

сообщения  
объединенного  
института  
ядерных  
исследований  
Дубна

СЗ46.38

E-25

16/vii-79

18 - 12286

В.С.Евсеев, Л.И.Какурин, Т.Н.Мамедов, А.Минкова,  
Ю.Ю.Осипов, В.С.Роганов, Б.М.Сабиров, В.С.Шашков

ИССЛЕДОВАНИЕ

С ПОМОЩЬЮ ОТРИЦАТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ МЮОНОВ

МИНЕРАЛЬНОЙ НАСЫЩЕННОСТИ

КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

ДО И ПОСЛЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

1979

18 - 12286

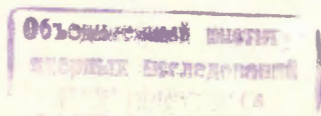
В.С.Евсеев, Л.И.Какурин\*, Т.Н.Мамедов, А.Минкова,  
Ю.Ю.Осипов,\*В.С.Роганов, Б.М.Сабилов, В.С.Шашков\*

ИССЛЕДОВАНИЕ

С ПОМОЩЬЮ ОТРИЦАТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ МЮОНОВ  
МИНЕРАЛЬНОЙ НАСЫЩЕННОСТИ

КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

ДО И ПОСЛЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ



\* Институт медико-биологических проблем  
Министерства здравоохранения СССР.

Евсеев В.С. и др.

18 - 12286

Исследование с помощью отрицательно заряженных мюонов минеральной насыщенности костной ткани человека до и после продолжительной гипокинезии

Впервые проведен "in vivo" анализ элементного состава и изменения минеральной насыщенности костной ткани человека при гипокинезии с помощью отрицательных мюонов. Характеристическое мезорентгеновское излучение, испускаемое после остановки мюонов в кости, регистрировалось с помощью  $\text{Ge(Li)}$ -детектора объемом  $55 \text{ см}^3$ . Эксперимент проведен с 18 добровольцами, перенесшими 180-суточное состояние неподвижности. Локальная поглощенная доза на пяточной кости за время 3-часового экспонирования ее на мюонном пучке составила  $0,2-0,3 \text{ бэр}$ , а доза общего облучения от рассеянного фона - не более  $1 \text{ мбэр}$ . Для контрольной группы испытуемых, не подвергавшихся профилактическим мероприятиям, наблюдается изменение содержания фосфора и кальция самое большее вдвое, а для групп, подвергшихся профилактическим мероприятиям (физические тренировки, миелектростимуляция, водно-солевые добавки к рациону), изменения значительно меньше. Зарегистрирована корреляция между изменением минеральной насыщенности и ее исходным уровнем.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Сообщение Объединенного института ядерных исследований, Дубна 1979

Evseev V.S. et al.

18 - 12286

Investigation of Mineral Saturation of the Human Bone by means of Negative Charged Muons before and after Continuous Immobility

The analysis of elemental composition and mineral saturation changes in the human bone has been carried out for the first time "in vivo" with the muonic X-ray spectroscopy techniques. Characteristic muonic X-ray ejected after muon stopping in a bone was detected by a  $\text{Ge(Li)}$  detector  $55 \text{ cm}^3$  in volume. The experiment was performed with 18 investigated men-volunteers who endured 180 day immobility state. The local engrossed dose in a heel bone during the 3 h exposition in the muonic beam constituted  $0,2-0,3 \text{ mrem}$ , and the total irradiation by the diffused background was not more than  $1 \text{ mrem}$ . For the control group being not exposed to preventive measures, the change in the content of phosphorus and calcium was as much as twice, but in the groups undergoing preventive measures (physical training, mиеlectrostimulation, water-salt additions to the ration) changes are considerably less. The correlation between the changes in mineral saturation and its initial level has been registered.

Communication of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1979

Представления о функциональной биохимии костной ткани до настоящего времени не получили достаточного развития. Одной из причин этого является отсутствие адекватных методов исследования. Лишь только применение радиоактивных изотопов и изучение скорости их внедрения в костную ткань позволило сделать шаг вперед в понимании процессов обмена веществ и формирования костной структуры. Тем не менее влияние целого ряда фактов на процесс минерализации кости еще не изучено в достаточной степени. В связи с освоением человеком космического пространства исследование минеральной насыщенности кости приобрело особую актуальность.

Вначале при изучении этого вопроса получил распространение метод денситометрии рентгенограмм. Однако в силу немонокроматичности рентгеновского излучения и поглощения его мягкими тканями точность этого метода была весьма низкой<sup>/1/</sup>. Более точным оказался метод фотонной абсорбции<sup>/2/</sup>, основанный на измерении поглощения костью монохроматического гамма-излучения изотопа иода. Однако как рентгенометрия, так и фотонная абсорбциометрия основаны на измерении проницаемости костной ткани для электромагнитного излучения и поэтому лишь косвенным образом характеризуют содержание фосфора и кальция в кости.

В последние годы были предприняты попытки использования отрицательно заряженных мюонов для целей элементного анализа биологических объектов. В работах<sup>/3/</sup> таким методом исследовался химический состав образцов различных тканей животных и человека, выделенных из организма. Впервые в работе<sup>/4/</sup> наблюдался спектр характерного мю-мезорентгеновского излучения, возникающий при остановке мюонов в организме живых

белых крыс, и выполнено исследование изменений в химическом составе тканей /по 10 элементам/, вызванных трехнедельным пребыванием животных на двух искусственных спутниках Земли: "Космос-605" и "Космос-690". Эта работа явилась важным этапом в подготовке экспериментов по изучению элементного состава организма живого человека.

Исследование проведено с 18 добровольцами - здоровыми мужчинами в возрасте 32-37 лет. Каждый из них в течение 182 суток содержался в условиях строгого постельного режима. Для имитации отдельных эффектов невесомости создавался небольшой /4°/ наклон кровати в сторону головы.

Все испытуемые были разделены на три группы. Первая группа была контрольной - ее члены находились в условиях постельного режима без каких-либо профилактических мероприятий. Мужчины второй группы содержались в аналогичных условиях, но выполняли комплекс профилактических мероприятий. В этот комплекс входили: физическая тренировка /2 часа в сутки с энергзатратами 300-350 ккал/ч/, миоэлектростимуляция, перед окончанием постельного режима - тренировка с применением ОДНТ /отрицательного давления на нижнюю часть тела/ и водно-солевые добавки к рациону. Профилактический комплекс у испытуемых третьей группы состоял из физических упражнений, объем которых не превышал 35% от физической нагрузки членов второй группы.

Выбор пяточной кости в качестве объекта исследования был обусловлен гомогенностью ее структуры, доступностью для измерений. Кроме того, на этой кости уже были проведены исследования с помощью методов, основанных на поглощении квантов электромагнитного излучения; эти исследования указывали на снижение минеральной насыщенности при действии гипокнезии или невесомости /2,5-8/.

Согласно современным представлениям минеральная компонента костной ткани представляет из себя слой микрокристаллов минерала оксипатита, содержащего фосфор и кальций. Минеральная и органическая компоненты костной ткани представляют в некотором смысле механическую смесь. Это обстоятельство важно иметь в виду при интерпретации данных, полученных с помощью мю-мезонов. Дело в том, что в самом общем виде закономерности атомного захвата отрицательных мюонов различ-

ными атомами в сложном химическом соединении еще только выявляются<sup>10/</sup>. В то же время известно, что в механических смесях атомов посадка мюона на орбиту вокруг атома того или иного элемента в первом приближении пропорциональна числу атомов в этих смесях. Поэтому в механических смесях, регистрируя характерное мезорентгеновское излучение, соответствующее различным атомам, мы можем полагать, что интенсивность спектра излучения каждого атома пропорциональна числу этих атомов в смеси.

Строго говоря, с помощью мюонов мы получаем информацию о вероятности захвата мюона различными атомами, а не об относительном количестве этих атомов. Однако для сравнительного анализа изменения минеральной насыщенности костной ткани у разных людей до и после эксперимента это несущественно. Для того, чтобы найти коэффициенты, связывающие интенсивность мезорентгеновского излучения с количеством соответствующих ему атомов необходимо в дальнейшем провести на образцах костной ткани сравнительный элементный анализ - с помощью мюонов и какого-либо известного химического или физико-химического метода.

Измерения мю-мезорентгеновских спектров при остановке мюонов в губчатой части пяточной кости человека проводились на диагностическом мюонном пучке синхроциклотрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. Для проведения исследования была разработана и построена специальная стальная камера с внутренним помещением площадью 2x3 м<sup>2</sup> и высотой 1,8 м. Камера имеет двойные стенки, промежуток между которыми заполнен водой для уменьшения дозы нейтронного фона от ускорителя. Наличие двойной металлической защиты практически сводит к нулю уровень электромагнитных помех внутри камеры, что облегчает работу электроники полупроводникового детектора мезорентгеновского излучения.

Пучок мюонов с энергией около 30 МэВ формировался в мезонном канале и через отверстие в стене камеры поступал на устройство для обеспечения остановок мюонов в центральной части пяточной кости левой стопы человека /рис. 1/.

Мюоны, проходя через два мониторинговых сцинтилляционных счетчика /1, 2/, через коллиматор /3/ с вкладышами /4/, блок переменной толщины из полистирола /5/ /где они теряют энер-

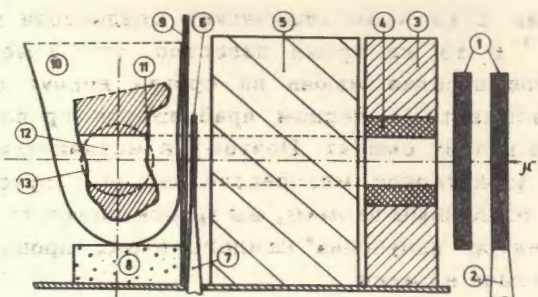


Рис.1. Схема расположения аппаратуры и стопы на мюонном пучке /вертикальная плоскость, проходящая через ось пучка/.

гию/ и тонкий счетчик /6/, останавливаются в объеме /12/ пяточной кости /11/. Путем изменения толщины полистиролового блока /5/ энергия мюонов после блока подбиралась таким образом, чтобы мюоны останавливались в центре пяточной кости. Поскольку разброс пробегов мюонов с энергией 30 МэВ составляет около  $2 \text{ г/см}^2$  /11/ ширина кривой остановок на половине высоты/, а толщина пяточной кости /по пучку/  $4,5 \pm 0,0 \text{ г/см}^2$ , более 95% всех остановок мюонов приходилось на долю губчатой внутренней части пяточной кости.

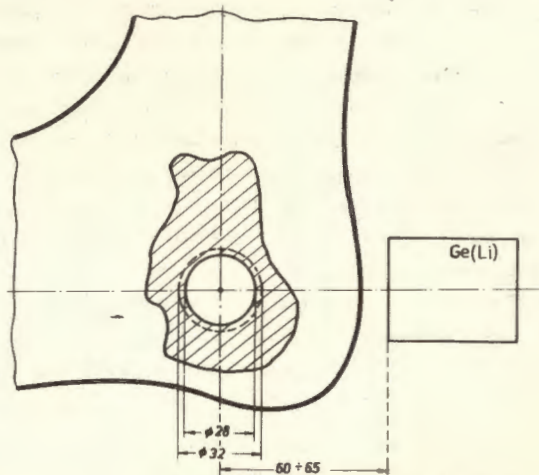


Рис.2. Относительное расположение стопы и Ge(Li) - детектора /вертикальная плоскость, перпендикулярная оси пучка/.

Диаметр вкладыша коллиматора /4/ выбирался таким образом, чтобы пучок не выходил за пределы губчатой части пяточной кости /если смотреть вдоль пучка/. На рис. 2 показано относительное расположение пяточной кости, сечения пучка /в максимуме кривой остановок/ и Ge(Li) - детектора. Все измерения проводились при диаметре коллиматора 28 мм /для контроля также было выполнено измерение с коллиматором диаметром 32 мм/. Распределение интенсивности по диаметру пучка в максимуме кривой остановок показано на рис. 3.

Процедура совмещения центра пяточной кости с центром пучка была следующей. Каждому испытуемому делали "мягкий" рентгеновский снимок левой стопы, который вырезался по наружному контуру мягкой ткани и копировался на лист бумаги. Перед измерением стопа испытуемого располагалась над копией рентгеновского снимка и накрывалась сверху выпрямленным в горизонтальной плоскости рентгеновским снимком, имеющим отверстие диаметром 1 мм в центре изображения пяточной кости. После совмещения контуров рентгеновского снимка, его копии и анатомических элементов стопы испытуемого отверстие в рентгеновском снимке проецировалось на медиальную поверхность стопы, и здесь ставилась метка. Многократное повторение этой процедуры /она производилась со всеми испытуемыми одним и тем же лицом/ показало, что ошибка в проецировании центра пяточной кости на поверхность стопы не превышает  $\pm 1,5 \text{ мм}$ .

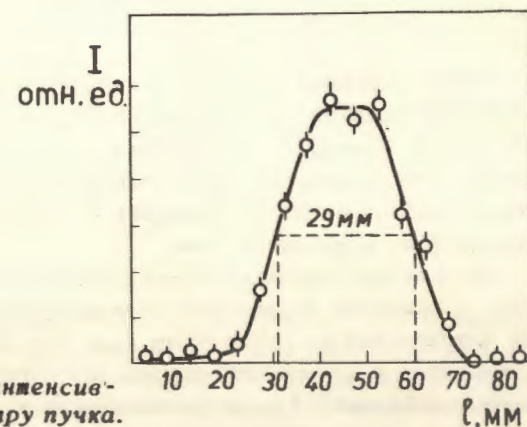


Рис.3. Распределение интенсивности мюонов по диаметру пучка.



Рис.4. Расположение конечности на мюонном пучке.

Стопа устанавливалась в нужное положение в плоскости, перпендикулярной оси пучка, путем совмещения метки на поверхности стопы с перекрестием нитей, указывающим центр пучка. Эта процедура также выполнялась одним и тем же участником эксперимента. Суммарная неточность обеих установочных процедур не превышала 2 мм.

Положение конечности испытуемого на пучке устанавливалось с помощью подвижного ложеента с ременными фиксаторами и подставки из пенопласта /см. рис. 4/. Человек размещался в кресле с фиксирующим левую ногу устройством. Правая нога была свободной. Рядом располагалась стойка с электроникой детектора и телевизионная передающая камера, посредством

которой проводилось непрерывное наблюдение как за самим испытуемым, так и /с помощью зеркала/ за положением его стопы на пучке. Во время измерений с испытуемым поддерживалась непрерывная двусторонняя связь.

Вентиляция камеры осуществлялась через ряд отверстий в стенах камеры путем ее подключения через специальный патрубок к вытяжной вентиляционной системе корпуса синхротрона Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. Температура в камере поддерживалась в пределах  $25 \pm 27^\circ\text{C}$ . При скорости остановок мюонов около  $10^3 \text{c}^{-1}$  один сеанс измерения мезорентгеновского спектра продолжался около трех часов. С помощью электроники выделялся во времени момент остановки каждого мюона, и сигнал из Ge(Li) - детектора регистрировался в режиме временных совпадений с сигналом остановки. Информация о мезорентгеновском спектре регистрировалась в режиме on-line с помощью ЭВМ HP2116C. Типичный мезорентгеновский спектр показан на рис. 5.

За время одного сеанса измерения локальная поглощенная доза на пяточной кости не превышала  $0,2 \pm 0,3$  бэр, а доза общего облучения от рассеянного фона была не более 1 мбэр.

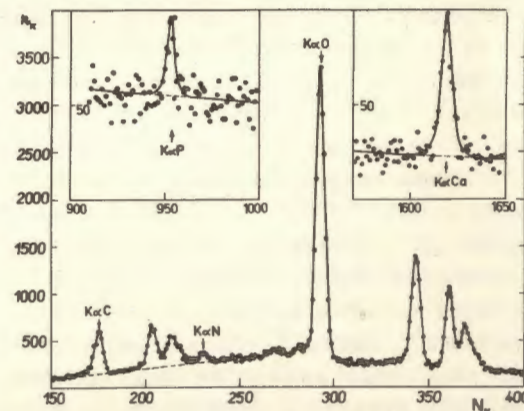


Рис.5. Спектр мезорентгеновского излучения при остановке мюонов в губчатой части пяточной кости человека /по оси абсцисс - номер канала амплитудного анализатора, по оси ординат - количество импульсов на канал, зарегистрированных в 3- часовой экспозиции/.

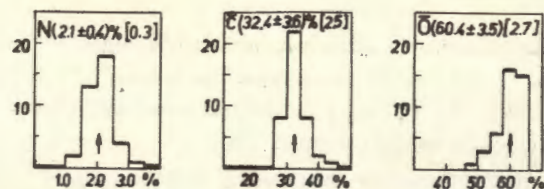
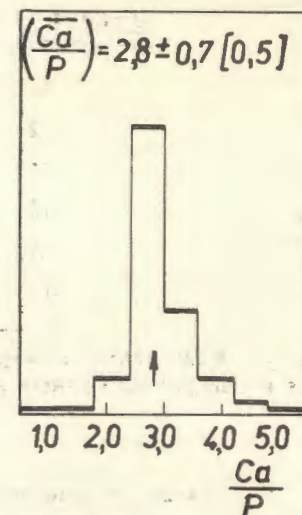


Рис.6. Распределение величины относительного вклада мезорентгеновского излучения азота, углерода и кислорода. /В круглых скобках указаны средние значения относительного вклада и дисперсия, полученные при обработке распределений, в квадратных скобках - средняя ошибка одного измерения/.

Обработка мезорентгеновских спектров проводилась на ЭВМ CDC-6500 по программе SAMPO<sup>12</sup>. При этом определялась площадь под каждым пиком спектра. После введения поправки на энергетическую зависимость эффективности Ge(Li)-детектора определялась сумма интенсивностей всех линий К-серии углерода и кислорода. В случае спектров азота, фосфора и кальция, где надежно зарегистрированы лишь  $K_{\alpha}$ -линии, интенсивность К-серии получали умножая интенсивность  $K_{\alpha}$  линии на коэффициенты, учитывающие вклад других линий К-серии; эти коэффициенты были получены на основе анализа мю-мезорентгеновских спектров азота, фосфора и кальция<sup>13</sup>. Разброс значений для каждого коэффициента, отражающий влияние химической связи на структуру мезорентгеновского спектра<sup>10,13</sup>, был учтен в качестве систематической погрешности этого коэффициента. Относительный вклад К-серии элемента /по отношению к суммарной интенсивности К-серии всех пяти элементов/, выраженный в процентах, условно принимался за относительное количество этого элемента.

Для отработки методики проводились измерения мю-мезорентгеновских спектров, полученных при облучении пяточной кости четырех человек из числа экспериментаторов. Измерения, проведенные с одним и тем же субъектом с интервалом в 6 месяцев, повторные измерения для проверки влияния на результат точности установки конечности на пучке, измерения при большем диаметре коллиматора /32 мм/ и при неоптимальной /в разумных пределах/ толщине блока 5 /см. рис. 1/ - все эти измерения указывали на отсутствие заметных систематических ошибок, превышающих статистическую ошибку, определя-

Рис.7. Распределение величины отношения содержания кальция к содержанию фосфора /обозначения такие же, как и на рис. 6/.



емую количеством зарегистрированных импульсов под пиками мезорентгеновских линий и фоном.

Всего было выполнено 41 измерение мезорентгеновских спектров: 11 из них - контрольные замеры, 24 - замеры на 12 испытуемых за четверо суток до эксперимента и спустя четверо суток после него; у 6 испытуемых /по 3 из второй и третьей групп/ по техническим причинам спектры измерены только после состояния гипокнезии.

На рис. 6 показано распределение частоты повторения измеренных относительных концентраций атомов С, N и O и приведены средние значения их относительных концентраций. Как видно из рис. 6, разброс относительно средних значений лишь немного превышает среднюю величину статистической ошибки измерения, что свидетельствует о незначительных /в пределах ошибок/ индивидуальных различиях в содержании этих легких элементов.

На рис. 7 представлено распределение, показывающее отношение содержания кальция к содержанию фосфора. Эта величина также характеризуется дисперсией, близкой к статистической ошибке измерения. Постоянство /в пределах ошибок/ отношения отражает тот факт, что при зарегистрированных /см. ниже/ изменениях суммарного содержания фосфора и кальция в костной ткани человека не происходит сравнимых изменений в относительном содержании фосфора и кальция.

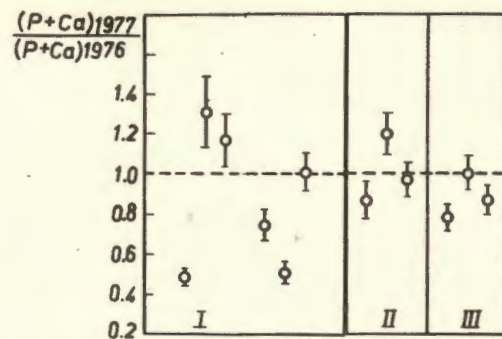


Рис.8. Изменение суммарного содержания фосфора и кальция для испытуемых разных групп /римские цифры над осью абсцисс/.

В отличие от рассмотренных выше распределение для суммарного вклада фосфора и кальция примерно на порядок шире статистического разброса и отражает индивидуальные различия в степени минеральной насыщенности губчатой кости. Максимальное различие достигает фактора 2,3 /см. рис. 8/.

Для испытуемых первой /контрольной/ группы наблюдается самый широкий диапазон изменений содержания фосфора и кальция: от увеличения на 20 ÷ 30% до уменьшения вдвое. Для членов второй и третьей групп изменения существенно меньше. Средние значения изменений по этим группам /соответственно -12, -12 и 0 процентов/ не отражают основных особенностей полученной совокупности данных.

Это обстоятельство побудило нас искать корреляции между эффектом гипокинезии и индивидуальными особенностями организма. Одна из таких корреляций показана на рис. 9. Видно, что максимальное уменьшение содержания фосфора и кальция имеет место для испытуемых с максимальной начальной минеральной массой кости, и, наоборот, создается впечатление, что в результате воздействия длительной антиортостатической гипокинезии происходит выравнивание минеральной насыщенности губчатой кости.

При сравнении наших результатов с теми, которые были получены методом фотонной абсорбции<sup>5-8</sup>, необходимо учитывать следующее обстоятельство. С помощью мюонов определяется элементный состав губчатой части пяточной кости, а мето-

дом фотонной абсорбции - степень минеральной насыщенности всей кости, включая ее кортикальный слой.

Поэтому оба класса экспериментов следует рассматривать как взаимно дополняющие друг друга. С этой точки зрения можно понять, почему в работе<sup>14</sup> был получен больший индивидуальный разброс степени минеральной насыщенности /до 4,5 раза/ и обратная и более слабая зависимость эффекта длительной гипокинезии от начальной минеральной массы во всей пяточной кости. Не исключено, что минеральная насыщенность губчатой части кости и ее кортикального слоя по-разному меняются в условиях гипокинезии. Эффекты, исследуемые методом фотонной абсорбции, являются довольно грубыми. Для более детального изучения перераспределения кальция и фосфора между разными участками кости целесообразно повторить эксперимент в условиях, когда минеральная насыщенность определяется одновременно двумя методами: с помощью мюонов и методом фотонной абсорбции.

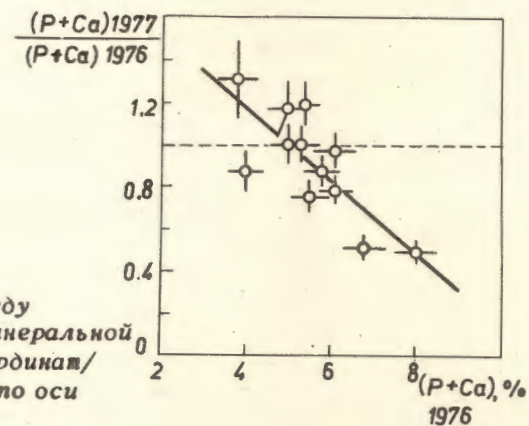


Рис.9. Корреляция между степенью изменения минеральной насыщенности /по оси ординат/ и ее исходным уровнем /по оси абсцисс/.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аккерман Ю. Биофизика. Изд. "Мир", М., 1964.
2. Rambaut P. et al. *Aerospace Med.*, 1973, 43, No. 6, p. 646.
3. Taylor M.C., Coulson L., Philips G.C. *Rad.Res.*, 1973, 54, p. 335; Hutson R.L. et al. *Radiology*, 1976, 120, p. 193.



4. Арльн Р. и др. ОИЯИ, 18-11844, Дубна, 1978.
5. Красных И.Г. Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1974, 8, № 1, с. 68.
6. Wheelon G. et al. *The Proc. of the Skylab Life Sciences Symp.*, 1974, vol. 1, p. 353.
7. Vogel J., Rambaut P. *Skylab 1/2 Preliminary Biomed. Report, NASA, 1973, p. 199.*
8. Бирюков Е.Н., Красных И.Г. Космическая биологическая и авиакосмическая медицина. 1970, 4, № 6, с. 42.
9. Глимчер М. Сб. статей: Современные проблемы биофизики. ИЛ, М., 1961, с. 94.
10. Герштейн С.С. и др. УФН, 1969, 97, с. 3; ОИЯИ, Д1,2,14-10908, Дубна, 1977.
11. Демьянов А.В., Роганов В.С. ОИЯИ, 1-4026, Дубна, 1968.
12. Routti J.T. UCRL-19452, 1969.
13. Евсеев В.С. и др. ОИЯИ, P15-10661, Дубна, 1977; ОИЯИ, P15-10662, Дубна, 1977.
14. Vogel J.D., Whittle M.W. *The Proc. of the Skylab Life Sciences Symp.*, 1974, vol. 1, p. 387.

Рукопись поступила в издательский отдел  
6 марта 1979 года.