

# ПРИМЕНЕНИЕ МЮОННЫХ АТОМОВ В БИОМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

*Б. М. Сабиров*

Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

В обзоре на примере экспериментальных работ ученых США, ФРГ и ЛЯП ОИЯИ показаны уникальные возможности применения мюонных атомов для сравнительного элементного анализа, в частности в биологии и медицине. Метод мюонных атомов обладает рядом преимуществ перед другими ядерно-физическими методами и открывает широкие возможности в дальнейшем развитии и применении в смежных областях науки и техники.

The review, based on the experimental works of USA and West Germany scientists as well as on the work of the scientists of LNP, JINR, shows the unique possibilities of muon atoms applications for the comparative element analysis, for instance, in biology and medicine. The method of muon atoms has some advantages as compared with other nuclear physics methods, and open wide perspectives for its development and application in adjacent fields of science and technology.

## ВВЕДЕНИЕ

С момента открытия деления урана в 1939 г. началось широкое и целенаправленное освоение атомной энергии, теоретические и экспериментальные исследования свойств атома и ядра. Фундаментальные исследования в ядерной физике привели к созданию большого числа ускорителей на различные энергии, реакторов, к разработке высокочувствительных средств регистрации ядерных процессов.

Разработанные в экспериментальной физике источники излучений и детекторы различных видов излучений оказались удивительно удобными и перспективными инструментами для целого ряда отраслей науки и техники.

Одним из направлений использования ядерно-физических методов является анализ элементного состава различных объектов, причем к настоящему времени эти методы из уникальных слаборазвитых и малодоступных превратились в одно из самых мощных средств решения современных научно-технических аналитических задач, которые требуют определения и сверхмалых концентраций, и проведения массовых анализов в технологии производства. Одним из аспектов использования достижений ядерно-физических методов элементного анализа является использование их в биологии и медицине.

Исследование химического состава живого организма без нарушения его жизнедеятельности очень важно и существенно обогащает

исследования в биологии и медицине. Изучению содержания и физиологической роли различных элементов в живом организме посвящены многочисленные работы [1—5]. И тем не менее понимание биологами и медиками биологического значения многих элементов и возможностей использования данных об элементном составе биожидкостей, тканей, отдельных органов и всего тела человека в диагностике, лечении и профилактике различных заболеваний недостаточно [4].

Для элементного *in vivo* или *in vitro* анализа применяются различные методы. Первоначально был применен метод радиоактивных изотопов, в котором по скорости внедрения изотопов в различные органы изучался процесс обмена веществ и формирование структуры различных тканей организма [см. 7, с. 1; 23, с. 299, 315]. Этот метод имеет большие ограничения и трудности для получения информации об элементном составе организма. Метод денситометрии рентгенограмм [8] и метод фотонной абсорбциометрии [9, 40] давали более полную картину элементного содержания живого тела или его частей, но все же и этого было недостаточно, так как оба метода основаны на измерении проницаемости, например, костной ткани для электромагнитного излучения и поэтому лишь косвенным образом характеризуют содержание фосфора и кальция в ткани. Большими преимуществами перед названными методами обладают методы активационного [4, 7, 23] и флуоресцентного анализов [6, 23]. В качестве активаторов в активационном методе применяются нейтроны, протоны,  $\gamma$ -кванты, тяжелые ионы.

Нового качественного уровня активационный метод достиг в результате использования объемного съема информации о структуре, составе внутренних органов тела и процессах, происходящих в них, и применения для этого мини- и микро-ЭВМ. Новое направление получило название томографии [43].

Нейтронно-активационный метод наиболее распространен и хорошо изучен. Сечения захвата нейтронов элементами и схемы распада возбужденных ядер после захвата нейтронов хорошо изучены и обширно представлены в литературе [10, 11]. В некоторых случаях нейтронно-активационным методом содержание каких-либо элементов определялось с погрешностью от 1,5 до 2,0%. Но и этот метод имеет свои недостатки: получение большей точности обходится дорогой ценой — доза облучения составляет несколько десятков, а иногда сотен и даже тысяч рад [7]. Поэтому такие исследования, где нужны высокие точности, проводят, как правило, *in vitro*, а в ряде случаев исследования были проведены на пациентах в клинике лучевой терапии. Для всех видов активационных и флуоресцентных *in vivo* исследований с применением тяжелых частиц, и особенно электромагнитного излучения, характерной трудностью является невозможность локализации их в исследуемом участке организма. В нейтронно-активационном методе есть эффект, который может существенно повлиять на погрешность измерения — это интерференционный эффект типа пары реакций  $^{27}\text{Al}(n, \gamma)^{28}\text{Al}$  и  $^{28}\text{Si}(n, p)^{28}\text{Al}$ .

А в некоторых случаях  $\gamma$ -линии, возбуждаемые при захвате нейтрона, вообще могут оказаться вне области чувствительности Ge (Li)- и NaI (Tl)-детекторов.

## 1. ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДА МЮОННЫХ АТОМОВ

Поиск и разработка новых адекватных физических методов прижизненного неразрушающего элементного анализа были и остаются актуальными для экспериментальной биологии и медицинских диагностических исследований. Один из таких новых методов появился на стыке физики элементарных частиц и атомной физики после открытия  $\mu^-$ -мезона (мюона) и после многочисленных экспериментальных и теоретических исследований процесса их атомного захвата при остановке в веществе [13].

В основе метода лежит способность мюона, замедляясь в веществе до малых скоростей, переходить в связанное состояние атома, заменяя на одной из атомных орбит электрон и образуя при этом возбужденный мезоатом. В этом процессе мюон в атоме играет роль электрона. Отличие его от электрона заключается в массе ( $m_\mu \cong \cong 105,7$  МэВ) и времени жизни (время жизни свободного мюона  $\tau_0 \cong 2,2 \cdot 10^{-6}$  с, а для мюона, связанного в атоме, время жизни  $\tau_1$  уменьшается с ростом атомного номера  $Z$ ).

При девозбуждении мезоатома мюон каскадным путем опускается на менее возбужденные уровни и излучает присущее ему характеристическое электромагнитное излучение  $X_\mu$ . Это излучение обусловлено электромагнитными переходами мюона с более возбужденных уровней на менее возбужденные. Переходы на основное состояние образуют спектр  $K$ -серии. Основными параметрами при их регистрации являются их энергия и интенсивность как отдельных линий серии, так и всей серии. В силу того что масса мюона более чем в 200 раз превышает массу электрона ( $m_e = 0,511$  МэВ), энергия мезорентгеновского излучения примерно во столько же раз больше энергии обычного электронного рентгеновского излучения этого же элемента [14]. Энергии  $K$ -серий элементов, входящих в живой организм, исключая водород, находятся в области энергий, доступных для измерения существующими детекторами, широко применяемыми в современной ядерной физике: сцинтилляционными NaI(Tl) и полупроводниковыми Ge(Li)- и Si(Li)-спектрометрами. В табл. 1 приведены основные элементы, входящие в организм человека, их примерное содержание в тканях организма и энергии их мезорентгеновского излучения. Данные о процентном содержании элементов в тканях организма человека взяты из работы [44].

Следует отметить, что данные об элементном составе организма человека в литературе довольно противоречивы.

$K$ -серия мезорентгеновского излучения (лаймановская серия) обусловлена только переходами на основное состояние. Поэтому должно быть соответствие между полным числом захваченных  $\mu^-$ -ме-

Таблица 1. Основные элементы, входящие в состав тканей организма человека, их процентное соотношение, энергии  $K_{\alpha}$ -линий их мезорентгеновских излучений

Элемент	Атомный номер	Массовое содержание, %			Энергия $K_{\alpha}$ -линий, кэВ
		Жир	Мускулы	Кости	
H	1	12,21	10,2	3,39	2,29
C	6	76,08	12,3	15,5	75,25
N	7	—	3,5	3,97	102,44
O	8	11,71	72,893	44,1	133,53
Na	11	—	0,08	0,06	250,20
Mg	12	—	0,02	0,21	294,30
P	15	—	0,2	10,2	456,22
S	16	—	0,5	0,31	516,19
K	19	—	0,3	—	712,23
Ca	20	—	0,007	22,2	782,76

зон атомами элемента в облучаемом образце и полным числом испускаемых  $\gamma$ -квантов лаймановской серии этого же элемента, т. е. определяя относительное число  $X_{\mu}$  лаймановской серии, излучаемых из различных элементов в мишени, можно определить относительное число мюонов, захваченных атомами тех же элементов.

Вероятность того, что мюон будет захвачен данным типом атома, закономерности распределения мюона между различными атомами в химически сложном образце, облучаемом мюонами, пока до конца не выяснены и еще исследуются многочисленными группами физиков в различных научных центрах СССР, Европы, США, Канады и Японии. Пока можно только твердо утверждать, что вероятность захвата мюона атомами сильно зависит от атомного номера  $Z$  и от числа атомов в образце. Первая и самая простая теория для вероятности захвата мюона данным типом атома в химическом соединении была предложена Э. Ферми и Э. Теллером в 1947 г., названная « $Z$ -законом» [12], согласно которому вероятность захвата мюона атомом пропорциональна его атомному номеру  $Z$  и концентрации. За прошедшее время обнаружены большие отклонения от  $Z$ -закона для различных химических соединений. Кроме этого, обнаружена сильная зависимость структуры  $K$ -серий  $X_{\mu}$ -спектров для некоторых атомов от вида химической связи в соединении, куда входит данный атом [13], т. е. обнаружено сильное влияние молекулярного окружения на мезоатомный каскад. Это означает, что появляется возможность получить по крайней мере качественную информацию о молекулярном состоянии вещества, в котором останавливаются мюоны, путем наблюдения относительных интенсивностей  $K$ -серий  $X_{\mu}$ -спектров.

Хотя на сегодняшний день не установлено четкое соотношение между вероятностью захвата мюона атомом и различными физико-

химическими параметрами вещества, в качестве первого приближения, которое, видимо, более справедливо для механической смеси атомов или для биологических объектов, можно использовать с погрешностью несколько процентов выражение  $\alpha W_i / \Sigma W_i \simeq P_i / \Sigma P_i$ , которое означает приближенное равенство относительной интенсивности мезорентгеновского спектра  $W_i / \Sigma W_i$  для  $i$ -го элемента в механической смеси относительному массовому содержанию  $P_i / \Sigma P_i$  данного элемента. Это довольно простое соотношение подлежит экспериментальной проверке, в случае биомедицинских объектов для различных тканей и органов живого организма *in vitro*, но для костной ткани, например, оно, видимо, может быть принято с большим доверием, так как минеральная и органическая компоненты кости представляют собой в некотором смысле органическую связь гидроксиапатита и коллагена [32].

Недостатком метода мюонных атомов является его нечувствительность к водороду, вернее, невозможность регистрации его мезорентгеновского излучения обычными методами полупроводниковой или сцинтилляционной спектрометрии. Однако косвенно можно учесть вклад мюонов, захваченных водородом: образовавшаяся система ( $\mu^-p$ ) имеет примерно в 100 раз меньшие атомные размеры по сравнению с обычным атомом водорода. Благодаря этому образовавшаяся нейтральная система ( $\mu^-p$ ) может проникнуть внутрь электронной оболочки любого атома с большим  $Z$  и близко подойти к ядру, в результате чего мюон может быть перехвачен на низколежащие мезоатомные орбиты этого атома, т. е. даст некоторый вклад в  $X_\mu$ -спектр мезоатома  $Z$ . Процесс перехвата мюона от водорода на атом  $Z$  также находится в процессе исследования, поэтому еще невозможно сделать количественную оценку этого процесса, можно ограничиться лишь качественной [28, 29].

Поэтому на сегодняшний день рассчитывать на абсолютные измерения элементного состава вещества с помощью мюонных атомов не приходится. Для проведения абсолютных измерений необходимо провести большой цикл исследований. Но зато относительное изменение количества какого-либо элемента в образце можно регистрировать с достаточно большой точностью, используя последние достижения прецизионной спектрометрии мезорентгеновского излучения на пучке.

## 2. ЭКСПЕРИМЕНТЫ С ЖИВОТНЫМИ

Впервые идею использования мюонов для элементного анализа живого организма выдвинули независимо друг от друга проф. Х. Даниэль (ФРГ) [15] и группа советских физиков (В. Г. Зинов, А. Д. Кожин, А. И. Мухин) [16]. А вскоре в Лос-Аламосе (США) были сделаны расчеты на ЭВМ для фантома человека и получен синтетический спектр мезорентгеновского излучения, который ожидается получить при облучении человека на пучке  $\mu^-$ -мезонов [17] (рис. 1). При этом приближение в расчетах взято следующее: все элементы, входящие

в состав организма человека, испускают мезорентгеновское излучение из глубины 10 см мягкой ткани живого организма, а  $X_{\mu}$ -излучение регистрируется Ge(Li)-детектором с чувствительным объемом 30 см<sup>3</sup>.

Затем были проведены *in vitro* измерения мезорентгеновских спектров на отдельных органах и тканях животных и людей [18—21].

В работе [18] был измерен мезорентгеновский спектр из кости быка массой 554 г. При  $3 \cdot 10^7$  остановках мюонов в мишени соответствующая радиационная доза составила около 200 мрад.

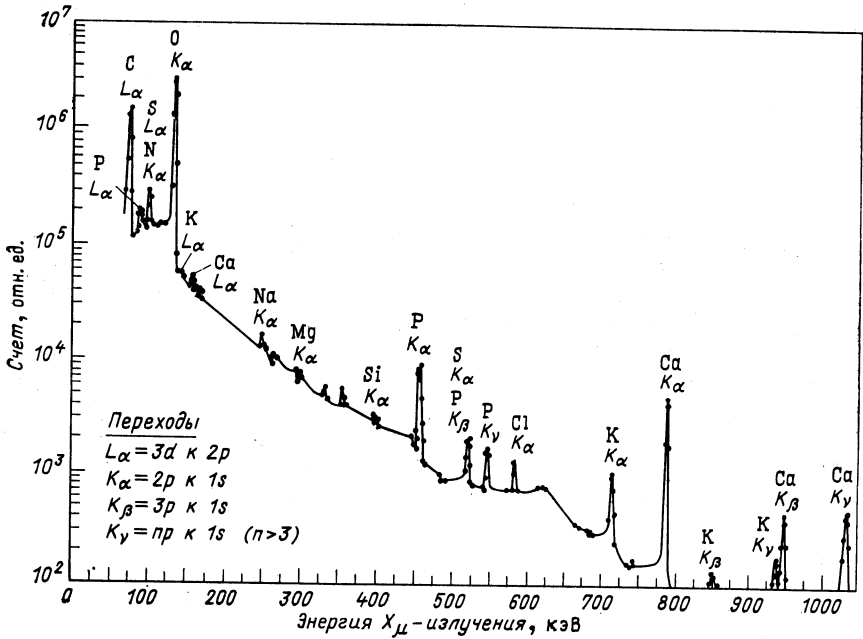


Рис. 1. Синтетический мезорентгеновский спектр из фантома человека, рассчитанный на ЭВМ

Использовался Ge(Li)-детектор с чувствительным объемом 40 см<sup>3</sup>. На спектре  $X_{\mu}$ , опубликованном в работе, хорошо наблюдаются  $K$ -серии углерода и кислорода и  $K_{\alpha}$ -линии азота, алюминия, фосфора и кальция. Полученные массовые концентрации кальция и фосфора составили  $(10 \pm 2) \%$  и  $(4,5 \pm 1,0) \%$  соответственно, что близко к некоторым литературным данным 11 и 5% соответственно, но отличается существенно от данных [44] (см. табл. 1).

Группой американских физиков проведено обширное *in vitro* исследование различных тканей и органов разных животных с помощью мюонных атомов на мюонном пучке Лос-аламосской мезонной фаб-

рики [21]. Измерения мезорентгеновских спектров проведены на мышечной, жировой тканях, печени свиньи, мышечной ткани и печени быка, костной ткани, печени и периферической крови собаки с целью иллюстрации чувствительности метода мюонных атомов к различию в элементных составах перечисленных образцов ткани. Для нескольких образцов проведен условный химический анализ физико-химическими методами и результаты сравнены с данными измерений  $X_{\mu}$ -методом.

Для регистрации мезорентгеновского излучения был применен Ge(Li)-детектор с чувствительным объемом около  $25 \text{ см}^3$ . Для получения интенсивностей  $X_{\mu}$ -линий вводились поправки на эффективность детектора, самопоглощение  $X_{\mu}$  в образцах и на фоновое излучение. Полученные интенсивности  $X_{\mu}$ -линий для N, C и O нормализовались к 100%. Для мягких тканей изучали только углерод, азот и кислород, а для кости — также фосфор и кальций. Для химического анализа срезали от каждого образца по десять кусочков с различных участков, причем погрешность химического анализа составила меньше 0,1%.

В результате исследования продемонстрирована очевидная вариация количества C, N и O в исследованных образцах тканей, причем относительное содержание кислорода растет в прогрессии: жировая ткань, мышечная ткань, печень, кровь.

Сравнение относительного вклада элементов C, N и O в образцы исследованных тканей животных двумя методами не продемонстрировало хорошего согласия результатов, особенно для кислорода и углерода. Для азота согласие относительно хорошее. Авторы объясняют разницу результатов не погрешностью  $X_{\mu}$ -метода, а погрешностями, обусловленными изготовлением образцов для химического анализа.

Конечно, это вполне может быть, так как для химического анализа берутся тонкие срезы с поверхности образцов, а  $X_{\mu}$ -методом «просматривается» весь объем. И совершенно не очевидно, что среднее элементное содержание кусочков с поверхности такое же, что и среднее по всему объему.

К сожалению, в работе не сделан химический анализ кости. Однако отношение вкладов фосфора и кальция в  $X_{\mu}$ -спектре в разумном согласии с результатами химического анализа в работе [22].

Таким образом, в работах [15—21] были продемонстрированы уникальные и широкие возможности нового метода, уже получившего свое название метода мюонной диагностики. И все же главный шаг не был сделан — не было поставлено ни одного эксперимента с живым организмом *in vivo*.

Первые такие эксперименты были начаты в Лаборатории ядерных проблем Объединенного института ядерных исследований в 1973 г. под руководством д-ра физ.-мат. наук В. С. Евсеева в рамках специального биологического эксперимента совместно с Институтом медико-биологических проблем (ИМБП). Первые опыты выполнялись

на животных — на белых крысах линии Wistar [31]. Масса каждой крысы 180—200 г.

Методика измерения спектров мезорентгеновского излучения довольно хорошо отработана и состоит в следующем:  $\mu^-$ -мезоны высокой энергии, получаемые от синхроциклотрона на 680 МэВ Лаборатории ядерных проблем, транспортировались с помощью мезонного тракта [37] к экспериментальной установке, тормозились в блоке полистирола до такой энергии, чтобы они останавливались во всем теле животного (рис. 2). Момент остановки мюона выде-

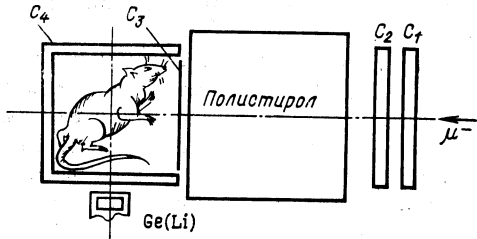


Рис. 2. Расположение аппаратуры на пучке (вид сверху):

$C_1 \div C_4$  — сцинтилляторы; размеры  $C_1$  и  $C_2$  —  $100 \times 100 \times 10$  мм,  $C_3$  —  $80 \times 80 \times 1$  мм,  $C_4$  — в направлении, перпендикулярном плоскости чертежа, размером 120 мм, в плоскости чертежа  $100 \times 80 \times 100$  мм, толщина — 6 мм

лялся системой сцинтилляционных счетчиков совпадением  $C_1 C_2 C_3 \overline{C_4}$ . Методика измерения мезорентгеновских спектров подробно описана в [25, 47]. Крыса помещалась в специально изготовленный пенал из пенополистирола с отверстиями для доступа воздуха. Принудительная вентиляция обеспечивала постоянную циркуляцию воздуха вокруг и внутри пенала. Размеры пучка мезонов обеспечивали равномерное облучение всего тела животного. Для увеличения скорости счета детектор располагался в непосредственной близости от исследуемого объекта (рис. 2).

Для достижения более однородного «просматривания» всех частей организма периодически менялось положение объекта относительно детектора. Естественно, внутренняя часть тела животного при этом «просматривалась» детектором менее эффективно. Кванты мезорентгеновского излучения из мишени регистрировались полупроводниковым Ge(Li)-спектрометром с чувствительным объемом около  $41 \text{ см}^3$ . Получаемые из Ge(Li)-детектора аналоговый и временной сигналы подавались соответственно на амплитудный преобразователь и в режим быстрых совпадений с сигналом остановки  $\mu^-$ -мезона в мишени. Электронные блоки для временного канала Ge(Li)-детектора были разработаны в Лаборатории ядерных проблем специально для временных измерений [24] и позволили получить временное разрешение быстрых совпадений  $T_\gamma - T_{\mu\text{-stop}} \sim 12 \div 15 \text{ нс}$ , что дало возможность надежно выделять мезорентгеновское излучение на фоне рассеянного излучения от ускорителя в месте расположения экспериментальной установки. Отобранные таким образом сигналы мезорентгеновского излучения сортировались в зависимости от времени их прихода в гамма-детектор с помощью малой ЭВМ HP-2116C в режиме «On-line» и накапливались на магнитных дисках и магнит-



ных лентах. При этом режиме работы возможно было постоянно вести визуальный контроль за ходом эксперимента на графическом дисплее [26]. Один из рабочих спектров, полученный при облучении крысы, показан на рис. 3.

Из группы линий, относящихся к мезоатомам тяжелее кислородного, видны самые сильные  $K_{\alpha}$ -линии, соответствующие атомным переходам  $2p \rightarrow 1s$ . Низкоэнергетическая часть  $X_{\mu}$ -спектров исследовалась с помощью Ge(Li)-детектора с чувствительным объемом  $2,4 \text{ см}^3$  (рис. 4) при остановке мюонов в организмах 9 мышей, экспонировавшихся на пучке мезонов в идентичных экспериментальных условиях.

Полученные мезорентгеновские спектры обрабатывались на ЭВМ СДС-6500 с помощью программы SAMPO [27], адаптированной в ОИЯИ. Число импульсов под каждым пиком соответствовало относительному вкладу данного элемента в исследуемый объект. Вводилась поправка на зависимость эффективности детектора от энергии мезорентгеновского излучения и на вклад более высоких переходов в  $K$ -серии каждого элемента. Для учета вклада этих линий использовались как литературные данные [18], так и результаты наших измерений мезорентгеновских спектров для ряда соединений, входящих в состав живых организмов. Для кислорода, углерода и азота, у которых наблюдались все линии  $K$ -серии, брались суммы измеренных интенсивностей всех линий  $K$ -серии.

В связи с освоением человеком космического пространства исследование минеральной насыщенности кости приобрело особую актуальность [9, 33]. Представления о функциональной биохимии костной ткани до настоящего времени не получили достаточного развития из-за отсутствия адекватных методов исследования. А поскольку метод мюонных атомов наилучшим образом применим к измере-

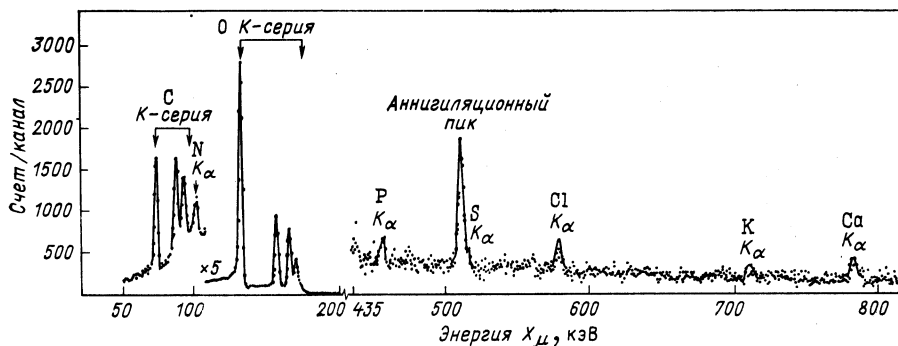


Рис. 3. Спектр мю-мезорентгеновского излучения из организма крысы. По оси абсцисс — энергия  $X_{\mu}$ , по оси ординат — количество импульсов на интервал энергии

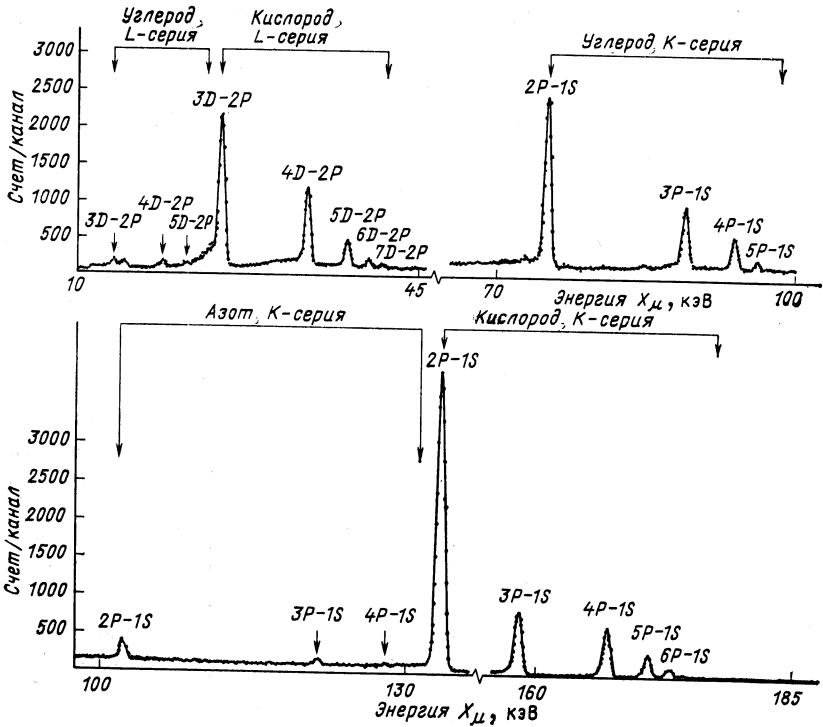


Рис. 4. Спектр низкоэнергетической части мезорентгеновского излучения из организма 9 мышей, измеренный с помощью Ge(Li)-детектора с чувствительным объемом около 2,4 см<sup>3</sup>

нию относительного изменения содержания элементов в образце, то представлялось перспективным использовать этот метод в следующем биологическом эксперименте, который был выполнен в Лаборатории ядерных проблем, — исследовании влияния фактора космического полета (гипокинезии) на элементное содержание живого организма, и в особенности на содержание кальция в скелете животного. Для этого были измерены спектры мезорентгеновского излучения из 3 крыс линии Wistar, испытавших трехнедельный орбитальный полет на искусственных спутниках Земли «Космос-605» и «Космос-690». Крысы экспонировались на пучке  $\mu^-$ -мезонов до полета, сразу после полета и спустя месяц после приземления [31]. Методика измерения была аналогична описанной выше, но для более эффективной регистрации мезорентгеновского излучения тяжелых элементов (от фосфора до кальция) был применен Ge(Li)-детектор с чувствительным объемом около 55 см<sup>3</sup>, изготовленный специально для этой цели в Рижском научно-исследовательском институте радио-

изотопного приборостроения [34]. Результаты измерений приведены в табл. 2 и 3.

Указанные в табл. 2 и 3 погрешности являются статистическими, куда для всех элементов, кроме С и О, включены погрешности, обусловленные учетом высоких линий К-серии. Погрешности, учитывающие эффективность детектора, не включены, так как нас интересуют только относительные изменения в содержании элементов.

Из табл. 2, 3 видно, что в пределах статистических погрешностей химические составы животных до полета и после не отличаются,

Таблица 2. Относительное содержание элементов в организме крыс (№ 1 — лабораторный контроль; № 2 — находившаяся в ИСЗ «Космос-605»)

Элемент	Относительное содержание элементов, %		
	№ 1	№ 2	
		через 1 сут после окончания полета	через 30 сут после окончания полета
C		15,7±0,5	19,7±0,5
N		2,7±0,6	3,0±0,6
O	80,0±1,9	78,7±1,8	75,0±1,8
Na	0,17±0,01	0,18±0,01	0,123±0,011
Mg	0,03±0,01	0,036±0,012	0,032±0,014
P	0,47±0,02	0,48±0,01	0,492±0,015
S	0,28±0,02	0,32±0,01	0,031±0,013
Cl	0,17±0,01	0,16±0,02	0,110±0,012
K	0,30±0,02	0,29±0,03	0,250±0,014
Ca	0,99±0,07	1,07±0,07	0,954±0,028

Таблица 3. Изменения в содержании элементов в организме крыс, испытавших космический полет в ИСЗ «Космос-605», «Космос-690»

Элемент	Отношение содержания элемента после полета к его содержанию до полета		
	«Космос-605»	«Космос-690»	
		Крыса № 1	Крыса № 2
C	1,26±0,05	1,11±0,03	1,13±0,03
N	1,11±0,29	1,03±0,02	1,02±0,02
O	0,95±0,03	0,98±0,03	0,98±0,02
Na	0,70±0,07	1,06±0,08	1,10±0,35
Mg	0,90±0,52	1,2±0,6	—
P	1,02±0,04	1,02±0,05	0,98±0,08
S	0,97±0,05	1,14±0,09	1,18±0,14
Cl	0,69±0,17	0,94±0,13	1,0±0,3
K	0,86±0,10	0,97±0,12	1,07±0,17
Ca	0,89±0,06	1,08±0,10	0,85±0,07

за исключением углерода: наблюдается четкое увеличение его содержания после полета. Причины этого увеличения пока не ясны. Некоторое уменьшение содержания натрия, хлора для крысы, летавшей в ИСЗ «Космос-605», может быть связано с изменением рациона питания после окончания полета.

Полученные нами данные показывают, что в результате действия факторов космического полета не происходит заметного выноса тяжелых элементов из организма животных, а наступает, вероятно, перераспределение их между тканями или органами тела. Такого рода информация имеется также в результатах работы [35]. Поэтому становится очевидным тот факт, что изменение минеральной насыщенности костной ткани следует наблюдать на определенных участках скелета, а не во всем организме. Кроме этого, в связи с дальнейшим увеличением сроков пребывания человека в орбитальном полете и обнаружением при этом заметных отклонений в жизнедеятельности всего организма и отдельных его органов [33, 39] становится очевидной необходимость выработки наиболее реалистических оценок по профилактике и терапии нарушений водно-солевого обмена. Такую оценку можно сделать в условиях моделирования факторов космического полета, в частности при длительной антиортостатической гипокинезии.

### 3. ИССЛЕДОВАНИЯ С ЛЮДЬМИ

В рамках сотрудничества между ОИЯИ и Институтом медико-биологических проблем МЗ СССР был запланирован и осуществлен эксперимент по отработке методики мезохимического анализа минерального состава костной ткани человека после пребывания человека в экстремальных условиях [38]. Исследование проведено с 18 здоровыми мужчинами в возрасте 32—37 лет. Все они в течение 182 сут находились в условиях строгого постельного режима (антиортостатической гипокинезии). Для моделирования условий невесомости создавался небольшой (около  $4^\circ$ ) наклон кровати в сторону головы. Все испытуемые были разделены на три группы. Первая группа была контрольной — она находилась в условиях постельного режима без каких-либо профилактических мероприятий. Мужчины второй группы выполняли комплекс профилактических мероприятий. В этот комплекс входили: физическая тренировка (2 ч в сутки с энергозатратами 300—350 ккал/ч), миоэлектростимуляция, перед окончанием постельного режима — тренировка с приложением 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% физической нагрузки второй группы. Измерения мезорентгеновских спектров проводились на пяточной костной ткани за четверо суток до начала режима гипокинезии и спустя четверо суток после его окончания.

Выбор пяточной кости в качестве объекта исследования был обусловлен гомогенностью ее структуры, доступностью для измерений, а также возможностью надежного выделения остановок мюонов в пяточной кости с исключением вклада от прилегающих мягких тканей, автоматически ведущее к локализации остановок только в губчатой части пяточной кости.

Для проведения измерений были проведены некоторые специальные подготовительные работы. Во-первых, для размещения испытуемого и электроники вместе с Ge(Li)-детектором был сооружен металлический бокс с двойными стальными стенками, промежуток между которыми заполнен водой для уменьшения фона от ускорителя; нахождение электроники внутри металлического бокса резко уменьшало электромагнитные наводки, что облегчало работу чувствительной электроники полупроводникового детектора, отчего увеличивалась надежность полученных результатов. В помещении обеспечивался доступ свежего воздуха, за испытуемым и положением его ноги, закрепленной на пучке мезонов, велось постоянное наблюдение с помощью телекамеры. Фон от ускорителя в месте расположения испытуемого по измерениям дозиметрической службы составил  $\sim 7,0$  мбэр за 3 ч работы ускорителя (время, в течение которого испытуемый облучался пучком), т. е. примерно 0,03 предельно допустимой кварцальной дозы на весь организм для непрофессионалов. Специально сформированный пучок мюонов [37] с энергией около 30 МэВ формировался в мезонном канале и через отверстие в стене бокса поступал на устройство для обеспечения остановок мюонов в центральной части пяточной кости левой стопы человека (рис. 5). Оценка поглощенной дозы в пяточной кости, обусловленной суммарным количеством остановившихся  $\mu^-$ -мезонов при скорости реальных остановок около  $10^3 \mu^-/с$ , за 3 ч измерений оказалась не более 0,25 бэр, что составляет около 0,07 предельно допустимой кварцальной локальной дозы на пяточную кость для непрофессионалов.

Мюоны, проходя через два мониторинговых сцинтилляционных счетчика 1, 2, через коллиматор 3 с вкладышем 4, блок полистирола переменной толщины 5, где они теряют энергию, и тонкий счетчик 6, останавливаются в объеме 7 пяточной кости 8. Поскольку разброс пробегов мюонов с энергией 30 МэВ составляет около  $2 \text{ г/см}^2$  [37], а толщина пяточной кости по пучку около  $4,5\text{--}5,0 \text{ г/см}^2$ , то более 95% всех остановок мюонов приходилось на долю губчатой, внутренней части пяточной кости (рис. 6).

С целью увеличения стабильности и надежности работы аппаратуры аналоговая и логическая части спектрометрической электроники были собраны в стандарте КАМАК, которые позволяли управлять экспериментом и контролировать его ход с помощью ЭВМ HP-2116С [36, 47]. На рис. 7 показан типичный спектр мезорентгеновского излучения из пяточной кости человека при трехчасовой экспозиции на мюонном пучке, полученный с помощью Ge(Li)-детектора с чувствительным объемом около  $55 \text{ см}^3$ . Временное разрешение совпаде-

ний  $T_{\gamma} + T_{\mu\text{-stop}}$  при этом было около 15—20 нс, энергетическое разрешение спектрометрического канала 2,5—2,6 кэВ на линии  $^{60}\text{Co}$ .

Для отработки методики проводились измерения мезорентгеновских спектров из пяточной кости четырех экспериментаторов (названных добровольцами в отличие от испытуемых). Измерения, проведенные с одним и тем же лицом с интервалом в шесть месяцев, повторные измерения через каждые сутки для проверки влияния на результат точности установки конечности на пучке, измерения при большем диаметре коллиматора и при неоптимальных (в разумных пределах) толщинах блока (см. поз. 5 на рис. 5) — все эти измерения указывали на отсутствие заметных систематических погрешностей, превышающих статистическую погрешность, определяемую количеством зарегистрированных импульсов под пиками мезорентгеновских линий и фоном.

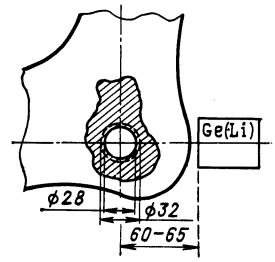
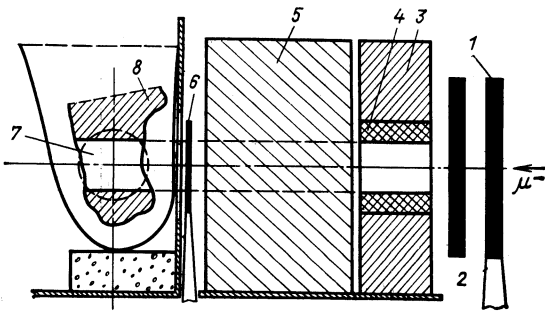


Рис. 5. Схема расположения аппаратуры и стопы в мюонном пучке (вертикальная плоскость, проходящая через ось пучка)

Рис. 6. Относительное расположение стопы и Ge(Li)-детектора (вертикальная плоскость, перпендикулярная оси пучка)

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. Поскольку вклад каждого элемента в пяточную кость определялся с помощью выражения  $W_i/\sum W_i$  для всех испытуемых в совершенно идентичных условиях, то вполне разумно рассматривать индивидуальные отличия вкладов того или иного элемента в кость каждого испытуемого. По результатам измерения оказалось, что индивидуальный разброс содержания легких элементов С, N и О в пяточных костях большинства испытуемых лишь незначительно превышает среднюю статистическую погрешность измерения, что говорит об относительно одинаковом их содержании в кости (рис. 8).

Иная картина для тяжелых элементов минерального компонента кости, фосфора и кальция. Индивидуальный разброс их содержания  $W_i/\Sigma W_i$  довольно велик: отличие друг от друга доходило до 2—2,5 раза. Во столько же раз отличались суммарные вклады  $P + Ca$  от индивида к индивиду. Но зато отношение вклада этих элементов проявляет большое постоянство (в пределах погрешностей) (рис. 9). На рис. 10 показаны результаты контрольных измерений содержания минерального компонента ( $P + Ca$ ) в пяточных костях добровольцев.

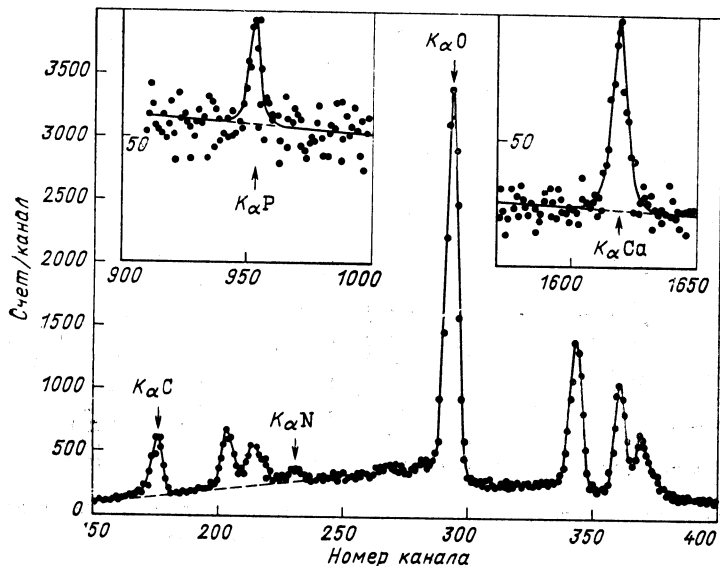


Рис. 7. Спектр мезорентгенового излучения при остановке мюонов в губчатой части пяточной кости человека, измеренный в трехчасовой экспозиции

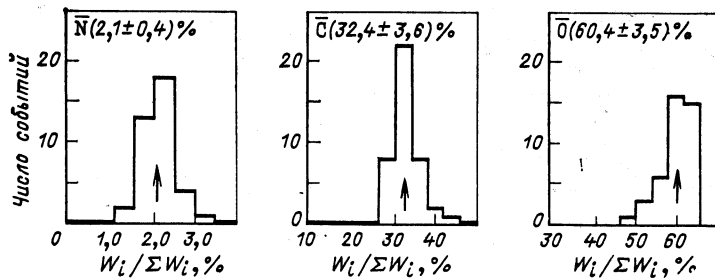


Рис. 8. Распределение относительного вклада мезорентгенового излучения азота, углерода и кислорода. В скобках — средние значения и дисперсия, полученные при обработке распределений

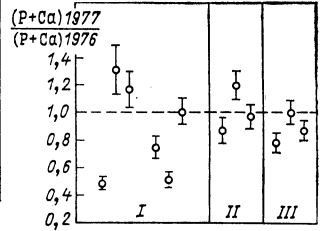
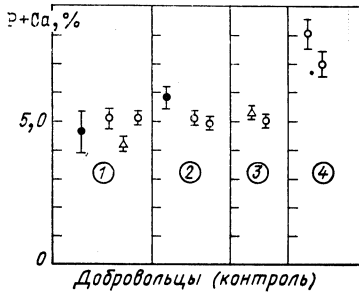
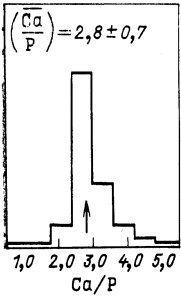


Рис. 9. Распределение отношения содержания кальция к содержанию фосфора

Рис. 10. Контрольные измерения минерального компонента для экспериментаторов (добровольцев):

● — 1976 г.; ○ — 1977 г.; △ — 1977 г. (нестандартные условия)

Рис. 11. Изменение суммарного содержания фосфора и кальция для испытуемых разных групп

Наблюдается довольно хорошая воспроизводимость измерений. У добровольца № 4 наблюдается повышенное содержание минерального компонента.

Результаты исследования влияния состояния неподвижности (гипокинезии) на содержание минерального компонента в пяточной кости человека таковы: для испытуемых первой контрольной группы наблюдается самый широкий диапазон изменения суммарного содержания фосфора и кальция — от увеличения на 25% до уменьшения вдвое (рис. 11). Для испытуемых II и III групп изменения существенно меньше. У шести испытуемых (по 3 из II и III групп) по техническим причинам спектры измерены только после состояния гипокинезии.

Средние значения изменений  $P + Ca$  по трем группам (соответственно —12, 0 и —12%) демонстрируют некоторую тенденцию к реакции на профилактические мероприятия: если вспомнить, что I группа пребывала в постельном режиме без профилактики, а III получала всего лишь 35% нагрузки второй группы, то некая корреляция прослеживается. Но для твердых утверждений о наличии реакции испытуемых на профилактические меры нужно провести эксперимент на большем числе испытуемых и с более длительной экспозицией. Не исключено, что изменения в содержании минерального компонента меньше связаны с различиями в условиях проведения эксперимента, но гораздо большую роль играет индивидуальная реакция организма на состояние гипокинезии. Эта точка зрения находит свое подтверждение в наличии корреляции между степенью изменения минеральной насыщенности и ее исходным уровнем (рис. 12).

Из рис. 12 видно, что максимальное уменьшение содержания  $P + Ca$  наблюдается для испытуемых с максимальной начальной мине-



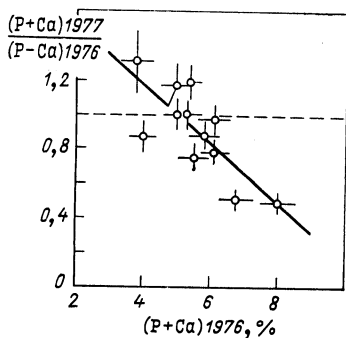


Рис. 12. Корреляция между степенью изменения минеральной насыщенности (по оси ординат) и ее исходным уровнем (по оси абсцисс)

ном их состоянии характерно большое различие в содержании фосфора и кальция.

В работе [39] была сделана попытка предупреждения деминерализации костной ткани при длительном пребывании на постельном режиме 90 здоровых молодых людей, а степень деминерализации измерялась методом фотонной абсорбциометрии и исследования экскреций. Вывод — однозначный: выполнение физических упражнений не предупреждает деминерализации костной ткани, гораздо эффективней действует добавка к рациону питания фосфатов и кальция.

В другой работе американских ученых [40] в эксперименте на 15 испытуемых была исследована деминерализация пяточной кости (а также лучевой и локтевой костей рук, в которых никакой деминерализации не зафиксировано) тоже совмещением двух методов: измерением потерь минеральных веществ организмом в экскрециях и измерением общего изменения минеральной насыщенности методом фотонной абсорбциометрии [измерение поглощения в пятке рентгеновского излучения из  $^{125}\text{I}$  с энергией 27,5 кэВ с помощью NaI(Tl)-детектора].

В этой работе получен хоть и слабый, но противоположный результат: у лиц с высокой начальной степенью минерализации пяточной кости наблюдается меньшая потеря минерального компонента при постельном режиме. Но следует помнить, что этот вывод в основном делается по исследованиям выноса минеральных солей в экскрециях. Поэтому если происходит перераспределение минеральных солей в окружающую кость ткань, включая кортикальный слой, то метод поглощения рентгеновского излучения не способен различить, где именно увеличилось содержание кальция, а где уменьшилось, т. е. этим методом исследуется состав всей пятки, включая кортикальный слой кости и мягкую мышечную ткань, в то время как мюонный метод определяет состав преимущественно губчатой части пяточной кости. Поэтому оба этих метода, видимо, следует рассматривать как взаимно дополняющие друг друга. С этой точки зрения можно понять, почему в работе [40] был получен бóльший индивидуальный

разброс степени минеральной насыщенности в нормальном состоянии (до 5 раз) и обратная более слабая зависимость эффекта длительной гипокинезии от начальной минеральной массы всей пяточной кисти. Возможно поэтому в этом эксперименте также не было установлено никакой корреляции между изменением содержания минеральной компоненты кости и различными профилактическими мероприятиями, предназначенными для уменьшения влияния гипокинезии. Не исключено, что минеральная насыщенность губчатой части кости и ее кортикального слоя по-разному меняются в экстремальных условиях (см., например, [41]). Для более детального изучения перераспределения кальция и фосфора между разными участками кости, видимо, целесообразно совместить оба этих метода.

#### 4. АБСОЛЮТНАЯ КАЛИБРОВКА МЕТОДА МЮОННОЙ ДИАГНОСТИКИ

Как показано выше, метод мюонной диагностики позволяет получать информацию лишь об относительном изменении количества элементов в органическом или минеральном компонентах живого организма при функциональных изменениях процесса жизнедеятельности, которые могут быть вызваны или патологическими процессами, или экстремальными условиями (например, невесомостью). Для того чтобы знать о фактическом массовом вкладе какого-либо элемента в содержание исследуемого живого объекта, необходимо знать калибровочные коэффициенты, полученные сравнением данных мюонной диагностики с каким-либо другим способом, определяющим абсолютное содержание этого элемента. Для этого было проведено измерение мезорентгеновского спектра образца губчатой кости, взятой из бедренной кости практически здорового мужчины 45 лет, погибшего по случайной причине, а затем проведен анализ этой же кости хорошо отработанными физико-химическими методами [42]. Масса образца была около 150 г; образец был зафиксирован в 2%-ном растворе формалина.

Методика мезорентгеновского измерения аналогична описанной выше [36]. Для физико-химического анализа, который проводился на кафедре патологической физиологии Московского ордена Трудового Красного Знамени медицинского стоматологического института им. Н. А. Семашко, были взяты пять фрагментов из разных участков образца. Материал взвешивали, высушивали до постоянной массы в термостате при температуре 80—100 °С, озоляли в муфельной печи при температуре 700 °С в течение 7 ч. Каждый фрагмент кости растирали в агатовой ступке, из золы готовили навески (по 3) из каждого фрагмента. Золу растворяли в химически чистой соляной кислоте, в растворе определяли концентрацию кальция и магния на атомном абсорбциометре, натрий и калий — на пламенном фотометре, фосфор — на спектрофотометре. Затем рассчитывали массовое содержание этих элементов на 100 г сырой ткани. Результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4. Содержание элементов на 100 г сырой костной ткани, определенное физико-химическими методами

Номер пробы	Натрий, мг	Калий, мг	Кальций, г	Магний, мг	Фосфор, г
1	133,2	8,1	9,1	130,5	4,2
2	132,7	7,9	9,2	128,5	4,2
3	134,7	10,3	8,9	127,3	4,0
4	140,3	6,5	8,9	116,7	4,2
5	130,0	6,9	9,0	122,3	4,2

Таблица 5. Сравнение массового содержания элементов, %, измеренного физико-химическими методами  $(P_i/\Sigma P_i)_{\text{ЭКСП}}$ , и относительной интенсивности мезорентгеновской К-серии тех же элементов  $(W_i/\Sigma W_i)_{\text{ЭКСП}}$  в сырой костной ткани

Элемент	$(P_i/\Sigma P_i)_{\text{ЭКСП}}$	$(W_i/\Sigma W_i)_{\text{ЭКСП}}$	$\alpha$
Na	$0,134 \pm 0,004$	$0,29 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,07$
P	$4,16 \pm 0,09$	$2,39 \pm 0,12$	$1,74 \pm 0,10$
Ca	$9,03 \pm 0,13$	$10,05 \pm 0,77$	$0,90 \pm 0,08$
P + Ca	$13,90 \pm 0,07$	$12,44 \pm 0,78$	$1,12 \pm 0,07$

Результаты для тех же элементов, полученные мезорентгеновской методикой, приведены в табл. 5 в виде средних по пяти фрагментам значений (погрешности среднеквадратичные).

Из табл. 5 видно, что по Na и P расхождение примерно вдвое, а по Ca в пределах статистической погрешности результаты совпадают. По сумме P + Ca результаты двух методов также совпадают в пределах 7%-ной ошибки. Приведенные в табл. 5 значения  $\alpha$  и есть поправочные коэффициенты, на которые надо умножать относительную интенсивность мезорентгеновского спектра данного элемента, чтобы получить его массовое содержание.

Разумеется, здесь продемонстрирована лишь возможность абсолютной калибровки мезорентгеновского метода. Для получения истинных коэффициентов необходимы обширные экспериментальные исследования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рассмотренных в обзоре работах проведены разносторонние исследования и продемонстрирована уникальная возможность применения мюонных атомов и их мезорентгеновского излучения для элементного анализа в биомедицинских исследованиях и относительного изменения вклада какого-либо элемента в содержание образца живой ткани.

Несомненным преимуществом мюонного метода является возможность исследовать содержание какого-либо элемента в объеме живой ткани без хирургического вмешательства. И этот прижизненный неразрушающий метод элементного анализа обладает подавляющим превосходством по сравнению с другими применявшимися до сих пор ядерно-физическими методами по двум основным параметрам: а) возможностью осуществления трехмерной локализации пучка мюонов практически в любой области организма; б) большой чувствительностью метода при очень малой радиационной дозе облучения. В рассмотренных работах чувствительность метода оказалась не лучше  $10^{-4}$  по массе. При использовании более интенсивных пучков мюонов и больших по чувствительному объему полупроводниковых детекторов и применении более совершенной современной аппаратуры можно достигнуть чувствительности метода  $10^{-5}$ — $10^{-6}$ . Причем мюоны одинаково чувствительны ко всем атомам, а, например, нейтроны — не ко всем.

Метод мезоатомов позволяет определить содержание любого элемента независимо от того, в какое химическое соединение входит этот элемент. При этом анализ может проводиться одновременно по всем элементам периодической таблицы.

Применение метода мюонных атомов для элементного анализа живых организмов сулит большие перспективы. В качестве примера можно привести следующие:

1. В обзоре В. И. Барболина [45] показано, что при различных видах раковых опухолей происходит изменение содержания в организме таких элементов, как Са, Р, К, Na и Fe. С помощью мюонных атомов, сравнивая здоровую и больную ткани, можно выработать эффективную клиническую диагностику опухолеобразования. Благодаря высокой чувствительности метода можно зафиксировать патологические изменения на ранней стадии, причем на больших глубинах ткани из-за отсутствия матричного эффекта, присущего обычному рентгенофлуоресцентному методу. Столь же эффективно можно следить за процессом выздоровления.

2. Используя зависимость структуры мезорентгеновского излучения от химического состояния элемента, его молекулярного окружения и «калибруясь» на чистых химических соединениях и элементах, можно наблюдать изменение «химизма» элемента в течение какого-либо физиологического процесса в живом организме или в биологическом объекте.

3. В связи с расширением в последние годы метода нейтронно-захватной терапии злокачественных новообразований обнаружено явление более быстрого накопления бора в опухолях по сравнению со здоровой тканью [46]. Это явление открывает возможность осуществлять терапию рака с помощью нейтронов при малых дозах облучения здоровых тканей благодаря большому сечению захвата нейтронов ядрами бора. Но для определения оптимального режима накопления бора и выработки необходимой при этом тактики облучения опу-

холи нужен метод «экспрессного» измерения количества бора в опухоли, динамики его накопления и определения режима насыщения. Очевидно, что метод мюонных атомов является наиболее адекватным этой задаче.

Ограничение метода мюонных атомов заключается в отсутствии высокоинтенсивных мезонных пучков, что связано с чувствительностью метода.

Другим недостатком является невозможность регистрировать водород. Поэтому метод этот не является единственным исчерпывающим в целях исследования различных функциональных изменений в живом организме и должен дополняться другими методами анализа.

Дальнейшее развитие и расширение областей применения метода мезоатомов требуют дальнейшего совершенствования его, оснащения современными электронными приборами и широкого применения ЭВМ, существенного увеличения интенсивности мезонных пучков.

В заключение хочется выразить глубокую благодарность Е. А. Красавину, взявшему на себя труд внимательно прочитать обзор и сделать ряд весьма ценных замечаний.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Войнар А. О. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Советская наука, 1953.
2. Скоблин А. П., Белоус А. М. Микроэлементы в костной ткани. М.: Медицина, 1968.
3. Коломийцева М. Г., Габович Р. Д. Микроэлементы в медицине. М.: Медицина, 1970.
4. Труды II Совещания по использованию новых ядерно-физических методов для решения научно-технических и народно-хозяйственных задач. Дубна, ОИЯИ, 1975.
5. Труды II Всесоюзного симпозиума по методам определения микроэлементов в природных объектах. Самарканд, изд. Самаркандского ун-та, 1973.
6. Van Rinsvelt H. A. e.a.— Nucl. Instrum. and Methods, 1977, v. 142, p. 174; 1978, v. 149, p. 489.
7. In Vivo Neutron Activation Analysis. Proc. of a Panel. Vienna, 17—21 April, 1972.
8. Аккерман Ю. Биофизика: Пер. с англ. М.: Мир, 1964.
9. Rambaut P. e.a.— Aerospace Med., 1973, v. 43, N 6, p. 646; Smith D. M. e.a. The measurement of rates of mineral loss aging.— J. Lab. Clin. Med., 1976, v. 87, p. 5.
10. Ставиский Ю. Я. и др. Радиационный захват быстрых нейтронов. М.: Атомиздат, 1970.
11. Джеленов Б. С., Пекер Л. К. Схемы распада радиоактивных ядер. М.—Л.: Наука, 1966.
12. Fermi E., Teller E.— Phys. Rev., 1947, v. 72, p. 399.
13. Мезоны в веществе. Труды Междунар. симп. по проблемам мезонной химии и мезомолекулярных процессов в веществе. ОИЯИ, Д1, 2, 14-10908, Дубна, 1977.
14. Вайсенберг А. О. Мю-мезон. М.: Наука, 1964.
15. Daniel H.— Nucl. Med., 1969, v. 8, p. 311.
16. Зинов В. Г., Конин А. Д., Мухин А. И. Авт. свид-во СССР № 333452 от 12 мая 1970 г.— Бюл. ОИПОТЗ, 1972, № 11, с. 169; ОИЯИ, P14-6407, Дубна, 1972.

17. Роузен Л. Труды IV Междунар. конф. по физике высоких энергий и структуре ядра. Д1-6349, Дубна, 1972, с. 589.
18. Taylor M. L. e. a. — Rad. Res., 1973, v. 54, p. 335.
19. Daniel H. e. a. — Biomed. Techn., 1973, v. 13, p. 222.
20. Daniel H. e. a. — Phys. Med. Biol., 1975, v. 20, p. 1035.
21. Hutson R. L. e. a. — Radiation Phys., 1976, v. 120, p. 193.
22. Woodard H. — Health Phys., 1962, v. 8, p. 513.
23. Труды III Совещания по использованию новых ядерно-физических методов для решения научно-технических и народнохозяйственных задач. Дубна, 1978.
24. Akimov Yu. K. e. a. — Nucl. Instrum. and Methods, 1972, v. 104, p. 581.
25. Андерт К. и др. Сообщение ОИЯИ Р15-10373, Дубна, 1977.
26. Гонусек М., Фромм В. Д. Сообщение ОИЯИ 10-10007, Дубна, 1976.
27. Routti J. T. University of California report UCRL-19452, 1969; Routti J. T., Prussin S. G. — Nucl. Instrum. and Methods, 1969, v. 72, p. 125.
28. Герштейн С. С. и др. — УФН, 1969, т. 97, с. 3.
29. Кириллов-Угрюмов В. Г. и др. Атомы и мезоны. М.: Атомиздат, 1980.
30. Daniel H. — In: Mesons in matter, JINR 10908, Dubna, 1977, p. 88; Перухин В. И. и др. — ЖЭТФ, 1976, т. 70, с. 1145; Vogel P. e. a. — Phys. Lett., 1977, v. 70B, p. 39; Schneuwly H. e. a. Ibid., 1978, v. 66A, p. 188; Schneuwly H. e. a. — Nucl. Phys., 1978, v. A312, p. 419; Naumann R. A., Daniel H. — Z. Phys., 1979, v. A291, p. 33.
31. Арльт Р.-Д. и др. Сообщение ОИЯИ 18-11844, Дубна, 1978.
32. Глимчер М. — В кн.: Современные проблемы биофизики: Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. лит., 1961, с. 94.
33. Бирюков Е. Н., Красных И. Г. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1970, т. 4, № 6, с. 42; Красных И. Г. — Космическая биология и авиакосмическая медицина, 1974, т. 8, № 1, с. 68. Wheelon G. e. a. The Proc. of the Skylab Life Sciences Symp., 1974, v. 1, p. 353; Vogel J., Rambaut P. Skylab 1/2 Preliminary Biomed., Report, NASA, 1973, p. 199; Karjalainen P. — Ann. Clin. Res., 1973, v. 5, N 4, p. 231.
34. Банифатов А. Е. и др. — ПТЭ, 1977, т. 1, с. 50.
35. Whedon G. D. e. a. Mineral and Nitrogen Balance Study Observations, preprint of 1974, ASM of AMA, p. 210; Vogel J., Whittle M. Bone mineral measurements of the Second Skylab. Preprint of 1974, ASM of AMA, p. 211.
36. Акимов Ю. К. и др. Препринт ОИЯИ 13-12021, 13-12022, Дубна, 1978. Akimov Yu. K. — Nucl. Instrum. and Methods, 1979, v. 165; Part I: Electronics, p. 385; Part II: Programming Techniques, p. 387.
37. Демьянов А. В., Роганов В. С. Препринт ОИЯИ 1-4026, Дубна, 1968.
38. Евсеев В. С. и др. Сообщение ОИЯИ 18-12286, Дубна, 1979.
39. Schneider V. Attempts to prevent bone mineral loss during prolonged bedrest, VIII Meeting of the Joint US-USSR working group on Space Biology and Medicine, Washington, D. C., USA, 1977.
40. Vogel J. D., Whittle M. W. The Proc. of the Skylab Life Sciences Symposium, Aug. 27—28, v. 1, p. 387.
41. Воложин А. П. и др. — Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1979, № 2, с. 31; Воложин А. П. и др. — Космическая биология и медицина, 1972, т. 3, с. 10.
42. Воложин А. П. и др. Сообщение ОИЯИ Р15-80-210, Дубна, 1980.
43. Hanson K. M. Working Conf. on Comp. Aided Tomography and Ultrasonics in Medicine, LA-UR-78-1827 (1978); LA-7107-MS (1978).
44. White D. R. — Phys. Med. Biol., 1977, v. 22, p. 219.
45. Барболин В. И. — Мед. радиология, 1981, № 1, с. 65.
46. Zamenhof R. G. e. a. — Med. Phys., 1975, v. 2, p. 47.
47. Sabirov V. M. e. a. — In: Proc. X Intern. Symp. on Selected Topics of the Interaction of Fast Neutrons and High Ions with Atomic Nuclei, November 1980, Gaussing, GDR, p. 194.