

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО (ФМБА РОССИИ)

---

**МЕДИЦИНСКАЯ  
РАДИОЛОГИЯ  
И  
РАДИАЦИОННАЯ  
БЕЗОПАСНОСТЬ**

---

**MEDICAL RADIOLOGY  
AND  
RADIATION SAFETY**

---

*Meditsinskaia Radiologiia i Radiatsionnaia Bezopasnost*

---

**2017**

**Том 62**

**№ 4**

Периодический научный журнал. Издается с сентября 1956 года  
Periodical scientific journal. Published since 1956

Журнал включен в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов,  
рекомендованных для опубликования результатов диссертационных исследований  
Журнал вошел в Перечень Russian Science Citation Index (RSCI),  
размещенный на платформе Web of Science

Москва

# МЕДИЦИНСКАЯ РАДИОЛОГИЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Журнал основан в январе 1956 года  
(до 30 декабря 1993 года выходил под названием «Медицинская радиология»)  
Периодичность издания: шесть выпусков в год  
ISSN: 1024-6177

Журнал выходит при поддержке Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России)

**Главный редактор В.В. УЙБА – д.м.н., проф.**

## Редакционная коллегия:

Г.М. Аветисов – д.б.н., проф.; Р.М. Алексахин – д.б.н., проф., академик РАН; Р.В. Арутюнян – д.ф.-м.н., проф.;  
А.В. Бойко – д.м.н., проф.; А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; А.Ю. Бушманов – д.м.н., проф.; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф.; В.Ф. Де-  
мин – д.т.н., к.ф.-м.н., доцент; С.И. Иванов – д.м.н., проф.; И.П. Коренков – д.б.н., к.т.н., проф.;  
А.Н. Котеров – д.б.н.; М. Марков – PhD, проф., США; В.Б. Назаров – д.б.н., к.х.н., зам. главного редактора;  
Б.Я. Наркевич – д.т.н., к.ф.-м.н., проф., научный и выпускающий редактор; К. Нурлыбаев – к.т.н.; В.В. Романов;  
А.С. Самойлов – д.м.н., зам. главного редактора; М.К. Сневе – PhD, Норвегия; С.И. Ткачев – д.м.н., проф.;  
И.Е. Тюрин – д.м.н., проф.; П. Урингтон – PhD, проф., США; Б.Н. Фаунтес – PhD, США; Н.К. Шандала – д.м.н.;  
А.В. Шафиркин – д.б.н.; С.М. Шинкарев – д.т.н.

## Редакционный совет:

С.С. Алексанин – д.м.н., проф., член-корр. РАН; М.И. Балонов – д.б.н., проф., Санкт-Петербург;  
А.Х. Гонзалес – академик, представитель НКДАР ООН, член МАГАТЭ, Аргентина; М.В. Забелин – д.м.н., проф.;  
В.К. Иванов – д.т.н., проф., член-корр. РАН, Обнинск; Л.А. Ильин – д.м.н., проф., академик РАН;  
П.К. Казымбет – д.м.н., проф., Казахстан; Н.М. Оганесян – д.м.н., проф., академик АМН РА, Армения;  
М. Пинак – член МАГАТЭ; А.В. Рожко – д.м.н., доцент, Белоруссия; Г.М. Румянцева – д.м.н., проф.;  
В.А. Саенко – д.б.н., ассоциированный проф., Япония

**Все статьи в журнале печатаются бесплатно**

Заведующий редакцией Э.С. Зубенкова  
Компьютерная верстка В.В. Колесниченко  
Технический редактор А.С. Лунев

## Адрес редакции журнала:

123098, Москва, ул. Живописная, 46  
Телефон: (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fromru.com, medradiol@yandex.ru  
Сайт журнала: <http://www.medradiol.ru>  
Годовой подписной индекс Агентства «Роспечать» – 71814  
Подписано в печать 21.08.2017. Формат 60 × 88/8  
Печать офсетная. 13,5 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ №  
Отпечатано в типографии ФМБЦ им. А.И. Бурназяна  
123098, Москва, ул. Живописная, 46

---

---

## MEDICAL RADIOLOGY AND RADIATION SAFETY

The journal was founded in January 1956  
Up to 30 December 1993 was published under the title «Medical Radiology»  
Frequency of publication: six issues per year  
ISSN: 1024-6177

The journal is published with support of The Federal Medical-Biological Agency of Russia FMBA of Russia

**Editor in Chief Vladimir Uiba – Dr. Sc. Med., Prof.**

## Editorial Board:

G. M. Avetisov – Dr. Sc. Biol., Prof.; R. M. Aleksakhin – Dr. Sc. Biol., Academician of RAS;  
R. V. Arutyunyan – Dr. Sc. Phys.-Math., Prof.; A. V. Boiko – Dr. Sc. Med., Prof.; A. P. Biryukov – Dr. Sc. Med., Prof.;  
A. Yu. Bushmanov – Dr. Sc. Med., Prof.; A. A. Wainson – Dr. Sc. Biol., Prof.; V. F. Demin – Dr. Sc. Tech., Cand. Sc. Phys.-Math., Assistant  
Prof.; S. I. Ivanov – Dr. Sc. Med., Prof.; I. P. Korenkov – Dr. Sc. Biol., PhD Tech., Prof.;  
A. N. Koterov – Dr. Sc. Biol.; M. Markov – Prof., USA; V. B. Nazarov – Dr. Sc. Biol., PhD Chem., Deputy Chief Editor; B. Ya. Narkevich –  
Dr. Sc. Tech., PhD Phys.-Math., Prof., Scientific and Production Editor;  
K. N. Nurlybaev – PhD Tech.; V. V. Romanov; A. S. Samoylov – Dr. Sc. Med., Deputy Chief Editor; M. K. Sneve – Norway;  
S. I. Tkachev – Dr. Sc. Med., Prof.; I. E. Tyurin – Dr. Sc. Med., Prof.; P. Wrington USA; B. N. Fountas – USA;  
N.K. Shandala – Dr. Sc. Med.; A. V. Shafirkin – Dr. Sc. Biol.; S. M. Shinkarev – Dr. Sc. Tech.

## Editorial council:

S. S. Aleksanin – Dr. Sc. Med., Prof., Corresponding Member of RAS; M. I. Balonov – Dr. Sc. Biol., Prof.;  
A. J. Gonzalez – Academician, Member of the IAEA; M. V. Zabelin – Dr. Sc. Med., Prof.;  
V. K. Ivanov – Dr. Sc. Tech., Prof., Chairman of the Russian Scientific Commission on Radiological Protection,  
Corresponding Member of RAS, L. A. Ilyin – Dr. Sc. Med., Prof., Academician of RAS;  
P. K. Kazymbet – Dr. Sc. Med., Prof., Kazakhstan; N. M. Oganesyanyan – Dr. Sc. Med., Prof., Academician of ARA, Armenia;  
M. Pinak – Member of the IAEA; A. V. Rozhko – Dr. Sc. Med., Associate Prof., Belarus;  
G. M. Rumyantseva – Dr. Sc. Med., Prof.; V. A. Saenko – Dr. Sc. Biol., Associate Prof., Japan

**All articles in the journal are printed free of charge**

Head of Editorial Office: E. S. Zubenkova  
Computer-aided makeup: V. V. Kolesnichenko  
Technical Editor: A. S. Lunev

## Address of Editorial Board:

46, Zhivopisnaya st., 123098, Moscow, Russia  
Phone: +7 (499) 190-95-51

E-mail: medradiol@fromru.com, medradiol@yandex.ru  
The journal website: <http://www.medradiol.ru>  
The annual subscription index Agency “Rospechat” – 71814  
Signed to print 21.08.2017. Format 60 × 88/8  
Offset printing. 13.5 conv. printed sheet. 1000 copies. Order #  
Printed by SRC-FMBC  
123098, Moscow, Zhivopisnaya st. 46

## СОДЕРЖАНИЕ № 4 – 2017

- РАДИАЦИОННАЯ  
БИОЛОГИЯ 5 **Биоэффект воздействия отрицательно заряженных ионов воздуха на протекание восстановительных процессов в организме после гамма-облучения**  
*С.В. Татаркин, А.В. Шафиркин, М.Ю. Баранцева, С.М. Иванова, С.В. Ворожцова, Л.Н. Татаркина, А.Ч. Хуриут, В.Н. Безгрешнов*
- РАДИАЦИОННАЯ  
БЕЗОПАСНОСТЬ 12 **Regulation of the Spent Nuclear Fuel Management at the Andreeva Bay Site for Temporary Storage on the Kola Peninsula**  
*V.V. Uiba, M.K. Sneve, A.S. Samoylov, N.K. Shandala, A.V. Simakov, S.M. Kiselev, K. Siegien-Iwaniuk, M.P. Semenova, Y.S. Belskikh, V.P. Kryuchkov, K.A. Chizhov, G.M. Smith*  
**Регулирование обращения с отработавшим ядерным топливом на пункте временного хранения в Губе Андреева на Кольском полуострове**  
*В.В. Уйба, М.К. Сневе, А.С. Самойлов, Н.К. Шандала, А.В. Симаков, С.М. Киселев, К. Сегень-Иванюк, М.П. Семенова, Ю.С. Бельских, В.П. Крючков, К.А. Чижов, Г.М. Смит*
- 17 **Радиологическое обоснование контроля содержания радионуклидов в контексте обеспечения долговременной безопасности пунктов захоронения**  
*П.А. Блохин, А.А. Самойлов*
- ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА 24 **Сонография в диагностике переломов костей челюстно-лицевой области**  
*Н.А. Акрамова, Ю.М. Ходжибекова*
- РАДИАЦИОННАЯ  
ФИЗИКА, ТЕХНИКА И  
ДОЗИМЕТРИЯ 31 **Риск рака щитовидной железы после воздействия <sup>131</sup>I: объединенный анализ экспериментальных и эпидемиологических данных за семь десятилетий. Сообщение 2. Обзор методов внутренней дозиметрии и определения поглощенной дозы облучения щитовидной железы**  
*А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, Э.С. Зубенкова, А.А. Вайнсон, А.П. Бирюков*
- ОБЗОР 66 **Лекарственные средства и природные антиоксиданты как компоненты противорадиационных контрмер в космических полетах**  
*И.Б. Ушаков, М.В. Васин*
- ХРОНИКА 79 **Международная научно-практическая конференция «Радиобиологические основы лучевой терапии», Обнинск, Калужская область, 20–21 июня 2017 г.**  
*А.П. Бирюков, Ю.С. Романко*
- В ПОМОЩЬ  
ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ 81 **Система организации экспертизы связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан с воздействием радиационных факторов**  
*А.Ю. Бушманов, Ю.Д. Удалов, Н.Н. Рыжман, В.А. Башарин, С.В. Воронин, М.А. Карамуллин, А.В. Язенок, А.С. Кретов, И.В. Власова*
- ЮБИЛЕЙ 87 **К 80-летию И.П. Коренкова**
- НОВЫЕ КНИГИ 89 **Легеза В.И., Ушаков И.Б., Гребенюк А.Н., Антушевич А.Е. Радиобиология, радиационная физиология и медицина: Словарь-справочник. 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2017. 176 с.**

## CONTENTS № 4 – 2017

RADIATION BIOLOGY	5	<b>Bioeffect of Negative Ionized Air Impact on the Course of Reparative Processes in the Organism after Gamma-Irradiation</b> <i>S.V. Tatarkin, A.V. Shafirkin, M.Yu. Barantseva, S.M. Ivanova, S.V. Vorozhtsova, L.N. Tatarkina, A.Ch. Hurshut, V.N. Bezgreshnov</i>
RADIATION SAFETY	12	<b>Regulation of the Spent Nuclear Fuel Management at the Andreeva Bay Site for Temporary Storage on the Kola Peninsula</b> <i>V.V. Uiba, M.K. Sneve, A.S. Samoylov, N.K. Shandala, A.V. Simakov, S.M. Kiselev, K. Siegien-Iwaniuk, M.P. Semenova, Y.S. Belskikh, V.P. Kryuchkov, K.A. Chizhov, G.M. Smith</i>
	17	<b>Radiological Justification of Radionuclide Inventory Control in the Context of the Long-Term Safety of Radioactive Waste Disposal Facilities</b> <i>P.A. Blokhin, A.A. Samoylov</i>
DIAGNOSTIC RADIOLOGY	24	<b>Sonography in the Diagnosis of Fractures of the Maxillofacial Region</b> <i>N.A. Akramova, Yu. M. Khodjibekova</i>
RADIATION PHYSICS, TECHNOLOGY AND DOSIMETRY	31	<b>Risk of Thyroid Cancer after Exposure to <sup>131</sup>I: Combined Analysis of Experimental and Epidemiological Data over Seven Decades. Part 2. Overview of Methods of Internal Dose Estimation and Thyroid Absorbed Dose Determination</b> <i>A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, E.S. Zubenkova, A.A. Wainson, A.P. Biryukov</i>
REVIEW	66	<b>The Drugs and Natural Antioxidants as the Components of Anti-radiation Countermeasures during Space Flights</b> <i>I.B. Ushakov, M.V. Vasin</i>
CHRONICLE	79	<b>International Scientific and Practical Conference «Radiobiological Basis of Radiotherapy», Obninsk, June 20–21, 2017</b> <i>A.P. Biryukov, Yu.S. Romanko</i>
MEDICAL PRACTICE ISSUE	81	<b>Organization System of the Causal Relationship between Diseases, Disability and Death of the Citizens Affected by Radiation Factors</b> <i>A.Yu. Bushmanov, Yu.D. Udalov, N.N. Ryzhman, V.A. Basharin, S.V. Voronin, M.A. Karamullin, A.V. Yazenok, A.S. Kretov, I.V. Vlasova</i>
JUBILEE	80	<b>On the 80<sup>th</sup> anniversary of I.P. Korenkov</b>
NEW BOOKS		<b>Legeza V.I., Ushakov I.B., Grebenyuk A.N., Antushevich A.E. «Radiobiology, Radiation Physiology and Medicine». Dictionary-Reference. 3rd ed., Rev. and additional. – St. Petersburg, «Foliant». 2017. 176 pp.</b>

DOI 10.12737/article\_59b10253ece3a0.60813066

**С.В. Татаркин<sup>1</sup>, А.В. Шафиркин<sup>2</sup>, М.Ю. Баранцева<sup>2</sup>, С.М. Иванова<sup>2</sup>, С.В. Ворожцова<sup>2</sup>,  
Л.Н. Татаркина<sup>2</sup>, А.Ч. Хуршут<sup>3</sup>, В.Н. Безгрешнов<sup>3</sup>**  
**БИОЭФФЕКТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ ИОНОВ ВОЗДУХА  
НА ПРОТЕКАНИЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ  
ПОСЛЕ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ**

1. Международный центр устойчивого энергетического развития под эгидой ЮНЕСКО, Москва. E-mail: tatarbins@gmail.com;  
2. Институт медико-биологических проблем РАН, Москва; 3. ООО НПЦ «Истион – Здоровье», Москва

С.В. Татаркин – к.б.н., рук. сектора; А.В. Шафиркин – д.б.н., зав. лаб.; М.Ю. Баранцева – к.б.н., в.н.с.;  
С.М. Иванова – к.б.н., в.н.с.; С.В. Ворожцова – д.б.н., в.н.с.; Л.Н. Татаркина – н.с.;  
А.Ч. Хуршут – зам. главного конструктора; В.Н. Безгрешнов – главный конструктор

#### Реферат

**Цель:** Проведение комплексных исследований системы кроветворения, включая гемопоэз, метаболические перестройки в клетках и изменение параметров их антиоксидантного потенциала в восстановительном периоде после радиационного воздействия в дозах и концентрациях, характерных для межпланетных полетов при изолированном действии радиационного фактора и сочетанном воздействии радиационного фактора и отрицательно заряженных ионов воздуха (аэроионов).

**Материал и методы:** Исследования проводились на половозрелых мышах линии F1(CBA×C57BL6) с учетом норм и правил биомедицинской этики на базе ИМБП РАН. Экспериментальные исследования включали 2 этапа: 1) фракционированное  $\gamma$ -облучение 350 сГр длительностью 63 сут (всего 10 фракций); 2) восстановительный период длительностью 28 сут, в течение которого часть животных подвергались воздействию отрицательно ионизированного воздуха (ежедневно по 70 мин). Исследовались цитологические, морфологические, биохимические показатели гемопоэза: общее количество ядродержащих клеток (в костном мозге); количество эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина (в периферической крови); содержание АТФ, лактата, восстановленного глутатиона, активности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Г6ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (в эритроцитах); соотношение и количество липидных фракций (в мембране эритроцитов).

**Результаты:** Биоэффект воздействия отрицательно ионизированного воздуха на протекание репаративных процессов в организме после внешнего гамма-облучения заключается в ускоренном восстановлении количества клеток периферической крови, в большей степени лейкоцитов, вследствие:

- увеличения скорости восстановления процессов энергообразования, в т.ч. увеличения активности ЛДГ, концентрации лактата и АТФ и более выраженной нормализации окислительно-восстановительных процессов (скачкообразное увеличение концентрации восстановленного глутатиона), что способствует репаративным преобразованиям мембраны клеток с насыщением липидной фазой мембран холестеринном.
- мембранопротекторного эффекта отрицательно ионизированного воздуха, основанного на восстановлении мембранного потенциала клеток и выражающегося увеличением отрицательного заряда форменных элементов крови;
- увеличения продолжительности жизни клеток в периферической крови и меньшего значения периода полувыведения гранулоцитов из кровотока в ткани.

**Ключевые слова:** гемопоэз, репаративные процессы, гамма-облучение, отрицательно ионизированный воздух (аэроионы), клеточный метаболизм, мембранный потенциал

Поступила: 24.04.2017. Принята к публикации: 12.07.2017

В этом году исполняется 120 лет со дня рождения выдающегося российского ученого Александра Леонидовича Чижевского (1897–1964). В 1918 г. наш гениальный соотечественник открыл эффект биологического воздействия отрицательно ионизированного воздуха (аэроионов) на организм.

#### Введение

Поскольку эталоном биологически полноценной среды обитания для человека является земная среда, для возмещения ее функций в замкнутом обитаемом объеме необходимо создание систем жизнеобеспечения. При этом в герметичных обитаемых помещениях формируется своеобразный микрофакторный баланс: уменьшается количество лёгких отрицательных ионов и, наоборот, растут концентрации тяжёлых положительно заряженных частиц.

Так, в результате проведённых ранее исследований в Институте медико-биологических проблем РАН на стенде УИМБ-1 (необитаемая гермокамера объёмом 24 м<sup>3</sup>) были установлены фоновые показатели аэроионной составляющей. Концентрация лёгких положительных аэроионов находилась в пределах 400–700 ионов/см<sup>3</sup>. Концентрация лёгких отрицательных аэроионов составила 0–300 ионов/см<sup>3</sup>. Измерение аэроионной составляющей в обитаемом гермообъёме (6 человек) под

влиянием системы очистки и регенерации воздушной среды (в рамках эксперимента «МАРС 500») при имитации пилотируемого полёта на Марс показало полное отсутствие лёгких отрицательных аэроионов.

Пребывание людей в замкнутых, в т.ч. герметичных объектах, как правило, сопряжено с выполнением ими профессиональной деятельности и сопровождается наличием дополнительных неблагоприятных факторов. Так, воздушная среда, в которой пребывают участники длительного космического полета, проходит многократные циклы регенерации и очистки при практически 100 % рециркуляции воздуха. После искусственной регенерации воздух сохраняет свои основные «макроскопические» свойства, но утрачивает микрофакторы, к которым относятся, в первую очередь, легкие аэроионы.

Источниками ионизации на борту пилотируемых космических аппаратов являются: космическое излучение, системы жизнеобеспечения станции, лабораторное оборудование, источники УФ излучения. По ориентировочным оценкам, концентрация аэроионов на орбите ниже радиационных поясов Земли составляет около 17 тыс. пар лёгких (малых) ионов в см<sup>3</sup>. За пределами геомагнитного поля (при межпланетных полетах) уровень ионизации увеличивается и составляет около 60 тыс. пар ионов в см<sup>3</sup> (минимальная оценка для спокойного

Солнца) [1]. Вместе с тем установлено, что длительное воздействие комплекса микрофакторов воздушной среды может приводить к существенным изменениям функционального состояния человека [2–5], а при определенных концентрациях может оказывать благоприятный эффект, увеличивая неспецифическую резистентность организма, в том числе к воздействию неблагоприятных факторов космического полёта, одним из которых важнейшим является ионизирующее излучение.

Интегральным показателем функционального состояния здоровья организма в ответ на радиационное воздействие является состояние системы кроветворения [6]. Поэтому целью настоящей работы являлось проведение комплексных исследований системы кроветворения, включая гемопоэз, метаболические перестройки в клетках и изменение параметров их антиоксидантного потенциала в восстановительном периоде после радиационного воздействия в дозах и концентрациях, характерных для межпланетных полетов при:

- изолированном действии радиационного фактора;
- сочетанном действии радиационного фактора и отрицательно ионизированного воздуха (аэроионов).

### Материал и методы

Исследования проводились на половозрелых мышах линии F1(CBA×C57BL6) с учетом норм и правил биомедицинской этики (Протокол № 136 Комиссии ИМБП по биомедицинской этике физиологической секции Российского национального комитета по биоэтике РАН от 02.06.2004) Животные содержались на стандартном виварном рационе в соответствии с требованиями ГОСТ Р 53434-2009, МУ 2163-80 и «Методических указаний к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны».

Эвтаназию животных экспериментальных и контрольных групп проводили одновременно методом декапитации. Забор биоматериала осуществлялся после декапитации без использования наркотических препаратов. В экспериментах было использовано 420 мышей-самцов массой 20–23 г.

Экспериментальные исследования включали 2 этапа (рис. 1):

1. Фракционированное  $\gamma$ -облучение (350 сГр) общей продолжительностью 63 сут.

2. Восстановительный период длительностью 28 сут, в течение которого часть животных подвергалась воздействию отрицательно ионизированного воздуха.

### Фракционированное $\gamma$ -облучение

Исследование проводили на стендовой базе Государственного научного центра РФ Института медико-биологических проблем РАН. Мышей опытной группы в течение 64 сут эксперимента подвергали 10-кратному еженедельному фракционированному  $\gamma$ -облучению в суммарной дозе 350 сГр на  $\gamma$ -облучателе биологических объектов ГОБО-60 с источником излучения  $^{137}\text{Cs}$ . Суммарная доза 350 сГр была выбрана с учетом коэффициента экстраполяции радиочувствительности мышей, равного 3. Эта доза соответствует дозе для человека около 120 сГр и вполне согласуется с возможным уровнем суммарных среднетканевых эквивалентных доз для космонавтов при осуществлении межпланетного полета на Марс [7, 8].

Животных облучали 10 фракциями еженедельно по 50 сГр. Мощность дозы источника  $\gamma$ -излучения составляла 25 сГр в час. С учетом быстрых процессов восстановления на клеточном уровне эффективная доза за каждую фракцию составляла 35 сЗв. Таким образом, суммарная доза на 63-е сут от начала эксперимента после 10-ой фракции составила 350 сГр. Эвтаназию проводили на вторые сутки после очередной дозы облучения. С учетом развития восстановительных процессов на уровне организма, эффективная остаточная доза сначала нарастала, выходила на плато и оставалась на уровне около 70 сГр.

После окончания облучения (после 64 сут от начала эксперимента) эффективная остаточная доза снижалась по экспоненциальному закону с периодом полувосстановления  $T_{1/2}$ , равным для мышей 10 сут,

$$D_{\text{эфф}} = (D_{\text{сут}} / \beta) [1 - \exp(-\beta\tau)] \times \exp[-\beta(t - \tau)],$$

где  $\tau$  – продолжительность облучения, равная 63 сут, а  $\beta = \ln 2 / T_{1/2}$ .

### Восстановительный период

Мыши, подвергшиеся фракционному гамма-облучению в соответствии с указанной выше схемой, были разделены на 2 подгруппы: 1-я (30 животных) содержались в условиях стандартного вивария; 2-я (30 животных), которые также содержались в условиях стандартного вивария, дополнительно подвергались ежедневному воздействию отрицательно ионизированного воздуха в течение 70 мин. Воздействующая доза отрицательно ионизированного воздуха была рассчитана исходя из рекомендаций, полученных из литературных источников [9], а также рекомендаций производителя оборудования. Для создания необходимой концентрации



Рис. 1. Обобщенная схема исследования

отрицательно заряженных частиц и коэффициента униполярности более 1 один раз в сутки на 70 мин в клетки вводилась непосредственно игла – источник отрицательных аэроионов с тёмным разрядом при помощи аппарата «Истион-М» разработки и производства ООО НПЦ «Истион-Здоровье». Принцип его работы основан на образовании отрицательных ионов кислорода с тёмным электрическим разрядом, при котором не образуется озон и окислы азота. Режим воздействия был подобран таким образом, что на удалении до 30 см от иглы прибора и при отклонении от центра острия до 40° создавалась мгновенная концентрация лёгких отрицательных аэроионов 210–300 тыс. на 1 см<sup>3</sup>. Исходя из минутного количества дыхательных движений мышей, мгновенной концентрации ионов, а также длительности экспозиции, рассчитывалась доза аэроионов, необходимая для достижения терапевтического эффекта, которая составила 5–7 биологических единиц (БЕ).

В качестве группы сравнения были использованы мыши виварного контроля того же возраста, содержащиеся в условиях стандартного вивария, и на которых не оказывалось воздействие.

**Цитологические, морфологические, биохимические исследования**

Определение общего количества ядросодержащих клеток костного мозга проводилось по стандартной методике [10], определение количества ретикулоцитов проводили в мазках крови в «разреженных полях» на 1000 [11]. Подсчёт лейкоцитарной формулы осуществлялся на окрашенных мазках крови на 200 лейкоцитов по стандартной методике [12].

Биохимические исследования проводили в гепаринизированной крови животных. Метаболизм эритроцитов и структурно-функциональное состояние их мембран оценивали по содержанию аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), лактата, восстановленного глутатиона (gSH), активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [13].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента,

корреляционного и дисперсионного анализа, пакетов программ Statgraf и Excel. Результаты экспериментов представлены в виде среднеарифметического и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Различия считались достоверными при критическом значении уровня значимости 5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение**

Реакция гемопоэза мышей на действие фракционного гамма-облучения носила классический, описанный многими авторами, депрессивный дозозависимый характер [6] (рис. 2). Сравнительный анализ численности клеточных популяций у облучаемых мышей показал наличие статистически значимых изменений по сравнению с группой мышей из виварного контроля:

- снижение количества делящихся клеток в костном мозге на 25,2 % ( $p < 0,001$ );
- фазный характер снижения уровня ретикулоцитов в периферической крови на 34,7 % ( $p < 0,001$ );
- фазный характер изменения уровня гемоглобина, со снижением на 3,5 % ( $p < 0,05$ ) до накопления суммарной эффективной дозы 140 сГр с дальнейшим восстановлением;
- дозозависимое уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови на 30,5 % ( $p < 0,001$ ). Лейкоцитарная формула характеризовалась относительным нейтрофилёзом при неизменном соотношении молодых и зрелых клеток.

Повреждение внутриклеточных структур приводит к изменению метаболических процессов в клетках, следствием чего является изменение ферментативных реакций. Происходит накопление радиотоксинов. В качестве модели исследования обменных процессов повреждения внутриклеточных метаболических процессов нами был выбран эритроцит. Функциональная специфичность эритроцитов человека и млекопитающих животных, а также чувствительность эритроцитов к радиационному воздействию позволяют рассматривать эту клетку как универсальную модель для изучения действия неблагоприятных факторов [14].

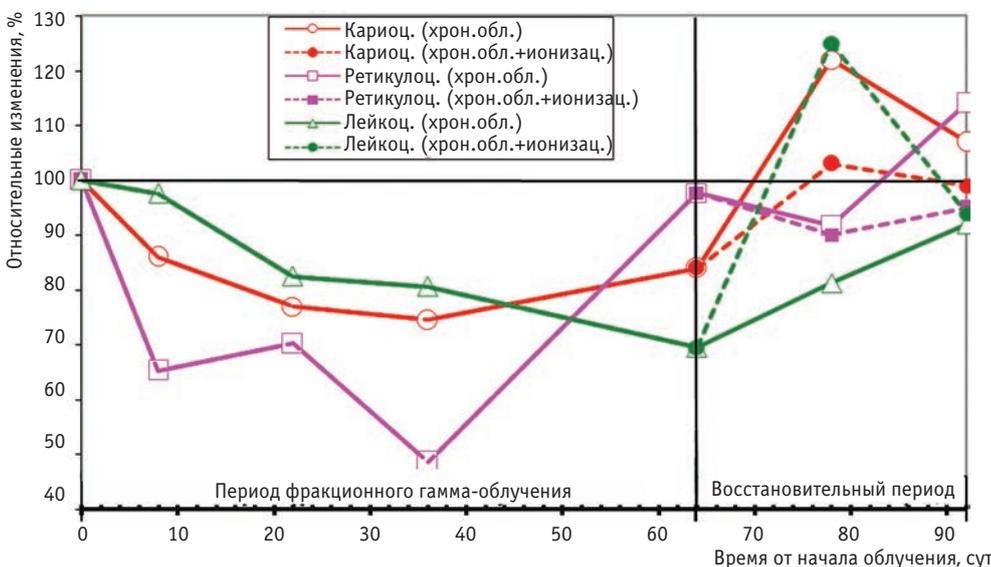


Рис. 2. Содержание кариоцитов в костном мозге, ретикулоцитов и лейкоцитов в периферической крови мышей в период фракционного гамма-облучения и в восстановительный период после окончания воздействия. Отклонение от контроля (100 %)

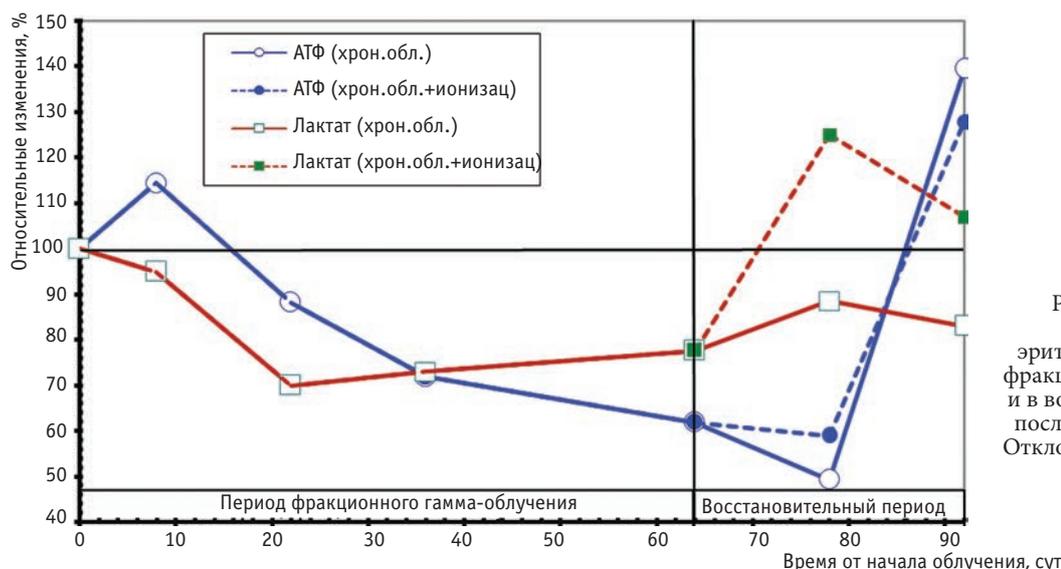


Рис. 3. Уровень лактата и содержание АТФ в эритроцитах мышей в период фракционного гамма-облучения и в восстановительном периоде после окончания воздействия. Отклонение от контроля (100 %)

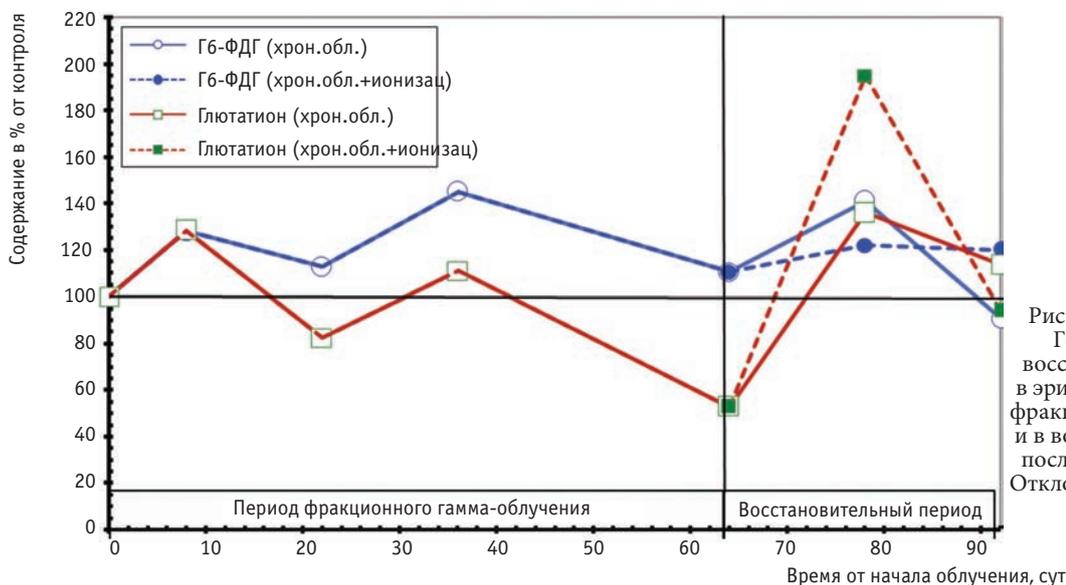


Рис. 4. Активность фермента Г6-ФДГ и концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах мышей в период фракционного гамма-облучения и в восстановительном периоде после окончания воздействия. Отклонение от контроля (100 %)

Результаты проведенных исследований показали, что при фракционном воздействии облучения в возрастающей дозе до 350 сГр ( $D_{эфф} = 70$  сГр) наблюдалось выраженное снижение интенсивности энергообразующих процессов в эритроцитах (рис. 3) как за счет гликолиза, так и продукции АТФ в митохондриях, что характеризовалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ), по сравнению с виварным контролем, снижением уровня АТФ на 38 % и лактата на 22 %, а также уменьшением активности ЛДГ на 6,8 % ( $p < 0,05$ ).

Известно, что воздействие гамма-излучения существенно увеличивает концентрацию свободнорадикальных процессов в клетке и что косвенное действие радиации превышает прямое повреждение клеток за счет первичной ионизации и линейной передачи энергии тканям. В связи с этим в эксперименте наблюдался волнообразный характер изменения активности фермента Г6ФДГ. Это, вероятно, способствовало компенсаторному увеличению продукции восстановленного глутатиона (рис. 4) и было направлено на поддержание и сохранность антиоксидантного потенциала эритроци-

тов, поддержание метаболического гомеостаза и сохранность мембран. При этом изменения в соотношении холестерол/фосфолипиды (ХЛ/ФЛ) в мембранах эритроцитов также носили волнообразный характер, фазы соответствовали увеличению активности Г6ФД и уровню восстановленного глутатиона. Указанная выше динамика показателей кроветворения свидетельствует о напряженном характере включения компенсаторных систем, накоплении цитогенетических нарушений, а также о снижении резервов компенсаторно-восстановительного потенциала организма [15].

После окончания гамма-облучения в течение 28 сут исследовалась динамика показателей репаративных процессов системы кроветворения. Мыши, облученные в суммарной дозе 350 сГр ( $D_{эфф} = 70$  сГр), были разделены на 2 подгруппы:

**Подгруппа I.** 30 животных содержались в условиях стандартного вивария, без дополнительной ионизации воздуха.

**Подгруппа II.** 30 животных также содержались в условиях стандартного вивария и дополнительно под-

вергались ежедневному воздействию отрицательно ионизированного воздуха в течение 70 мин.

В качестве группы сравнения были использованы мыши виварного контроля того же возраста, содержащиеся в условиях стандартного вивария, и на которых ранее не оказывалось воздействие.

#### **Подгруппа I. Восстановительный период без дополнительной ионизации воздуха**

**Периферическая кровь.** Прекращение гама-облучения способствовало быстрому восстановлению гемопоеза у мышей подгруппы I, содержащихся в условиях стандартного вивария без дополнительного воздействия отрицательно ионизированным воздухом (аэроионами). Так, к 14 сут восстановительного периода количество кариоцитов костного мозга животных опытной подгруппы I статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышало контрольные показатели на 22 %. К 28-м сут последствия число пролиферирующих клеток в костном мозге опытной и контрольной групп не имело статистически значимых различий.

Увеличение костномозговой пролиферативной активности способствовало восстановлению клеточных показателей периферической крови. Анализ экспериментальных данных показателей красного ростка кроветворения показал, что на 28-е сут восстановительного периода количество ретикулоцитов в периферической крови экспериментальных животных подгруппы I увеличилось ( $p < 0,05$ ) на 14 % по сравнению с группой контроля. Динамика количества эритроцитов и уровня гемоглобина в периферической крови весь исследованный период восстановления не отличалась от группы контроля.

Через 14 сут после прекращения воздействия в периферической крови экспериментальных животных подгруппы I определилась тенденция к восстановлению количества лейкоцитов, однако их все еще на 18,7 % было меньше, чем в группе контроля, а в абсолютных значениях –  $(5,14 \pm 0,47) \times 10^9/\text{л}$ . К 28 сут последствия содержание лейкоцитов у мышей подгруппы I достигло нормы для данной линии мышей.

**Метаболизм эритроцитов.** В первые 14 сут восстановительного периода в эритроцитах мышей подгруппы I сохранялся низкий уровень процессов энергообразования ( $p < 0,05$ ): значение АТФ было ниже значений контрольной группы на 50,7 %, лактата – на 21 %, активность ЛДГ снизилась до уровня 23,4 мкМНАДН/г.Нв, что ниже уровня контрольных значений на 24,5 %. На 28-е сут восстановительного периода наблюдалось увеличение концентрации АТФ и активности ЛДГ: концентрация АТФ превысила уровень контрольной группы на 39,5 %, а активность ЛДГ – на 15,6 %. При этом в динамике концентрации лактата наблюдалась тенденция к снижению до уровня 28,6 мкМ/г.Нв, что на 17,2 % ниже значений этого показателя у мышей контрольной группы.

Изучение основных показателей окислительно-восстановительных процессов в эритроцитах мышей подгруппы I показало повышенную на 41 % активность Г6ФД на 14-е сут после прекращения гамма-облучения.

Повышенная активность Г6ФД и исчезновение внешнего источника свободных радикалов способствовали постепенному повышению концентрации восстановленного глутатиона до уровня 13,6 мкМ/г.Нв (28-е сут), что соответствует значениям этого показателя в контрольной группе.

**Состояние липидов мембран.** На фоне прекращения хронического фракционного гамма-облучения наблюдалось восстановление мембран эритроцитов мышей подгруппы I, характеризовавшееся постепенным восстановлением соотношения холестерол/фосфолипиды до уровня контрольных значений 0,96 и насыщения липидной фазой мембран эритроцитов холестеринном.

#### **Подгруппа II. Восстановительный период с дополнительной ионизацией воздуха**

**Периферическая кровь.** К 14-м сут восстановительного периода пролиферативная активность у мышей, подвергавшихся в восстановительный период дополнительному воздействию отрицательно ионизированного воздуха (подгруппа II) восстановилась до уровня контрольных значений ( $p > 0,05$ ) и далее сохранялась. Следует отметить статистически значимое отличие от подгруппы мышей I, не подвергавшихся в восстановительный период дополнительному воздействию, где наблюдалось превышение контрольных значений данного показателя на 22 % ( $p < 0,001$ ).

В течение восстановительного периода исследованные количественные показатели красного ростка кроветворения (уровни ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина в периферической крови) не имели статистически значимых отличий между исследованными подгруппами мышей I и II.

Восстановление белого ростка кроветворения у мышей подгруппы II, подвергавшихся в восстановительный период дополнительному воздействию отрицательно ионизированного воздуха, произошло уже к 14-м сут восстановительного периода, т.е. на 2 нед раньше, чем у мышей I подгруппы, не подвергавшихся в восстановительный период дополнительному воздействию.

**Метаболический статус эритроцитов.** В течение восстановительного периода у мышей, подвергавшихся в восстановительный период дополнительному воздействию отрицательно ионизированного воздуха (подгруппа II), наблюдалось быстрое восстановление энергообразующих процессов, о чём свидетельствует рост к 14-м сут последствия активности лактатдегидрогеназы и концентрации лактата в эритроцитах. Наблюдаемые сдвиги в изученных показателях, по-видимому, являются следствием уменьшения концентрации пирувата при глюкозо-монофосфатном шунте и при образовании восстановленного НАДФ, который используется для восстановления глутатиона. Восстановление указанных показателей энергообразующих процессов у данной подгруппы мышей происходило на 2 нед быстрее, чем у мышей подгруппы I, не подвергавшихся в восстановительный период дополнительному воздействию, т.е. гликолиз проходил активнее. Восстановление concentra-

ции макроэргов АТФ в эритроцитах наблюдалось к 28-м сут последствия, что является одинаковым для обеих подгрупп мышей I и II.

Изменение энергообразующих процессов у мышей подгруппы II, подвергавшихся в восстановительный период дополнительному воздействию отрицательно ионизированного воздуха, происходило быстрее, со скачкообразным увеличением к 14-м сут уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах – на 195 % относительно контрольного уровня, что на 77,6 % больше ( $p < 0,001$ ), чем у мышей подгруппы I, не подвергавшихся в восстановительный период дополнительному воздействию.

**Состояние липидов мембран.** Прекращение хронического фракционного гамма-облучения, сопровождавшееся восстановлением энергообразующих и окислительно-восстановительных процессов на фоне воздействия отрицательно ионизированным воздухом, способствовало восстановлению мембран эритроцитов мышей, что выражалось постепенным восстановлением соотношения холистерол/фосфолипиды и насыщения липидной фазой мембран эритроцитов холестерином. Описанный рядом авторов мембранно-протекторный эффект отрицательно ионизированного воздуха [16], основанный на восстановлении мембранного потенциала клеток [17], выражающийся увеличением отрицательного заряда форменных элементов крови [17, 18], вероятно, является важной причиной, обусловившей ускоренное восстановление системы кроветворения мышей II подгруппы, подвергавшихся в восстановительный период дополнительному воздействию отрицательно ионизированного воздуха.

## Выводы

1. Влияние отрицательно ионизированного воздуха (аэроионов) на восстановление численности клеточных популяций в периферической крови после воздействия фракционного гамма-облучения заключается в ускоренном восстановлении количества клеток периферической крови и, в большей степени, лейкоцитов.

2. Ускоренное восстановление количества и соотношения клеточных популяций в периферической крови мышей, подвергшихся в восстановительном периоде воздействию отрицательно ионизированного воздуха, происходит не за счёт увеличения пролиферативной активности в костном мозге, о чём свидетельствует неизменность в течение периода последствия количества кариоцитов в костном мозге, а, вероятно, вследствие увеличения продолжительности жизни повреждённых клеток в периферической крови.

3. На молекулярном уровне этот процесс может быть обусловлен увеличением скорости восстановления процессов энергообразования (увеличение активности ЛДГ, концентрации лактата и АТФ) и нормализацией окислительно-восстановительных процессов (скачкообразное увеличение концентрации восстановленного глутатио-

на), что способствует репаративным преобразованиям мембраны клеток с насыщением липидной фазой мембран холестерином.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов Б.В. Гигиеническое значение ионизации атмосферы кабин пилотируемых космических кораблей // В сб.: «Проблемы космической биологии». Т. 42. Санитарно-гигиенические и физиологические аспекты обитаемых космических кораблей. – М.: Наука. 1980. С. 68–77.
2. Чижевский А.Л. Аэроионизация как физиологический, профилактический и терапевтический фактор и как новый санитарно-гигиенический метод кондиционированного воздуха. Монография № 87, С. 1–100. – Стокгольм. 1938.
3. Васильев Л.Л. Теория и практика лечения ионизированным воздухом. 2-е изд., перераб. и доп. – Ленинград: Изд. Ленингр. ун-та. 1953. С. 22–24.
4. Минх А.А. Ионизация воздуха и ее гигиеническое значение. 2-е изд., испр. и доп. – М: Медгиз. 1963.
5. Лившиц М.Н. Аэроионификация: практическое применение. – М.: Стройиздат. 1998. 157 с.
6. Козинец Г.И., Легеньков В.И. Гематология космических полетов. – Мед.информ. агентство. 2004.
7. Шафиркин А.В., Григорьев Ю.Г. Межпланетные и орбитальные космические полёты. Радиационный риск для космонавтов (радиобиологическое обоснование). – М.: Экономика. 2009. С639 с.
8. Шафиркин А.В., Коломенский А.В., Митрикас В.Г., Петров В.М. Дозовые нагрузки и величины радиационного риска для космонавтов при экспедиции к Марсу на основе реальных конструкторских разработок марсианского корабля // Авиакосм. и эколог. медицина. 2010. Т. 44. № 1. С. 5–14.
9. Чижевский А.Л. Аэроионификация в народном хозяйстве. – М.: Наука. 1989. 103 с.
10. Mantz J., Hindelang C., Mantz J.M., Stoeckel M.E. Vascular and myofibrillar lesions in acute myoglobinuria associated with Carnitin-Palmityl-Transferase deficiency // Virch. Arch. Path. Anat. 1992. Vol. 421. № 1. P. 57–64.
11. Любина А.Я., Ильичёва Л.П. Клинические лабораторные исследования. – М: Медицина. 1984.
12. Меньшикова В.В. (ред.) Справочник «Лабораторные методы исследования в клинике». – М.: Медицина. 1987.
13. Beutler E. Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods. – New York – San Francisco – London: Grune & Stratton. 2nd ed. 1975. 160 pp.
14. Козинец Г.И., Цессарская Т.П., Богоявленская М.П. Изучение пролиферативной способности кроветворных клеток с помощью радиоактивных индикаторов при лучевой терапии // Мед. радиол. 1962. Т. 7. №7. С. 50–57.
15. Татаркин С.В., Шафиркин А.В., Баранцева М.Ю., Мухамедиева Л.Н. Цитогенетические исследования клеток костного мозга мышей при изолированном хроническом действии радиационного и химического факторов и в условиях комбинированного последовательного их действия // Авиакосм. и эколог. медицина. 2013. Т. 47. № 5. С. 31–36.
16. Портнов Ф.Г. Аэроионы и их лечебное применение. – Рига: Изд-во Академии наук Латвийской ССР. 1961. 107 с.
17. Козинец Г.И., Попова О.В., Будник М.И. и соавт. Электрический заряд клеток крови. – М.: Практическая медицина. 2007.
18. Чижевский А.Л. Руководство по применению ионизированного воздуха в промышленности сельском хозяйстве и медицине. Метод. указания при пользовании аэроионификационными установками «Союзсантаехники». – М.: Госпланиздат. 1959. 56 с.

DOI 10.12737/article\_59b10253ece3a0.60813066

## Bioeffect of Negative Ionized Air Impact on the Course of Reparative Processes in the Organism after Gamma-Irradiation

S.V. Tatarkin<sup>1</sup>, A.V. Shafirkin<sup>2</sup>, M.Yu. Barantseva<sup>2</sup>, S.M. Ivanova<sup>2</sup>, S.V. Vorozhtsova<sup>2</sup>,  
L.N. Tatarkina<sup>2</sup>, A.Ch. Hurshut<sup>3</sup>, V.N. Bezgreshnov<sup>3</sup>

1. International Sustainable Energy Development Centre under the auspices of UNESCO, Moscow, Russia. E-mail: tatarkins@gmail.com; 2. Institution of Medicine Biology Problems, Moscow, Russia; 3 LLC Scientific-Industrial Center «Istion – Zdorov'ye», Moscow, Russia

S.V. Tatarkin – PhD Biol., Head of sector; A.V. Shafirkin – Dr. Sc. Biol., Head of Lab., M.Iu. Barantseva – PhD Biol., Leading Researcher; S.M. Ivanova – PhD Biol., Leading Researcher; S.V. Vorozhtsova – PhD Biol., Leading Researcher; L.N. Tatarkina – Research Worker; A.Ch. Hurshut – Deputy Chief Designer; V.N. Bezgreshnov – Chief Designer

### Abstract

**Purpose:** The integrated research of the reaction of the hematopoietic system, including hematopoietic, metabolic changes in the cells and modify their antioxidant capacity during the recovery period after radiation exposure at doses and concentrations that are typical for interplanetary flight: 1) in isolation, i.e. without any external influence; 2) under the influence of negatively ionized air.

**Material and methods:** The study was conducted on sexually mature mice of line F1(CBA×C57BL6) subject to the rules and regulations of biomedical ethics on the basis of SSC RF MPIB RAS. The pilot study included 2 stages: 1) fractionated  $\gamma$ -irradiation (350 cGy) with the duration of 63 days; 2) the recovery period, lasting 28 days, during which the animals were exposed to negatively ionized air (daily for 70 min). Studied cytological, morphological, biochemical parameters of hematopoiesis: the total number of nucleated cells (bone marrow); the amount of production of erythrocytes, reticulocytes, hemoglobin (in peripheral blood); the content of ATP, lactate, glutathione, activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), lactate dehydrogenase (LDH) (in erythrocytes); the ratio and amount of lipid fractions (in the membrane of erythrocytes).

**Results:** The biological effect of the impact of negatively ionized air on the course of reparative processes in the body after gamma irradiation consists in the accelerated recovery of the number of peripheral blood cells and in a more pronounced degree of myeloid growth, due to:

- increase in the rate of recovery of energy production processes (increase in LDH activity, improvement of lactate and ATP, and more pronounced normalization of oxidation-reduction processes), which facilitates recapitalization of cells with lipid membrane saturation with membrane cholesterol;
- membrane-protective effect of negatively ionized air, based on the restoration of the membrane potential of cells expressing negative effects of blood cells;
- increased life span of cells in peripheral blood and smaller values of the half-life of granulocytes from the bloodstream in the tissue.

**Key words:** hemopoiesis, reparative processes, gamma-irradiation, negative ionized air (air ions), cellular metabolism, membrane potential

### REFERENCES

1. Anisimov B.V. Gigiyenicheskoye znachenie ionizatsii atmosfery kabin pilotiruyemykh kosmicheskikh korably // V sb.: Problemy kosmicheskoy biologii. T. 42. Sanitarno-gigiyenicheskiye i fiziologicheskiye aspekty obitayemykh kosmicheskikh korably. – M.: Nauka. 1980. P. 68–77.
2. Chizhevskiy A.L. Aeroionizatsiya kak fiziologicheskiy, profilakticheskiy i terapevticheskiy faktor i kak novyy sanitarno-gigiyenicheskiy metod konditsionirovannogo vozdukh. Monografiya №87. P. 1–100. – Stokgolm. 1938.
3. Vasilyev L. L. Teoriya i praktika lecheniya ionizirovannym vozdukhom. 2-e izd., pererab. i dop. – Leningrad: Izd-vo Leningr. un-ta. 1953. P. 22–24.
4. Minkh A.A. Ionizatsiya vozdukh i eye gigiyenicheskoye znachenie. 2-e izd., ispr. i dop. – M.: Medgiz. 1963.
5. Livshits M.N. Aeroionifikatsiya: prakticheskoye primeneniye. – M.: Stroyizdat. 1998. 157 pp.
6. Kozinets G.I., Legenkov V.I. Gematologiya kosmicheskikh poytov. – Med. Inform. agentstvo. 2004.
7. Shafirkin A.V., Grigoryev Yu.G. Mezhplanetnyye i orbitalnyye kosmicheskoye polety. Radiatsionnyy risk dlya kosmonavtov (radiobiologicheskoye obosnovaniye). – M.: Ekonomika. 2009. 639 pp.
8. Shafirkin A.V., Kolomenskiy A.V., Mitrikas V.G., Petrov V.M. Dozovyye nagruzki i velichiny radiatsionnogo riska dlya kosmonavtov pri ekspeditsii k Marsu na osnove realnykh konstruktorskikh razrabotok marsianskogo korably // Aviakosm. i ekolog. meditsina. 2010. Vol. 44. № 1. P. 5–14.
9. Chizhevskiy A.L. Aeroionifikatsiya v narodnom khozyaystve. – M.: Nauka. 1989. 103 pp.
10. Mantz J., Hindelang C., Mantz J.M., Stoeckel M.E. Vascular and myofibrillar lesions in acute myoglobinuria associated with Carnitin-Palmityl-Transferase deficiency // Virch. Arch. Path. Anat. 1992. Vol. 421. № 1. P. 57–64.
11. Lyubina A.Ya., Ilicheva L.P. Klinicheskiye laboratornyye issledovaniya. – M.: Meditsina. 1984.
12. Menshikova V.V. (red.) Spravochnik «Laboratornyye metody issledovaniya v klinike». – M.: Meditsina. 1987.
13. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. New York–San Francisco–London. Grune & Stratton. 2nd ed. 1975. 160 pp.
14. Kozinets G.I., Tsessarskaya T.P., Bogoyavlenskaya M.P. Izucheniye proliferativnoy sposobnosti krovetvornykh kletok s pomoshchyu radioaktivnykh indikatorov pri luchevoy terapii // Med. radiol. 1962. Vol. 7. № 7. P. 50–57.
15. Tatarkin S.V., Shafirkin A.V., Barantseva M.Yu., Mukhamediyeva L.N. Tsitogeneticheskiye issledovaniya kletok kostnogo mozga myshey pri izolirovannom khronicheskom deystvii radiatsionnogo i khimicheskogo faktorov i v usloviyakh kombinirovannogo posledovatel'nogo ikh deystviya // Aviakosm. i ekolog. meditsina. 2013. T. 47. № 5. P. 31–36.
16. Portnov F.G. Aeroiony i ikh lechebnoye primeneniye. – Riga: Izd-vo Akademii nauk Latvyskoy SSR. 1961. 107 pp.
17. Kozinets G.I., Popova O.V., Budnik M.I. et al. Elektricheskiy zaryad kletok krovi. – M.: Prakticheskaya Meditsina. 2007.
18. Chizhevskiy A.L. Rukovodstvo po primeneniyu ionizirovannogo vozdukh v promyshlennosti selskom khozyaystve i meditsine. Metod. ukazaniya pri polzovanii aeroionifikatsionnymi ustanovkami «Soyuzsantekhniki». – M.: Gosplanizdat. 1959. 56 pp.

DOI 10.12737/article\_59b10531b5b9a1.53751147

**V.V. Uiba<sup>1</sup>, M.K. Sneve<sup>2</sup>, A.S. Samoylov<sup>3</sup>, N.K. Shandala<sup>3</sup>, A.V. Simakov<sup>3</sup>, S.M. Kiselev<sup>3</sup>,  
K. Siegien-Iwaniuk<sup>2</sup>, M.P. Semenova<sup>3</sup>, Y.S. Belskikh<sup>3</sup>, V.P. Kryuchkov<sup>3</sup>, K.A. Chizhov<sup>3</sup>, G.M. Smith<sup>4</sup>**  
**REGULATION OF THE SPENT NUCLEAR FUEL MANAGEMENT AT THE ANDREEVA BAY SITE  
 FOR TEMPORARY STORAGE ON THE KOLA PENINSULA**

1. Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia; 2. Norwegian Radiation Protection Authority, Grini naeringspark 13, 1332 Østerås, Norway; 3. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia. E-mail: Shandala-fmbc@bk.ru; 4. GMS Abingdon Ltd, Abingdon, Oxfordshire, OX14 3PP, UK

V.V. Uiba – Head of Federal Medical Biological Agency of Russia, Dr. Sc. Med., Prof.; M.K. Sneve – Director of Regulatory Programmes, Ph.D.; A.S. Samoylov – Director General of Federal Medical Biophysical Center, Dr. Sci. Med.; N.K. Shandala – Science and Biophysical Technologies Deputy Director General, Dr. Sc. Med.; A.V. Simakov – Head of Radiation Occupational Protection Laboratory, PhD Med.; S.M. Kiselev – Head of RLS Laboratory, PhD Biol.; K. Siegien-Iwaniuk – Senior Adviser, Dr. Sc. Tech.; M.P. Semenova – Senior Researcher; Yu.S. Belskikh – Junior Researcher; V.P. Kryuchkov – Leading Researcher, PhD in Phys.-Math. K.A. Chizhov – Researcher; G.M. Smith – Director, Ph.D.

### Abstract

**Purpose:** To share the experience in regulation of radiation safety and protection of workers involved in management of the spent nuclear fuel (SNF) and radioactive waste (RW), as well as radiation protection of the population and environment in the vicinity of sites for temporary storage at Andreeva Bay on the Kola Peninsula.

**Material and methods:** Spent fuel from Russian nuclear powered submarines has been stored at shore based facilities for more than 20 years, notably at Andreeva Bay. The storage facilities were for some years poorly maintained and a significant fraction of the fuel that is still in store at the site was damaged. Over the last years, huge work has been done to improve the technical infrastructure and prepare for removal of the SNF from the temporary stores, management of existing RW.

**Results:** This paper presents progress with projects of the FMBA of Russia and NRPA cooperation for regulation of radiation safety and protection. During the researches, the following issues were addressed: radiological threat assessment to identify the priority directions of regulation; detailed analysis of the radiation situation on sites, at the territories and nearby the sites; radiation control and monitoring of the environmental conditions; development of the computer maps and geo-information system; emergency preparedness and response; improvement of radiation safety culture; etc.

Based on the received results of monitoring and assessment of the current risks, site-specific regulatory documents have been developed for the bodies and institutions under the FMBA of Russia involved in the activities to control the facility. Those documents include the requirements for radiation protection of workers and population; personal dose monitoring; the RW management including the very low level RW; implementation of the environmental monitoring; radiation monitoring nearby the Andreeva Bay SevRAO facility; and remediation of the sites as remediation criteria and regulations.

The next stage of work is to carry out the regulation of large-scale removal of SNF during 2017–2021 and its subsequent transfer to Mayak PA, and operations to bring the infrastructure of the site into the safe conditions, i.e., ecological remediation of the site – by 2025.

Lessons learnt from this work are being used in support of improved international recommendations and guidance on how to address legacy issues.

**Conclusion:** The experience accumulated during regulation of the remediation process of the former Naval Coastal Technical Bases has helped to identify new relevant areas of improvement of the regulatory supervision at nuclear legacy sites. The study of potential hazard of radiation exposure to the personnel during technological operations of SNF and RW management is very important issue. In this light, the regulator in cooperation of the operator should develop some effective and efficient activities for dose monitoring. When dealing with the protection of the population and environment, a methodology of comprehensive radiation and chemical monitoring should be developed and models of radiation and chemical risks should be improved taking into account features of contamination of the site under remediation. An important link of the social focus of the regulator and the operator is to improve strategies of public communications near legacy sites under remediation.

**Key words:** spent nuclear fuel, radioactive waste, site for temporary storage, threat assessment, radiation protection and safety, radiation monitoring, regulatory supervision, remediation

Поступила: 28.04.2017. Принята к публикации: 12.07.2017

### Introduction

The site for temporary storage (STS) of spent nuclear fuel (SNF) and radioactive waste (RW) at Andreeva Bay on the Kola Peninsula in the Northwest Russia was originally commissioned in early 1960s as a shore technical base for the servicing of nuclear powered vessels of the Russian Northern Fleet. In 2000, responsibility for the site was given to Minatom, now called the State Atomic Energy Corporation, Rosatom. At the time, the condition of the facility's infrastructure did not fully meet the requirements for nuclear, radiation and environmental safety. As a response to this, an enterprise dedicated to dealing with the situation was created, and the site was re-designated as the Andreeva Bay STS, a branch of the Northwest Center for RW Management (SevRAO), under the Federal State Unitary Enterprise for Radioactive Waste Management (RosRAO) [1–3].

The Federal Medical Biological Agency (FMBA of Russia) as a federal executive body implements control and supervision in the field of health and epidemiological wellbeing of the personnel of the Andreeva Bay STS and

the population living in the vicinity of the STS. FMBA of Russia regulates radiation safety and protection in this area jointly with the Norwegian Radiation Protection Authority (NRPA). In 2008, the Agreement was signed between the Russian Ministry of Health and Norwegian Ministry of Health in this field.

At the initial stage of work, in 2004, the State Research Center – A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center (SRC-FMBC) within cooperation with NRPA made an initial threat assessment [4]. In summary, the key threats were noted to arise due to:

- Poor information on the radiological and physical condition of SNF and RW in facilities at the site.
- Presence of defective SNF assemblies.
- Presence of radioactively contaminated ground and additional industrial buildings and structures used as temporary storage for RW that contribute to increased levels of man-made radionuclides and external radiation at the site.

- The need to develop and apply new technology and equipment renovate or replace old facilities for handling SNF and RW.
- Unsafe physical condition of a number of buildings and structures at the industrial site.
- The need to apply specialized personal protection equipment for use during radiation-hazardous work in open areas under adverse weather conditions typical of the Arctic area.

### Radioecological radiation situation at the Andreeva Bay STS today

Since 2004 and up to now, SRC-FMBC has completed 25 collaborative projects devoted to regulation of radiation protection of workers, the public and environment, emergency response and preparedness and improvement of safety culture at the Andreeva Bay facility [5].

Substantial progress to address the above-mentioned threats [4] has included refurbishment of infrastructure and characterization and stabilization of the radiation situation inside relevant buildings and over the site generally. A clear example is provided below that illustrates the physical conditions in one of the dry storage units before (Fig. 1a) and after (Fig. 1b) installation of horizontal shielding consisting of three-layer steel slabs [6].

Figs 2a and 2b illustrate the improvement in radiation conditions. Such improvements have been necessary to prepare for removal of SNF being stored at the facility. Regulatory supervision of optimization in the design and planning of these operations has been a significant factor [6–8].

In order to monitor the changing exposure conditions and to improve capabilities in radiation protection of workers, an information and analytical system on radiation protection of workers was developed. The designed software tools help to reduce uncertainty in the assessment of radiation exposure during operations, i.e., to have more precise information of the potential radiation doses. This result is achieved by visualization of the radiation field and by the ability of creation of different scenarios and simulation on the computer with real-time assessment of radiation effects on participants of these works. The system includes a variety of visualization tools which supports understanding and communication of the radiation situation and training in operational tasks. Using this software it is possible to solve problems connected with accumulation of measured data, calculation of radiation fields, input of the personnel routes and basic radiation situation analysis. This in turn supports optimization of worker radiation exposure and efficient regulatory supervision of STS remediation works.



Fig. 1a

Fig. 1. View of interior of dry storage unit before (a) and after (b) installation of new shielding

Crucial to safety during hazardous operations linked to SNF and RW recovery is the effective implementation of the software at STS Andreeva Bay. Given the heterogeneity of the radiation field and the changes with time that occur during construction and remediation works, an important aspect has been development of optimum techniques for interpolation between measurement points. Similar techniques have been used to better assess future dose rates linked to residual surface contamination levels. In addition, an improved overall picture of the radiation dynamics over the site has been built up [6, 8].

In addition to radiation survey in facilities and buildings, the ecological situation was assessed. The comprehensive study of the environmental conditions around STS Andreeva Bay and ecological assessment of the terrestrial ecosystems by bio-indication methods were carried out. This included measurement and laboratory analysis of environmental media collected, including gamma dose rate measurement at the industrial site and activity measurement of gamma emitting manmade radionuclides in the STS off-shore water area, and chemical characterisation of ground waters. Results showed that work in preparation for SNF removal had not resulted in additional contamination of the industrial site and adjacent supervision area. The database for site environmental monitoring results was restructured to include the additional types of data obtained [9–11].

The biodiversity of species on-site the STS was assessed and an index of fluctuating asymmetry was estimated. Results indicated localized deviations from the norm for the region. The results for physical and chemical parameters of water samples taken from monitoring wells at the STS indicated exceeding of drinking water standards in some limited cases; however the water is not used for that purpose. Phyto-toxicity, cyto-toxicity and geno-toxicity of water samples were assessed using a standard alliums technique. Again, deviations from the expected norm were found in some cases [12].

The studies completed have laid the foundation for further research aimed at a dynamic assessment of the radiation situation on the site after SNF and RW has been removed. This work would contribute to long-term site management planning.

### Development of the regulatory framework

Key developments in the field of radiation safety regulation at the Andreeva Bay STS have included [5, 13, 14]:

- Criteria and standards for the remediation of sites managed by SevRAO contaminated by manmade radionuclides.



Fig. 1b

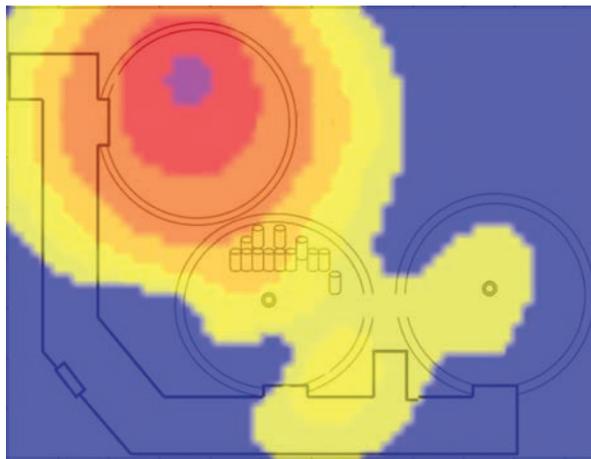


Fig. 2a

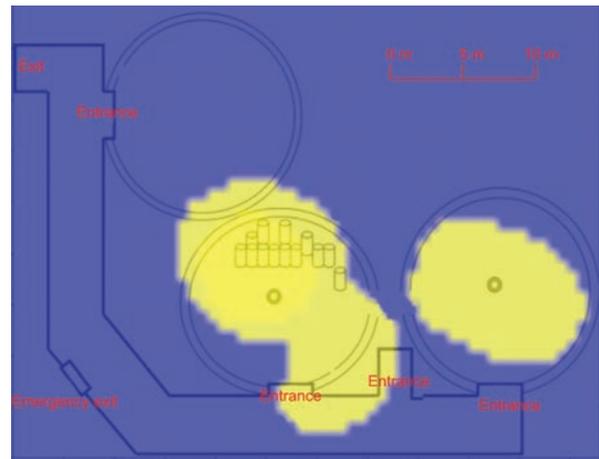
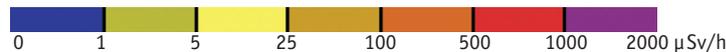


Fig. 2b

Fig. 2. Improvement in radiation situation from 2010 (2a) to 2012 (2b), key below



- Adaptation of the radiation dose record keeping system to facilitate safe working and dose control, taking account of high dose rates encountered.
- Application of an information and analytical system for prediction of doses to workers that would arise under alternative operational plans.
- Updated methodology for regulatory aspects of management of emergency planning and response, and related multi-organization training exercises.
- Development of a diagnostic informational system for pre-shift monitoring of individual performance reliability and annual medical and psychological examination of workers involved in critical hazardous operations.
- Training in and improvement of arrangements for emergency preparedness and response.

In parallel with the radiation optimization, procedures were put in place for managing wastes arising in the recovery and decommissioning activities, notably:

- Re-categorization of nuclear materials as RW at the enterprises of northwest of Russia. This addressed questions such as how small must a fragment of SNF be so as not to be regulated as nuclear material for safeguards and other purposes.
- Development of safety requirements for management of industrial waste that is radioactively contaminated at very low levels.
- Requirements for radiation protection of workers, the public and environment during arrangement of RW management at the Center of Conditioning and Long-Term Storage, the SevRAO facility at Saida Bay, also located on the Kola Peninsula.

Finally, procedures were developed for safety culture assessment and regulatory actions in case of its reduced level.

Collectively, the above developments reflect that holistic regulatory consideration has been given to the entire process of addressing the legacy at Andreeva Bay STS. For example, there is little point in proceeding with remediation and decommissioning activities if there is no strategy and regulatory basis for managing the wastes arising. This reflects the overall objective of the regulatory cooperation program, to build a deeply embedded and effective safety culture.

Highlights of technical improvements made under the enhanced regulatory regime, outline hierarchically in Fig. 3, had included by mid 2015 [14]:

- Solid RW had been removed from open storage and placed under cover.
- 359 m<sup>3</sup> of solid RW had been removed to the Saida Bay Centre – Long-Term Storage Facility.
- 292 spent fuel assemblies, out of a total of 22,000, had been removed by special train to PA Mayak for further management.

By this time, it was considered appropriate to update the threat assessment, so as to address any new and/or confirm continuing regulatory priorities. The main threat identified [10] was still the large amount of degraded SNF and RW, which are stored under improved but nonetheless, irregular conditions. To address these continuing issues, several projects were initiated within the regulatory cooperation program, which are just now being completed.

### Organization of Emergency Exercise Based on a Hypothetical Radiological Accident at STS Andreeva Bay

The main objective was to assess the effectiveness of interactions among all participants involved in the process of training. In 2006, 2009 and 2016 three large-scale exercises were conducted with participation of many

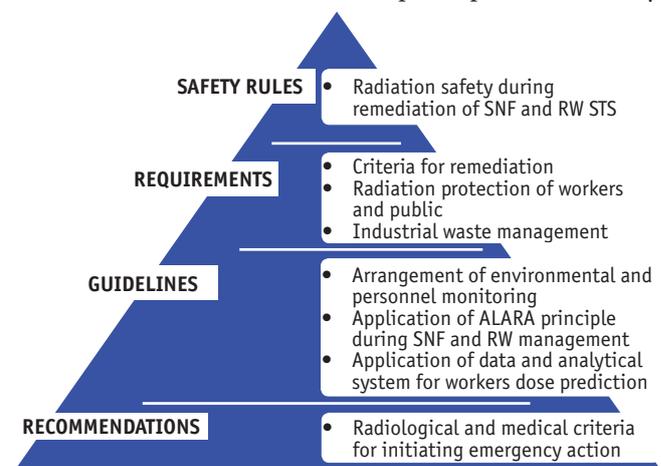


Fig. 3. Hierarchy of regulatory documents developed for Andreeva Bay STS

institutions and agencies, including regulatory and executive bodies and IAEA. An important outcome was the successful experience in the use of the computer simulation methods for the purpose of radiological assessment and minimisation of doses during implementation of emergency actions. In addition, during the exercise, the procedure was tested for notification of IAEA and authorities in Scandinavian countries about an accident in real time [8, 15].

The exercise demonstrated the effectiveness of the accepted procedures and equipment for notification about the radiological emergency at the local, territorial and federal levels.

### Areas of future work

Between 2017 and 2021 large-scale operations have been planned to be conducted at the Andreeva Bay STS facility, divided into the three stages:

1. SNF removal from the Dry Storage Facilities.
2. Removal of spent fuel assemblies from Building number 5.
3. Removal of RW accumulated during the previous operation of the facility and those being generated at the stage of SNF removal.

FMBA of Russia will regulate all these works of operator. At each stage of SNF removal the following researches will be carried out:

- Analysis of accepted design decisions and assessment of the compliance of the procedures of SNF removal implementation with the current regulatory documents;
- Evaluation of the radiation situation parameters at the main working areas;
- Occupational dose assessment;
- Development, jointly with SevRAO and territorial regulatory body under FMBA of Russia, of activities to optimize the occupational protection.

### Sharing Experience

An important aspect of the bilateral regulatory cooperation program between FMBA of Russia and NRPA is the sharing of information with other interested organizations that are concerned with similar issues. It is recognized that this must be of mutual benefit to all concerned, learning from each other's experiences. Accordingly, NRPA and FMBA of Russia and partners have organized and documented several workshops looking at legacy and waste management issues, the two being so closely linked, as documented in [16]. With participation from the SRC-FMBC and FMBA of Russia, the U.S. EPA, U.S. NRC, and U.S. DOE, and many other national organizations as well as the internationally, the ICRP, NEA-OECD and IAEA, it was possible to bring together a very wide range of experience and expertise.

Our (FMBA of Russia & NRPA) bilateral activities served as a basis for establishment of the IAEA International Forum for Regulatory Supervision of Legacy Sites (RSLs). This Forum began its work in 2011 and operates successfully today. Taking into account that there is a lack of international recommendations or guidance on legacy site issues, the special technical document will be issued. The key aspects of the Forum RSLs activity and other issues of nuclear legacy regulation are presented in [17]. Several examples of sites with problematic SNF and RW issues were discussed.

Another relevant and example of shared experience is provided in a recent report from the NEA addressing Management of Radioactive Waste after a Nuclear Power Plant Accident [18].

Issues arising at old storage sites like Andreeva Bay STS share some similarities with conditions in the long term after a major accident. The need for further international guidance was indicated on:

- the transition from emergency response (though existing exposure) situation to normal radiation exposure regulation;
- stakeholder engagement, with emphasis on later stages of recovery;
- communication processes, and
- how to address chemicals alongside the radiological risks.

Participants in the FMBA of Russia -NRPA bilateral cooperation program are involved in international legacy management activities, including Expert Group on Legacy Management of the Nuclear Energy Agency at the Organization of Economic Cooperation Development.

### Conclusions

The experience accumulated during regulation of the remediation process of the former Naval Coastal Technical Bases, has helped to identify new relevant areas of improvement of the regulatory supervision at nuclear legacy sites. The study of potential hazard of radiation exposure to the personnel during technological operations of SNF and RW management is very important issue. In this light, the regulator in cooperation of the operator should develop some effective and efficient activities for dose monitoring. When dealing with the protection of the population and environment, a methodology of comprehensive radiation and chemical monitoring should be developed and models of radiation and chemical risks should be improved taking into account features of contamination of the site under remediation. An important link of the social focus of the regulator and the operator is to improve strategies of public communications near legacy sites under remediation.

### REFERENCES

1. Shandala N.K., Kochetkov O.A., Savkin M.N. et al. Regulatory supervision of sites for spent fuel and radioactive waste storage in the Russian Northwest // *J. Radiol. Protect.* 2008. Vol. 28. P. 453–465.
2. Shandala N.K., Titov A.V., Novikova N.Ya. et al. Radiological criteria for the remediation of sites for spent fuel and radioactive waste storage in the Russian Northwest // *J. Radiol. Protect.* 2008. Vol. 28. P. 479–497.
3. Grigoriev A. Presentation at the 5<sup>th</sup> Information Workshop “The history, current status and prospects of remediation of nuclear and radiation hazardous facilities of Andreeva Bay (North-West of Russia)” <http://www.atomic-energy.ru/news/2016/11/01/70008>.
4. Ilyin L., Kochetkov O., Simakov A. et al. Initial Threat Assessment. Radiological Risks Associated with SevRAO Facilities Falling Within the Regulatory Supervision Responsibilities of FMBA // NRPA Report 2005:17. Norwegian Radiation Protection Authority, Østerås. 2005.
5. Sneve M.K., Shandala N., Kiselev S. Radiation Safety during remediation of the SevRAO facilities: 10 years of regulatory experience // *J. Radiol. Protect.* 2015. Vol. 35. P. 571–596. doi:10.1088/0952-4746/35/3/571.
6. Chizhov K., Sneve M.K., Szöke I. et al. 3D simulation as a tool for improving the safety culture during remediation work at andreeva Bay // *J. Radiol. Protect.* 2014. Vol. 34. P.755–773.
7. Siegien-Iwaniuk K., Sneve M.K., Strand P. et al. Regulatory Cooperation Program between Norwegian Radiation Protection Authority

- and Russian Federation. Results of projects completed from 2010 to 2015.
8. Chizhov K., Sneve M. K., Shinkarev S. et al. Methods of minimizing doses incurred by external exposure while moving in radiation hazardous areas // Submitted to J. Radiol. Protect., (in review).
  9. Filonova A. Progress with the environment project at Andreeva Bay. // Report of the 17<sup>th</sup> BIOPROTA Workshop, 18–19 May 2015. Madrid. Spain.
  10. Shandala N.K., Seregin V.A. Russian-Norwegian cooperation in regulation of public radiation protection in Northwest Russia // Proc. Conf. WM2012. Amer. Nucl. Soc. 2013.
  11. Copplestone D., Larsson C-M., Strand P., Sneve M.K. Protection of the environment in existing exposure situations // In: Clement C.H., Hamada N. (Eds.) Annals of the ICRP: Proc. Third Internat. Symp. System of Radiol. Protect. 2016. Vol. 45. No. 1S. P. 91–115.
  12. Shandala N.K., Seregin V.A., Semenova M.P. et al. Progress with ENVIRONMENT project at Andreeva Bay // Report of the 2016 BIOPROTA Ann. Workshop. Version 2.0. Final. July 2016. P. 24–26
  13. Shandala N.K., Sneve M.K., Kiselev S.M. et al. Status of Regulatory Issues in Personnel, Public and Environmental Radiation Safety at Legacy Nuclear Sites in Russia. 10 year FMBA-NRPA collaboration. 2004–2014. – Moscow. Burnasyan FMBC, FMBA-Russia. 2015. 23 pp.
  14. Siegien-Iwaniuk K., Sneve M.K., Strand P. et al. Regulatory Cooperation Program between NRPA and Russian Federation // Strålevern Rapport 2016:4. – Østerås: Statens strålevern. 2016. 66 pp.
  15. Savkin M., Sneve M., Grachev M. et al. Medical and radiological aspects of emergency preparedness and response at SevRAO facilities // J. Radiol. Protect. 2008. Vol. 28. P. 499–509.
  16. Sneve M.K., Strand P. Regulatory supervision of legacy sites from recognition to resolution // Report Internat. Workshop. Strålevern Rapport 2016:5. Norwegian Radiation Protection Authority. – Østerås. 2016.
  17. Kiselev S.M., Zhukovsky M.V., Stamat I.P., Yarmoshenko I.V. Radon: from fundamental studies to regulatory practice. – Moscow: Burnasyan FMBC, FMBA-Russia. 2016. 400 pp.
  18. Nuclear Energy Agency, Management of Radioactive Waste after a Nuclear Power Plant Accident // NEA No. 7305. Nuclear Energy Agency, Organization for Economic Co-operation and Development. – Paris. 2016.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2017. Vol. 62. № 4

Radiation Safety

DOI 10.12737/article\_59b10531b5b9a1.53751147

## **Регулирование обращения с отработавшим ядерным топливом на пункте временного хранения в Губе Андреева на Кольском полуострове**

**В.В. Уйба<sup>1</sup>, М.К. Сневе<sup>2</sup>, А.С. Самойлов<sup>3</sup>, Н.К. Шандала<sup>3</sup>, А.В. Симаков<sup>3</sup>, С.М. Киселев<sup>3</sup>,  
К. Сегень-Иванюк<sup>2</sup>, М.П. Семенова<sup>3</sup>, Ю.С. Бельских<sup>3</sup>, В.П. Крючков<sup>3</sup>, К.А. Чижов<sup>3</sup>, Г.М. Смит<sup>4</sup>**

1. Федеральное медико-биологическое агентство России, Москва; 2. Государственное управление Норвегии по ядерной и радиационной безопасности, Норвегия; 3. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: Shandala-fmbc@bk.ru; 4. Компания Abingdon Ltd, Abingdon, Oxfordshire, OX14 3PP, UK, Великобритания

В.В. Уйба – руководитель ФМБА России, д.м.н., проф.; М.К. Сневе – директор программ сотрудничества в области регулирования; А.С. Самойлов – генеральный директор ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, д.м.н.; Н.К. Шандала – зам. генерального директора по науке и биофизическим технологиям, д.м.н.; А.В. Симаков – зав. лаб. радиационной гигиены труда, к.м.н.; С.М. Киселев – зав. лаб. регулирующего надзора за объектами наследия, к.б.н.; К. Сегень-Иванюк – старший советник, д.т.н.; М.П. Семенова – с.н.с.; Ю.С. Бельских – м.н.с.; В.П. Крючков – в.н.с., к.ф.-м.н.; К.А. Чижов – н.с.; Г.М. Смит – директор Abingdon Ltd

### **Реферат**

**Цель:** Обзор опыта регулирования радиационной безопасности персонала, участвующего в операциях по обращению с отработавшим ядерным топливом (ОЯТ) и радиоактивными отходами (РАО), а также населения, проживающего в районах расположения пункта временного хранения (ПВХ) ОЯТ и РАО в Губе Андреева на Кольском полуострове, и защиты окружающей среды на близлежащих территориях.

**Материал и методы:** На протяжении более 20 лет ОЯТ с российских атомных подводных лодок хранилось на береговых технических базах, в частности, в Губе Андреева. Со временем состояние хранилищ ухудшилось, и значительная часть ОЯТ, которое все еще находится в хранилищах на площадке, была повреждена. За последние годы была проделана большая работа, направленная на улучшение технической инфраструктуры на территории ПВХ, обращению с имеющимися РАО, подготовку к вывозу ОЯТ.

**Результаты:** Показаны достижения в работе по проектам сотрудничества ФМБА России и NRPA, направленным на регулирование радиационной безопасности. Исследования проводились по следующим направлениям: радиологическая оценка угроз для определения приоритетных направлений регулирования; подробный анализ радиационной обстановки на объектах и прилегающих территориях; радиационный контроль и мониторинг состояния окружающей среды; разработка электронных карт и геоинформационной системы; противоаварийная готовность и аварийное реагирование; повышение культуры радиационной безопасности и др.

Полученные результаты мониторинга и оценки текущих рисков послужили основой для разработки регулирующих документов, которые предназначены для органов и учреждений ФМБА России, осуществляющих контроль и надзор за деятельностью предприятия СевРАО. Эти документы содержат требования к: радиационной безопасности персонала и населения; индивидуально-дозиметрическому контролю; обращению с РАО, включая особо низкоактивные РАО; проведению экологического мониторинга; радиационному контролю в районе расположения предприятия СевРАО в Губе Андреева; реабилитации территорий в виде критериев и нормативов реабилитации.

Следующим этапом работы станет регулирование процесса широкомасштабного вывоза ОЯТ в течение 2017–2021 гг., его последующая транспортировка на ПО «Маяк», а также дальнейшая работа по приведению инфраструктуры объекта в безопасное состояние, т.е. проведение экологической реабилитации территории вплоть до 2025 г.

Уроки, извлеченные из этой деятельности, используются для обеспечения соблюдения современных международных рекомендаций и руководства по решению вопросов обращения с ядерным наследием.

**Выводы:** Опыт, накопленный при регулировании процесса реабилитации бывших береговых технических баз ВМФ, позволил определить новые актуальные направления совершенствования регулирующего надзора на объектах ядерного наследия. Важным является изучение потенциальной опасности облучения персонала при выполнении технологических операций по обращению с ОЯТ и РАО. В этой связи регулятору совместно с оператором необходимо разработать эффективные и действенные мероприятия по контролю доз. При решении вопросов обеспечения защиты населения и окружающей среды необходимым является развитие методологии комплексного радиационно-химического мониторинга и совершенствование моделей оценок риска радиационной и химической природы с учётом особенностей загрязнения реабилитируемого объекта. Важным связующим звеном социальной направленности деятельности регулятора и оператора является совершенствование коммуникативных стратегий работы с населением, проживающим в районе расположения реабилитируемых объектов наследия.

**Ключевые слова:** отработавшее ядерное топливо, радиоактивные отходы, пункт временного хранения, оценка угроз, радиационная безопасность, радиационный контроль, регулирующий надзор

Поступила: 28.04.2017. Принята к публикации: 12.07.2017

REFERENCES See P. 15–16.

DOI 10.12737/article\_59b106429c5b80.00887618

**П.А. Блохин, А.А. Самойлов**  
**РАДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОНТРОЛЯ СОДЕРЖАНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ  
В КОНТЕКСТЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПУНКТОВ  
ЗАХОРОНЕНИЯ**

Институт проблем безопасного развития атомной энергетики РАН, Москва. E-mail: samoylov@ibrae.ac.ru; blokhin@ibrae.ac.ru  
П.А. Блохин – м.н.с.; А.А. Самойлов – главный специалист

**Реферат**

**Цель:** Разработка и апробация подхода к определению радиологически значимых радионуклидов, содержащихся в радиоактивных отходах (РАО) для различных этапов обращения с ними, и оценка возможности прямого инструментального контроля таких радионуклидов.

**Материал и методы:** Исследования выполнены путем сравнения относительного вклада радионуклидов активационных РАО реактора ВВЭР-440 (корпус, внутрикорпусные устройства и оболочки твэлов) в радиационное воздействие на человека для различных этапов обращения с РАО. Оценка изменения радионуклидного состава материалов в период облучения и выдержки проводилась на основе программного комплекса АКДАМ-2.0.

**Результаты:** Получены расчетные данные по вкладу различных радионуклидов в общую активность, определена мощность дозы от внешнего и внутреннего облучения человека для различных этапов обращения с РАО. Предложен подход к определению радиологически значимых радионуклидов, основанный на оценке вклада в мощность дозы активности, периода полураспада и миграционных свойств. Сформированы перечни радионуклидов для рассматриваемых материалов, которые должны быть учтены при обосновании безопасности при обращении с РАО и долговременной безопасности после закрытия пунктов захоронения радиоактивных отходов (ПЗРО). Показана целесообразность применения прямого инструментального контроля для отдельных радионуклидов с применением комбинированного подхода для оценки содержания остальных.

**Выводы:** Апробация предложенного подхода показала его перспективность для формирования перечня радиологически значимых радионуклидов. Сформированный на его основе перечень радионуклидов подтверждается международной практикой обоснования безопасности ПЗРО. Несмотря на то, что при процессе активации конструкционных материалов образуется большое количество радионуклидов, радиологически значимых из них единицы. При этом может возникнуть необходимость включения дополнительных радионуклидов в приложения НРБ. Прямой инструментальный контроль полного перечня радиологически значимых радионуклидов на практике трудноосуществим и нецелесообразен. Показана необходимость использования комплексного подхода, заключающегося в согласованном применении результатов прямого инструментального контроля отдельных радионуклидов, периодических разрушающих измерений и расчетного определения их содержания. Инструментальный контроль на стадии периодического радиационного мониторинга ПЗРО должен быть ориентирован на мониторинг параметров системы захоронения, влияющих на безопасность (гидрогеохимические характеристики, гидрогеологические характеристики и т.д.).

**Ключевые слова:** радиоактивные отходы, пункт захоронения, радиационная безопасность, радиологически значимые радионуклиды, инструментальный контроль, периодический радиационный мониторинг

Поступила: 28.03.2017. Принята к публикации: 12.07.2017.

**Введение**

Понятия радиологически значимых радионуклидов и их инструментального радиометрического контроля так или иначе присутствуют в практических задачах обеспечения радиационной безопасности человека и объектов окружающей среды, хотя во многих случаях необходимый объем контроля (периодичность и перечень радионуклидов) может быть ограничен с учетом особенностей ядерно- и радиационно-опасного объекта. Это обстоятельство вызывает затруднения специалистов практической сферы, когда без должного обоснования устанавливаются регламенты инструментального контроля радионуклидов.

В качестве исходного пункта построения всех регламентаций в отношении обращения с радиоактивными отходами (РАО) традиционно сравнивается радионуклидный состав РАО с перечнем радионуклидов, включенным в Нормы радиационной безопасности (НРБ) [1]. Однако в ряде случаев подобный подход представляется малоэффективным. В литературе уже рассматривались две подобные ситуации. Одна из них связана с перечнем радионуклидов, подлежащих контролю в рамках реализации государственной политики в сфере охраны окружающей среды [2]. Другая – с перечнем радионуклидов, включенных в критерии отнесения не подлежащих дальнейшему использованию отходов к РАО [3]. И в том, и в другом случае в основе перечней контролируемых радионуклидов лежит

Приложение № 4 «Минимально значимые удельная активность радионуклидов (МЗУА) и активность радионуклидов в помещении или на рабочем месте (МЗА)» НРБ, несмотря на наличие доводов, указывающих на их чрезвычайную избыточность в рассматриваемых областях применения.

В данной работе показано, что для целей обоснования долгосрочной безопасности пунктов захоронения радиоактивных отходов (ПЗРО) наблюдается аналогичная ситуация. Проведенные оценки показали, что перечень радиологически значимых радионуклидов, которые необходимо принимать во внимание при осуществлении инструментального контроля, существенно меньше по сравнению с Приложением № 4 НРБ, но при этом он содержит отдельные радионуклиды, не включенные в него. Специфика и цели инструментального контроля радиологически значимых радионуклидов также обуславливает целесообразность отказа от инструментального контроля большинства радионуклидов и полный отказ от него при организации периодического радиационного контроля ПЗРО после их закрытия до момента выхода радионуклидов в биосферу.

**Подход к обоснованию радиологически значимых радионуклидов**

Отметим, что понятие «радиологически значимые радионуклиды» в научной практике строго не опреде-

лено. В данной работе такой термин вводится, чтобы обозначить группу дозообразующих радионуклидов (суммарный вклад которых в мощность дозы составляет более 99 %) для выбранного сценария обращения с РАО.

Принципиальной особенностью обоснования безопасности ПЗРО является то, что для различных стадий его эксплуатации и различных сценариев радиационного воздействия РАО на персонал и население практически значимый интерес представляют не все, а некоторые радионуклиды. Так, в случае оценки радиационного воздействия кондиционированных РАО на персонал в ходе нормальной эксплуатации ПЗРО наибольший интерес представляют гамма-излучающие нуклиды. Причем, чем выше выход гамма-излучения и его энергия, тем большую значимость имеет радионуклид в рамках оценки безопасности. В рамках анализа аварийных ситуаций, связанных с распространением радионуклидов за пределы упаковки, необходимо принимать во внимание как внешнее, так и внутреннее облучение. Это приводит к смещению перечня радионуклидов в сторону с наибольшими дозовыми коэффициентами при ингаляционном поступлении и заглатывании радионуклидов (в т.ч. поступлении с пищей) в организм человека.

При рассмотрении сценария нормальной эволюции системы ПЗРО после его закрытия потенциальными источниками облучения человека будут являться загрязненная вода и продукты питания. Некоторое поступление радионуклидов в окружающую среду может происходить за счет нарушения защитных свойств матрицы РАО, упаковки и систем защиты ПЗРО. При этом, от момента закрытия объекта до момента его потенциального воздействия на население может пройти значительный период времени (сотни, тысячи и десятки тысяч лет). Так, в федеральных нормах и правилах [4] установлены требования к сохранению изолирующей способности упаковки с РАО – 100 (3 класс РАО) и 1000 лет (1 и 2 класс РАО). С учетом миграции радионуклидов радиологическое воздействие ПЗРО на население и биоту не будет наблюдаться в течение, по крайней мере, сотен лет [5].

Очевидно, что при оценке долгосрочной безопасности ПЗРО необходимо принимать во внимание не столько радионуклидный состав РАО при их образовании, сколько состав РАО, соответствующий рассматриваемому периоду времени и выбранному сценарию потенциального радиологического воздействия на персонал, население и окружающую среду.

Рассмотрим подход к определению перечня радиологически значимых радионуклидов на примере ПЗРО с глубоким захоронением в геологические формации (ПГЗРО).

### **Радионуклидный состав активационных РАО**

По действующей классификации, глубинному захоронению подлежат РАО 1 и 2 классов [6], к которым относятся высокоактивные и долгоживущие среднеактивные РАО. На практике основной объем отходов

1 класса образуется в процессе переработки отработанного ядерного топлива (ОЯТ), радионуклидный состав которого определяется начальным составом топлива, условиями работы реактора (выгорание и пр.) и временем выдержки ОЯТ [7, 8].

По предварительным расчетным оценкам [9], ещё одним источником образования отходов, возникающих в процессе вывода из эксплуатации и подлежащих глубинному захоронению, будут являться активируемые металлические конструкции и, возможно, биологическая защита реакторов.

В качестве примера проведения дифференциации радионуклидов по их радиологической значимости для различных этапов обращения с РАО и выделения критически важных для задачи обоснования долговременной безопасности ПГЗРО рассмотрим активированные материалы, образующиеся в реакторной установке типа ВВЭР-440.

Для оценки радионуклидного состава соответствующих РАО рассчитаны радионуклидные превращения в различных конструкционных материалах, облученных в течение 45 лет (характерное время работы реакторов рассматриваемого типа). Расчет проводился на основе программного комплекса АКДАМ-2.0, разработанного для исследований радиационных характеристик облученных конструкционных материалов ядерно-энергетических установок и включающего в себя библиотеки активационных нейтронных сечений ACDAM/ACT, данных по радиоактивному распаду ACDAM/DEC и сечений радиационной повреждаемости ACDAM/DPA. Основные возможности комплекса и описание библиотек ядерно-физических данных продемонстрированы в работе [10].

Для исследования выбраны высокоактивные элементы реакторной установки – внутрикорпусные устройства (сталь марки 08X18H10T), корпус реактора (сталь марки 15X2MФА-A) и оболочки твэлов (сплав Э-110).

Базовый сценарий предполагает, что обращение с РАО до и после загрузки в ПГЗРО происходит штатно. Для определения наиболее радиологически значимых радионуклидов на разных временных отрезках выбраны несколько характерных временных точек: 10 (обращение на предприятии), 100 (загрузка, закрытие ПЗРО) и 1000 (сохранение изолирующих свойств упаковки) лет после облучения.

Для интервала времени от 10 до 100 лет наибольшую опасность для человека представляет внешнее облучение и соответственно радионуклиды, при распаде которых образуются гамма-кванты с высокой энергией. После загрузки РАО в ПГЗРО и закрытия пункта прямой контакт отходов с человеком исключен. Рассматривая сверхдолгие времена (десятки и сотни тысяч лет) и базовый сценарий эволюции ПГЗРО, радиационное воздействие на человека и биоту будет обусловлено воздействием радионуклидов, проникших в грунтовые воды вследствие деградации упаковки и инженерных барьеров безопасности ПГЗРО, и последующей миграции радионуклидов, включая трофические

цепочки. В этом случае критически значимую роль играют слабосорбирующиеся долгоживущие радионуклиды с наибольшими дозовыми коэффициентами.

Анализ значимости радионуклидов выполнен путем сравнения следующих факторов: активности и мощности дозы (для периода времени от образования РАО до 100 лет – от внешнего излучения, для 1000 лет – от потребления с пищей). Для оценки внешнего облучения рассчитывалась мощность дозы от полубесконечного источника [11]. Для оценки мощности дозы от внутреннего облучения использовались соответствующие дозовые коэффициенты из Приложения № 2 НРБ-99/2009.

Результаты расчетов составов РАО показывают, что для указанных выше материалов в первоначальный момент времени образуется более 50 радионуклидов, активность (с учетом периода полураспада) которых обуславливает необходимость глубинного захоронения РАО. К моменту времени ~100 лет таких радионуклидов остается 7 (<sup>63</sup>Ni, <sup>59</sup>Ni, <sup>60</sup>Fe, <sup>94</sup>Nb, <sup>14</sup>C, <sup>93</sup>Zr, <sup>39</sup>Ar). В табл. 1–3 приведены изотопы, которые вносят основной вклад в суммарную активность или в дозу для рассматриваемого сценария (более 99 %) для различных времен выдержки.

В результате анализа радионуклидных составов можно выделить группу радионуклидов (табл. 4), знание о которых критически важно для оценки безопасности на различных этапах обращения с активационными РАО.

Как видно из табл. 1–4, на стадиях обращения с РАО, их размещения и закрытия ПЗРО к радиологически значимым радионуклидам относится только два радионуклида – для сталей это <sup>60</sup>Co, для циркониевого сплава – <sup>94</sup>Nb. В дальнейшем они не утрачивают своей значимости, при этом добавляются другие.

Отметим наличие в перечне значимых радионуклидов для оценки долговременной безопасности короткоживущего <sup>60</sup>Co. Если на момент образования РАО его активность определяется процессом активации материалов под действием нейтронного потока, то в дальнейшем, вследствие сравнительно короткого периода полураспада его активность будет определяться материнским радионуклидом <sup>60</sup>Fe. Это означает, что если при анализе радиационного воздействия РАО на этапе эксплуатации ПЗРО <sup>60</sup>Co следует рассматривать как отдельный радионуклид, то в дальнейшем, при анализе долгосрочной безопасности объекта, речь идет о радиационном воздействии радионуклида <sup>60</sup>Fe, находящегося в радиационном равновесии с продуктами распада (<sup>60</sup>Co и <sup>60m</sup>Co).

Ещё одним немаловажным аспектом, который необходимо учитывать при формировании перечня радиологически значимых радионуклидов, является учет миграционных свойств вмещающих пород системы ПЗРО. Проанализировав данные по оценке безопасности систем геологического захоронения [12], можно сделать вывод, что основной вклад в дозовое воздействие на население, помимо вышеперечисленных в табл. 4 радионуклидов, будут оказывать радиону-

Таблица 1

**Радиологически значимые радионуклиды в составе облученного материала внутрикорпусных устройств**

Радионуклид	Активность, Бк/кг	Вклад в активность, %	Вклад в мощность дозы, %
10 лет			
<sup>60</sup> Co	6,1×10 <sup>13</sup>	84	99
<sup>55</sup> Fe	7,5×10 <sup>12</sup>	10	–
<sup>63</sup> Ni	4,1×10 <sup>12</sup>	5	–
100 лет			
<sup>63</sup> Ni	2,2×10 <sup>12</sup>	99,8	–
<sup>60</sup> Co	4,8×10 <sup>8</sup>	0,02	99
1000 лет			
<sup>63</sup> Ni	4,0×10 <sup>9</sup>	64	25
<sup>59</sup> Ni	2,2×10 <sup>9</sup>	34	6
<sup>60</sup> Fe	3,6×10 <sup>7</sup>	0,57	62
<sup>60</sup> Co	3,6×10 <sup>7</sup>	0,57	7

Таблица 2

**Радиологически значимые радионуклиды в составе облученного материала корпуса**

Радионуклид	Активность, Бк/кг	Вклад в активность, %	Вклад в мощность дозы, %
10 лет			
<sup>60</sup> Co	1,2×10 <sup>11</sup>	77	–
<sup>55</sup> Fe	2,8×10 <sup>10</sup>	19	99
<sup>63</sup> Ni	5,8×10 <sup>9</sup>	3,5	–
100 лет			
<sup>63</sup> Ni	3,1×10 <sup>9</sup>	97,8	–
<sup>59</sup> Ni	5,4×10 <sup>7</sup>	1,7	–
<sup>93</sup> Mo	4,3×10 <sup>6</sup>	0,1	–
<sup>93m</sup> Nb	4,2×10 <sup>6</sup>	0,1	–
<sup>94</sup> Nb	3,1×10 <sup>6</sup>	0,01	88
<sup>60</sup> Co	2,1×10 <sup>5</sup>	<0,01	11
1000 лет			
<sup>59</sup> Ni	5,3×10 <sup>7</sup>	77	22
<sup>63</sup> Ni	5,7×10 <sup>6</sup>	8	6
<sup>93</sup> Mo	3,5×10 <sup>6</sup>	5	30
<sup>94</sup> Nb	3,0×10 <sup>6</sup>	4	36
<sup>93m</sup> Nb	3,0×10 <sup>6</sup>	4	3
<sup>99</sup> Tc	6,3×10 <sup>5</sup>	1	4

Таблица 3

**Радиологически значимые радионуклиды в составе облученных оболочек твэлов**

Радионуклид	Активность, Бк/кг	Вклад в активность, %	Вклад в мощность дозы, %
10 лет			
<sup>93m</sup> Nb	1,2×10 <sup>11</sup>	67	–
<sup>3</sup> H	5,4×10 <sup>10</sup>	29	–
<sup>55</sup> Fe	2,5×10 <sup>9</sup>	1,3	–
<sup>94</sup> Nb	2,0×10 <sup>9</sup>	1,1	80
<sup>63</sup> Ni	1,6×10 <sup>9</sup>	0,8	–
<sup>60</sup> Co	2,1×10 <sup>8</sup>	0,1	15
100 лет			
<sup>93m</sup> Nb	2,6×10 <sup>9</sup>	43	–
<sup>94</sup> Nb	2,0×10 <sup>9</sup>	32	99
<sup>63</sup> Ni	8,5×10 <sup>8</sup>	14	–
<sup>3</sup> H	3,4×10 <sup>8</sup>	5,7	–
<sup>14</sup> C	1,6×10 <sup>8</sup>	2,7	–
<sup>93</sup> Zr	5,3×10 <sup>7</sup>	0,9	–
1000 лет			
<sup>94</sup> Nb	1,9×10 <sup>9</sup>	87	98
<sup>14</sup> C	1,4×10 <sup>8</sup>	6,6	1
<sup>93</sup> Zr	5,3×10 <sup>7</sup>	2,5	–
<sup>93m</sup> Nb	5,3×10 <sup>7</sup>	2,4	–
<sup>59</sup> Ni	9,9×10 <sup>6</sup>	0,5	–

Таблица 4

**Радиологически значимые радионуклиды  
при обращении с активационными РАО**

Радионуклид	T <sub>1/2</sub> , лет	Радиологическая значимость	
		До закрытия ПЗРО	После закрытия ПЗРО
<sup>14</sup> C	5,7×10 <sup>3</sup>	–	+
<sup>59</sup> Ni	7,6×10 <sup>4</sup>	–	+
<sup>63</sup> Ni	1,0×10 <sup>2</sup>	–	+
<sup>60</sup> Fe	2,6×10 <sup>6</sup>	–	+
<sup>60</sup> Co	5,2	+	+*
<sup>93</sup> Mo	4,0×10 <sup>3</sup>	–	+
<sup>93</sup> Zr	1,6×10 <sup>6</sup>	–	+
<sup>93m</sup> Nb	1,6×10 <sup>1</sup>	–	+
<sup>94</sup> Nb	2,0×10 <sup>4</sup>	+	+

Примечание: \* – Определяется содержанием <sup>60</sup>Fe

кнды с высокой миграционной способностью, такие как <sup>99</sup>Tc и <sup>36</sup>Cl. При комплексном анализе составов высокоактивных отходов от переработки топлива к этому перечню добавятся актиниды, которые необходимо рассматривать с учетом дочерних продуктов их распада (например, <sup>241</sup>Pu и <sup>241</sup>Am [13, 14]). Тем не менее, итоговый перечень радиологически значимых радионуклидов будет существенно короче приведенного в постановлении [6] и в Приложении № 4 НРБ.

Аналогичные выводы подтверждаются и оценками зарубежных специалистов, например, в работе [12] в перечень значимых радионуклидов для захоронения отработанного ядерного топлива (который может быть рассмотрен как аналог РАО 1 и 2 классов) включены 22 актиниды с продуктами распада и 23 радионуклида для всех рассматриваемых сценариев.

### Инструментальный контроль

Инструментальный контроль радионуклидов, содержащихся в РАО, должен позволять проводить оценку безопасности на всех этапах обращения с РАО, включая захоронение в ПЗРО. Для долговременной безопасности в рамках базового сценария эволюции ПЗРО определяющими факторами являются суммарные активности радиологически значимых радионуклидов на прогнозируемый период выхода в биосферу.

Ранее в публикации [15] уже высказывалось мнение, что определение полного перечня требуемых характеристик каждой отдельной упаковки РАО может представлять слишком трудоемкую процедуру. Целесообразно проведение оценок содержания радионуклидов не для каждой упаковки, а для более широкой их совокупности (партии или всей технологической цепочки, приводящей к образованию конкретных РАО с учетом прогноза их размещения в ПЗРО). Применение таких обобщенных подходов позволит снизить не только количество необходимых измерений, и соответственно, затраты на паспортизацию упаковок РАО, но и консерватизм оценок долговременной безопасности. Последнее, в свою очередь, приведет к более мягким критериям приемлемости РАО без ущерба для безопасности. Особенно это актуально для отходов со значительно изменяющимися характеристиками, ког-

да наличие упаковок со значениями удельной активности радиологически значимых радионуклидов выше среднего будет компенсироваться наличием упаковок со значениями удельной активности ниже среднего.

С технической стороны инструментального контроля в качестве основных проблемных факторов, препятствующих реализации предлагаемого обобщенного подхода, можно рассматривать следующие:

1. РАО могут являться крайне неоднородными по своему составу и характеристикам, в случае, если они не подвергались глубокой переработке.
2. Характеристики упаковки существенным образом влияют на возможность инструментального неразрушающего контроля характеристик РАО.
3. С течением времени относительный вклад различных радионуклидов в суммарную активность изменяется в широком диапазоне.
4. Распад ряда радиологически значимых радионуклидов не сопровождается гамма-излучением, измерение которого является традиционным способом паспортизации РАО.
5. Применение пробоотборных методов (ICP – масс-спектрометрия, пробоподготовка с последующей радиометрией или спектрометрией) представляет собой трудоемкий и дорогостоящий процесс, и, кроме того, не может быть применено к РАО без вскрытия их упаковок.

Проблемные моменты (1) и (2) были достаточно хорошо изучены в рамках исследований по применению неразрушающих методов контроля ядерных материалов в рамках гарантий нераспространения. Так, в публикациях [16, 17] указано на наличие зависимости погрешности измерений как систематической, так и случайной от толщины стенки контейнера (предполагалась менее 1 см, материал сталь). Другая сложность при проведении измерений связана с предположением однородности материала по глубине, поскольку гамма-кванты анализируемых линий обладают, как правило, относительно небольшой проникающей способностью, что позволяет контролировать лишь поверхностный слой материала. Для РАО, в отношении которых сомнений в однородности характеристик гораздо больше, а контейнеры для окончательной изоляции обязаны обладать, в том числе и высокими прочностными характеристиками, проблемные моменты (1) и (2) будут играть еще большую роль. В отношении РАО, содержащих как короткоживущие, так и долгоживущие радионуклиды, необходимо учитывать, что с точки зрения обоснования долговременной безопасности ПЗРО интерес представляют последние. Тем не менее, инструментальный контроль будет осуществляться и в тот период времени, когда подавляющая часть активности в отходах, как правило, будет приходиться на короткоживущие. Это означает, что характерное излучение важных нуклидов будет регистрироваться на фоне более интенсивного излучения короткоживущих радионуклидов, что также затруднит проведение инструментального контроля.



Рис. 1. Основные этапы жизненного цикла PAO

Кроме того, радиоактивный распад ряда радионуклидов, которые определяют долговременную безопасность, вообще не сопровождается гамма-излучением, что делает невозможным их измерение при помощи стандартных гамма-спектрометрических или радиометрических методик. К таким радионуклидам из приведенного выше перечня радиологически значимых относятся  $^{14}\text{C}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{59}\text{Ni}$ ,  $^{63}\text{Ni}$ ,  $^{60}\text{Fe}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ .

Применение разрушающих методов контроля, в принципе, позволяет решить проблему характеристики PAO. Однако их применение ограничено: а) высокой стоимостью и б) необходимостью отбора проб, что делает фактически невозможным их применение для уже упакованных PAO (без проведения переупаковки).

В такой ситуации необходимо применять комбинированные подходы к контролю характеристик PAO, которые будут заключаться в совместном применении неразрушающих методов контроля (для оценок содержания реперных радионуклидов в PAO в упаковках PAO), расчетных методов и результатов разрушающих измерений (полученных в рамках разработки технологий инструментального контроля для вновь образующихся PAO и в дальнейшем при периодическом контроле качества кондиционирования).

Фактическая невозможность определения всех радиологически значимых радионуклидов в процессе приемки/передачи PAO между эксплуатирующей организацией и Национальным оператором (ФГУП «НО PAO» – организация, осуществляющая эксплуатацию ПЗРО) приводит к необходимости организации мер, направленных на взаимный учет интересов как эксплуатирующих организаций, так и ФГУП «НО PAO» в части проведения измерений радионуклидного со-

става PAO. Такие меры могут заключаться в совместном планировании работ по паспортизации PAO и в последующем контроле качества соответствующих процессов.

Специфика инструментального контроля в ходе мониторинга системы ПЗРО после его закрытия определяется в основном низкой скоростью процессов, влияющих на безопасность населения. Ориентироваться при этом на контроль радионуклидов в грунтовых водах нецелесообразно и более того, в корне неверно. Как отмечалось выше, реперные времена проникновения радионуклидов в биосферу – тысячи и десятки тысяч лет. При их обнаружении корректирующие мероприятия уже будут значительно более масштабными и дорогостоящими, если вообще возможными.

В такой ситуации организация мониторинга ПЗРО должна исходить из необходимости контроля тех параметров системы захоронения и внешних факторов, которые закладывались в качестве исходных данных при обосновании безопасности. При этом контролироваться будут не последствия отклонений от нормальной эволюции системы ПЗРО, а их возможные причины. В качестве таких параметров стоит отметить гидрогеохимические параметры (состав и минерализация воды и др.), гидрогеологические характеристики (уровень грунтовых вод и др.) системы захоронения, температурный режим ПЗРО, сейсмические параметры и пр.

Взаимное соответствие этапов обращения с PAO, радиологически значимые радионуклиды, а также необходимость инструментального контроля изображены на рис. 1.

## Выводы

Результаты апробации предложенного подхода показали его перспективность для формирования перечня радиологически значимых радионуклидов с целью оценки безопасности на различных этапах обращения с РАО. Как показали результаты расчетов активностей и мощностей доз (от внутреннего и внешнего облучения), количество радионуклидов, вносящих определяющий вклад в радиационное воздействие, существенно ниже количества радионуклидов, определяющих отнесение к 1 и 2 классам при обращении с РАО. До закрытия ПЗРО это  $^{60}\text{Co}$  и  $^{94}\text{Nb}$  (для рассмотренных материалов), после закрытия –  $^{14}\text{C}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{59}\text{Ni}$ ,  $^{63}\text{Ni}$ ,  $^{60}\text{Fe}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{93}\text{Mo}$ ,  $^{93}\text{Zr}$ ,  $^{93\text{m}}\text{Nb}$ ,  $^{94}\text{Nb}$  и  $^{99}\text{Tc}$ . Этот перечень радионуклидов существенно короче перечня радионуклидов, включенных в критерии отнесения не подлежащих дальнейшему использованию отходов к РАО [3]. Тем не менее, на практике могут возникать ситуации, когда к радиологически значимым радионуклидам могут относиться радионуклиды, отсутствующие в отдельных приложениях НРБ или постановлении [3]. В рассматриваемом случае таким радионуклидом является  $^{60}\text{Fe}$ , который отсутствует в Приложении № 2а НРБ и в постановлении [3].

Инструментальный контроль полного перечня радионуклидов в РАО на практике трудноосуществим. Это связано как со значительными финансовыми затратами на его осуществление, так и с необходимостью в ряде случаев переупаковки накопленных РАО. Разрешить данную проблемную ситуацию можно с использованием комплексного подхода, заключающегося в согласованном применении результатов прямого инструментального контроля отдельных радионуклидов, периодических разрушающих измерений и расчетного определения их содержания. При планировании контроля необходимо учитывать как интересы ФГУП «НО РАО», организации отвечающей за безопасность ПЗРО, так и эксплуатирующих организаций, которые будут осуществлять контроль. Инструментальный контроль на стадии периодического радиационного мониторинга ПЗРО, который должно проводить ФГУП «НО РАО», должен быть ориентирован, в первую очередь, на мониторинг параметров системы захоронения, влияющих на безопасность (гидрогеохимические, гидрогеологические характеристики и т.д.).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009). СП 2.6.1.2523-09.
2. Линге И. И., Панченко С. В., Горелов М. М. О радиационном контроле радионуклидов для целей государственного регу-

лирования в сфере охраны окружающей среды // Аппаратура и новости радиац. измерений. 2017. № 1. С. 2–8.

3. Большов Л. А., Лаверов Н. П., Линге И. И. и соавт. Проблемы ядерного наследия и пути их решения. Том 2. – М.: Энергопроманистика. 2013. 392 с.
4. Федеральные нормы и правила в области использования атомной энергии. Критерии приемлемости радиоактивных отходов для захоронения (НП-093-14).
5. Капырин И. В., Григорьев Ф. В., Коньшин И. Н. Геомиграционное и геофильтрационное моделирование в расчетном коде GeRa // В сб.: «Суперкомпьютерные дни в России: Труды международной конференции. 26–27 сент. 2016, Москва». – М.: Изд-во МГУ. 2016. С. 133–139.
6. Постановление Правительства РФ от 19 октября 2012 г. № 1069 «О критериях отнесения твердых, жидких и газообразных отходов к радиоактивным отходам, критериях отнесения радиоактивных отходов к особым радиоактивным отходам и к удаляемым радиоактивным отходам и критериях классификации удаляемых радиоактивных отходов».
7. Колобашкин В. М., Рубцов П. М., Ружанский П. А., Сидоренко В. Д. Радиационные характеристики облученного ядерного топлива. Справочник. – М.: Энергоатомиздат. 1983. 385 с.
8. Коренков И. П., Шандала Н. К., Лашенева Т. Н., Соболев А. И. Защита окружающей среды при эксплуатации и выводе из эксплуатации радиационно-опасных объектов. Под ред. И. П. Коренкова, К. В. Котенко. – М.: Бином, 2014. 440 с.
9. Енговатов И. А., Машкович В. П., Орлов Ю. В. и соавт. Радиационная безопасность при выводе из эксплуатации реакторных установок гражданского и военного назначения. – М.: «ПАИМС». 1999. 300 с.
10. Блохин А. И., Дёмин Н. А., Манохин В. Н. и соавт. Расчётный комплекс ACDAM-2.0 для исследований ядерных физических свойств материалов в условиях нейтронного облучения // Вопросы атомной науки и техники. Сер. Материаловедение и новые материалы. 2015. Вып. 3(82). С. 81–109.
11. Engineering Compendium on Radiation Shielding, R.G. Jaeger (Editor-in-Chief). Vol. 1. – Heidelberg: Springer-Verlag Berlin GmbH. 1968. 357 pp.
12. Radionuclide Transport Report for the Safety Assessment SR-Site. TR-10-50. – Stockholm: Svensk Kärnbränslehantering AB. 2010. 325 pp.
13. Долгих В. П. Разработка подходов определения периода потенциальной опасности РАО с учетом дочерних радионуклидов // В сб.: «V Междунар. конф. молодых ученых и специалистов атомной отрасли». – СПб. 2013. С. 36–38.
14. Долгих В. П. Разработка подходов к определению периода потенциальной опасности РАО. Российская конференция по радиохимии «Радиохимия». 2012. С. 209.
15. Линге И.И., Самойлов А.А. Возможности оптимизации нормативного регулирования единой государственной системы обращения с радиоактивными отходами // Вопросы радиац. безопасности. 2016. № 4 (84). С. 12–20.
16. Bokov D., Samoilov A., Ragimov T., Sanders J. Development and Attestation of Gamma-Ray Measurement Methodologies for Use by Rostekhnadzor Inspectors in the Russian Federation. – INL/CON-06-11453. Idaho: Idaho Nat. Lab. 2006. 9 pp.
17. Bushuev A., Kozhin A., Samoilov A. et al. Gamma-spectroscopy methodology for simultaneous determination of mass and isotopic composition of large plutonium samples // Nucl. Technol. 2010. Vol. 170. № 2. P. 353–359.

DOI 10.12737/article\_59b106429c5b80.00887618

## Radiological Justification of Radionuclide Inventory Control in the Context of the Long-Term Safety of Radioactive Waste Disposal Facilities

**P.A. Blokhin, A.A. Samoylov**

Nuclear Safety Institute of RAS, Moscow, Russia. E-mail: samoylov@ibrae.ac.ru; blokhin@ibrae.ac.ru

P.A. Blokhin – Junior Researcher; A.A. Samoylov – Senior Specialist

### Abstract

**Purpose:** this paper concentrates on the development and validation of an approach enabling to identify radiologically relevant radionuclides in radioactive waste at different stages of their management, as well as to implement their direct instrumental control.

**Material and methods:** The research was carried out by comparing relevant radiological effects produced by radionuclides contained in activation RW from VVER-440 unit (reactor vessel, vessel internals and fuel rod cladding) on human at different stages of RW management. AKDAM-2.0 complex was used to evaluate the changes in the radionuclide inventory of materials during their irradiation and cooling.

**Results:** The study enabled to calculate relevant contribution of different radionuclides to the overall activity and dose rate from external and internal human exposure at different stages of RW management. This paper proposes a novel approach to identify radiologically relevant radionuclides based on a comparative evaluation of their contribution to the dose rate their activity, half-lives and migration properties. Relevant lists of radionuclides were developed for the studied materials. These radionuclides should be considered in the safety assessments of RW management practices and the post-closure safety demonstration for deep geological disposal facilities (DGDF). The study suggests that direct instrumental control is feasible for a number of radionuclides along with the use of an integrated approach enabling to evaluate the content of other radionuclides.

**Conclusions:** Further validation proved the viability of the proposed approach in the development of lists of radiologically relevant radionuclides. It has been found that the generated list is consistent with international practice used to demonstrate DGDF safety. It should be noted that only a small number of radionuclides should be considered radiologically relevant notwithstanding a variety of radionuclides generated due to material activation. In some cases, certain radionuclides are required to be added to the lists specified in the appendices to Radiation Safety Standards (RSS). However, the direct instrumental control covering the entire list of radiologically relevant radionuclides (for each RW management stage) is considered not feasible and hard to implement. The study shows that an integrated approach combining direct instrumental control for certain radionuclides, periodic destructive tests and inventory calculations is a preferred option. At the stage of periodic radiation monitoring in the disposal facility, such instrumental control should be focused on the evaluation of disposal system properties affecting its safety (hydrogeochemical, hydrogeological characteristics and etc.).

**Key words:** radioactive waste, disposal facility, radiation safety, safety assessment, radiologically relevant radionuclides, instrumental measurements, periodical radiation monitoring

### REFERENCES

1. Normy radiatsionnoy bezopasnosti (NRB-99/2009). SP 2.6.1.2523-09.
2. Linge I. I., Panchenko S. V., Gorelov M. M. O radiatsionnom kontrole radionuklidov dlya tseley gosudarstvennogo regulirovaniya v sfere okhrany okruzhayushchey sredy // Apparatura i novosti radiats.h izmereniy. 2017. № 1. P. 2–8.
3. Bolshov L. A., Laverov N. P., Linge I. I. et al. Problemy yadernogo naslediya i puti ikh resheniya. Vol. 2. – M.: Enegopromanalitika. 2013. 392 pp.
4. Federalnyye normy i pravila v oblasti ispolzovaniya atomnoy energii. Kriterii priyemlemosti radioaktivnykh otkhodov dlya zakhoroneniya (NP-093-14).
5. Kapyrin I. V., Grigoryev F. V., Konshin I. N. Geomigratsionnoye i geofiltratsionnoye modelirovaniye v raschetnom kode GeRa // V sb.: «Superkompyuternyye dni v Rossii: Trudy mezhdunarodnoy konferentsii. 26–27 sentyabrya 2016. Moskva». M.: Izd-vo MGU. 2016. P. 133–139.
6. Postanovleniye Pravitelstva RF ot 19 oktyabrya 2012 g. № 1069 «O kriteriyakh otneseniya tverdykh, zhidkikh i gazoobraznykh otkhodov k radioaktivnym otkhodam. kriteriyakh otneseniya radioaktivnykh otkhodov k osobym radioaktivnym otkhodam i k udalyayemym radioaktivnym otkhodam i kriteriyakh klassifikatsii udalyayemykh radioaktivnykh otkhodov».
7. Kolobashkin V.M., Rubtsov P.M., Ruzhanskiy P.A., Sidorenko V.D. Radiatsionnyye kharakteristiki obluchennogo yadernogo topliva. Spravochnik. M.: Energoatomizdat. 1983. 385 pp.
8. Korenkov I.P., Shandala N.K., Lashchenova T.N., Sobolev A.I. Zashchita okruzhayushchey sredy pri ekspluatatsii i vyvode iz ekspluatatsii radiatsionno-opasnykh obyektov. / Pod red. I.P. Korenkova, K.V. Kotenko. – M.: Binom. 2014. 440 pp.
9. Engovatov I.A., Mashkovich V.P., Orlov Yu. V. et al. Radiatsionnaya bezopasnost pri vyvode iz ekspluatatsii reaktornykh ustanovok grazhdanskogo i voyennogo naznacheniya. – M.: PAIMS. 1999. 300 pp.
10. Blokhin A.I., Demin N.A., Manokhin V.N. et al. Raschetnyy kompleks ACDAM-2.0 dlya issledovaniy yadernykh fizicheskikh svoystv materialov v usloviyakh neytronnogo oblucheniya // Voprosy atomnoy nauki i tekhniki. ser. Materialovedeniye i novyye materialy. 2015. vyp. 3(82). C. 81–109.
11. Engineering Compendium on Radiation Shielding. R.G. Jaeger (Editor-in-Chief). Vol. 1. – Heidelberg: Springer-Verlag Berlin GmbH. 1968. 357 pp.
12. Radionuclide Transport Report for the Safety Assessment SR-Site. TR-10-50. – Stockholm: Svensk Kärnbränslehantering AB. 2010. 325 pp.
13. Dolgikh V.P. Razrabotka podkhodov opredeleniya perioda potentsialnoy opasnosti RAO s uchetom dochernikh radionuklidov. // In “V Mezhdunar. konf. molodykh uchenykh i spetsialistov atomnoy otrasli. SPb. 2013. P. 36–38.
14. Dolgikh V. . Razrabotka podkhodov k opredeleniyu perioda potentsialnoy opasnosti RAO. Rossiyskaya konferentsiya po radiokhimi «Radiokhimiya» 2012. P. 209.
15. Linge I.I., Samoylov A.A. Vozmozhnosti optimizatsii normativnogo regulirovaniya edinoy gosudarstvennoy sistemy obrashcheniya s radioaktivnymi otkhodami // Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti. 2016. № 4 (84). P. 12–20.
16. Bokov D., Samoilo A., Ragimov T., Sanders J. Development and Attestation of Gamma-Ray Measurement Methodologies for Use by Rostekhnadzor Inspectors in the Russian Federation. INL/CON-06-11453. Idaho: Idaho Nat.Lab. 2006. 9 pp.
17. Bushuev A., Kozhin A., Samoilo A. et al. Gamma-spectroscopy methodology for simultaneous determination of mass and isotopic composition of large plutonium samples // Nucl. Technol. 2010. Vol. 170. № 2. P. 353–359.

DOI 10.12737/article\_59b1077eca2810.73078621

**Н.А. Акрамова, Ю.М. Ходжибекова****СОНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан. E-mail: nozima.akramova@gmail.com

Н.А. Акрамова – ассистент кафедры; Ю.М. Ходжибекова – доцент кафедры, PhD

**Реферат**

**Цель:** Оценка роли и значения ультразвуковой сонографии в общем комплексе лучевых методов диагностики переломов костей челюстно-лицевой области (ЧЛО).

**Материал и методы:** Обследовано 104 больных в возрасте от 6 до 59 лет с травмами челюстно-лицевой области. У всех больных выполнена сонография на аппарате SLE-501 (Литва) с линейным датчиком частотой 7,5 МГц и рентгеновская компьютерная томография на аппарате Somatom Emotion 6 (Siemens, Германия).

**Результаты:** Переломы челюстно-лицевых костей подтверждены у 96 больных, в том числе у 36 изолированные, у 60 множественные и сочетанные повреждения костей ЧЛО. Все повреждения хорошо визуализировались при компьютерной томографии с трехмерной реконструкцией, в связи с чем данные этого метода были приняты в качестве верифицирующих при анализе и сопоставлении результатов, полученных другими методами визуализации.

Сонографически переломы проявлялись: прерыванием кортикального слоя со смещением и без смещения костных отломков, деформацией контура кости. В 11 из 13 случаев переломов нижней челюсти с отрицательными результатами сонографии, признаки перелома в виде прерывания наружного кортикального слоя с незначительным смещением (на 1–2 мм) кортикальных концов, выявлены при сонографии с функциональной пробой открывания рта.

В сравнении с рентгенографией сонография оказалась более чувствительной в выявлении переломов (94,0 % против 81,5 %), особенно при переломах передней стенке гайморовой пазухи, суставного и венечного отростка нижней челюсти.

57 больных исследованы сонографически после закрытой и открытой репозиции. Неудовлетворительное стояние костных отломков, потребовавшее повторной репозиции, установлено у 25. У 11 больных сонография использовалась интраоперационно, для контроля репозиции костных отломков, что позволило добиться удовлетворительных результатов операции.

**Выводы:** Сонография является эффективным средством диагностики переломов костей лицевого черепа в дополнении к рентгенологическому исследованию, особенно при переломах передних стенок гайморовых пазух и переломах височно-нижнечелюстного сустава. Особую ценность сонография имеет как метод контроля репозиции костных отломков.

**Ключевые слова:** челюстно-лицевая область, переломы, сонография, рентгеновская компьютерная томография

Поступила: 11.11.2016. Принята к публикации: 09.07.2017.

**Введение**

Повреждения челюстно-лицевой области (ЧЛО) занимают одно из ведущих мест в структуре современных травм, с тенденцией к неуклонному росту [1]. Стандартная рентгенография является ведущим методом исследования при травмах ЧЛО, но имеет ряд недостатков, таких как трудность проведения исследования при тяжелом состоянии пациента, скудность информации о состоянии мягких тканей, хрящевых и соединительно-тканых структур [2, 3]. Многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) является «золотым стандартом» и методом выбора при травматических повреждениях ЧЛО, особенно при поражениях средней зоны лица [4–6]. Особое значение имеет возможность получения пошаговых срезов, что позволяет детально оценить костные структуры и мягкие ткани при сочетанных травмах [7]. Ограниченная доступность и относительно высокая доза облучения не всегда позволяют использовать МСКТ в динамическом контроле.

Для диагностики патологических процессов в области головы и шеи применяется ультразвуковая сонография, но при травматических повреждениях этот метод в основном рекомендован для выявления патологических изменений мягких тканей [5]. Несмотря на отдельные сообщения об успешном использовании сонографии в диагностике переломов костей средней и нижней зон лица, включая орбиты, скуловые дуги и кости носа [8], потенциал этого неинвазивного, доступного метода с возможностями неоднократного использования в реальном времени, при травмах ЧЛО используется недостаточно.

Целью исследования является оценка роли и значения ультразвуковой сонографии в общем комплексе лучевых методов диагностики переломов костей челюстно-лицевой области.

**Материал и методы**

Проведен анализ данных обследования 104 больных в возрасте от 6 до 59 лет с подозрениями на переломы костей ЧЛО. Большинство обследованных больных составили мужчины – 90. Переломы челюстно-лицевых костей подтверждены у 96 больных, в том числе у 36 – изолированные, у 60 – множественные и сочетанные повреждения костей ЧЛО. Среди всех повреждений преобладали переломы нижней челюсти и скуло-орбитального комплекса.

В рамках использованного протокола у всех больных выполнены двухмерная серошкальная ультразвуковая сонография, рентгенография и многосрезовая компьютерная томография. Сонография использовалась для диагностики переломов, а также для мониторинга и контроля репозиции костных отломков интраоперационно и после закрытой репозиции. Исследования проводили на аппарате SLE-501 (Литва) с линейным датчиком частотой 7,5 МГц в положении пациента лежа на спине, полипозиционно с получением продольных и поперечных срезов. У 13 больных с подозрением на повреждения нижней челюсти при отрицательных данных статической сонографии была проведена функциональная сонография с открытием и закрытием рта. Рентгенография челюстно-лицевой области выполнялась в специальных проекциях соответственно вероятной зоне повреждения (рент-

генография скуловых костей в полуаксиальной проекции, рентгенография костей носа в боковой проекции, ортопантомография, рентгенография нижней челюсти в прямой и боковой проекциях). Многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) выполнена в аксиальной проекции с последующей трехмерной реконструкцией на аппарате Somatom Emotion 6 (Siemens, Германия).

При сонографии оценивались следующие анатомические структуры: кожа, подкожная жировая клетчатка, жевательные мышцы, кортикальный слой костей латеральной, медиальной стенок и нижнего контура орбиты, костей носа, передней, наружной стенок гайморовой пазухи, скуловой дуги и нижней челюсти. Одновременно проводилось исследование здоровой стороны для сопоставления выявленных патологических изменений. Эти структуры оценивались также при МСКТ. Кроме того, компьютерная томография позволяла дополнительно оценить состояние глубоко расположенных костных и мягкотканых структур ЧЛО, таких как мышцы подъязычной кости, мышцы диафрагмы рта, латеральная и медиальная крыловидные мышцы, сонографическая визуализация которых затруднена из-за возможных артефактов от прилежащих костных структур.

МСКТ также явилась референс-методом оценки диагностической эффективности сонографии и рентгенографии при травмах челюстно-лицевой области.

Интраоперационный ультразвуковой мониторинг использован у 7 больных с переломами скуловой кости во время хирургической репозиции отломков. Любое неправильное соотношение отломков области перелома расценивалось как некорректная репозиция и операция продолжалась до достижения адекватной и стабильной репозиции по данным сонографии.

У 57 больных сонография проводилась после шинирования при переломах нижней челюсти, а также в раннем и позднем послеоперационном периодах для оценки корректности репозиции и определения причины неправильного стояния отломков.

Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, которым была проведена сонография ЧЛО. Кроме того, контролем служили симметричные соответствующие неповрежденные костные структуры у больных из основной группы.

## Результаты

При сонографическом исследовании пациентов контрольной группы анатомические структуры челюстно-лицевой области проявлялись следующими особенностями: кожа выглядела как гиперэхогенная линейная структура, подкожно-жировой слой – как гипоэхогенная структура с чередующимися тонкими гиперэхогенными соединительноткаными волокнами. Жевательные мышцы выглядели как гомогенные гипоэхогенные участки, разделенные множественными параллельно идущими гиперэхогенными прослойками соединительной ткани. Наружная поверхность подлежащей кости характеризовалась в виде гиперэхогенной

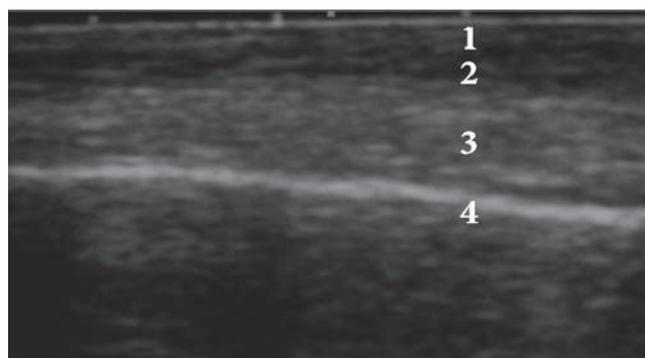


Рис. 1. Сонограмма правого угла нижней челюсти в норме у пациента Ш., 28 лет. 1 – кожа; 2 – подкожно-жировая клетчатка; 3 – жевательная мышца; 4 – наружный кортикальный слой кости

линии с полным отсутствием дистальной ультразвуковой проводимости (рис. 1).

Прерывание поверхности кости на сонограммах у здоровых лиц визуализировалось у нижнего края орбиты в месте прохождения нижнеглазничного отверстия и в парасимфизальной области нижней челюсти соответственно отверстию нижнечелюстного нерва. Глазные яблоки проявлялись округлой формы анэхогенными структурами, а медиальная и нижняя стенки орбиты полностью отражали ультразвук с образованием гиперэхогенного контура вокруг дистальных отделов глазных яблок.

МСКТ показала наличие переломов костей ЧЛО у 96 из 104 обследованных, в том числе у 36 больных выявлены изолированные, у 60 – множественные и сочетанные повреждения челюстно-лицевых костей. Преобладали переломы нижней челюсти и скуло-орбитального комплекса.

На основании сравнения с данными МСКТ определены основные признаки переломов костей челюстно-лицевой области при УЗИ. Переломы проявлялись на сонограммах прерыванием контура кости с или без смещения костных отломков, деформацией наружного контура кости, наличием костных фрагментов (рис. 2а и 2б). У отдельных больных признаки перелома в виде перерыва кортикального слоя, деформации контура кости визуализировались при динамической сонографии с применением функциональной пробы. Переломы нижней и медиальной стенок орбиты проявлялись косвенным признаком в виде повышения их звукопроводимости. Ушибы мягких тканей приводили к их утолщению, понижению эхогенности с нечеткими границами; подкожные гематомы выглядели как гипо- и анэхогенные участки с четкими границами.

Как видно из представленной таблицы, из 184 диагностированных при КТ переломов ЧЛО, рентгенологически выявлено 150, а при сонографии – 173, то есть чувствительность последних двух методов составила 81,5 и 94,0 % соответственно. При локализации переломов в костях носа, стенках орбиты, в области угла тела, симфиза и парасимфиза нижней челюсти чувствительность и рентгенографии и сонографии в выявлении переломов оставалась высокой и примерно одинаковой, но сильно отличалась при переломах стенок

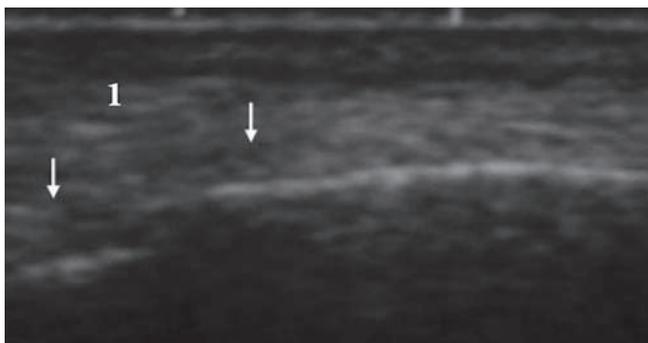


Рис. 2а. Сонограмма левой скуловой дуги больного Р., 23 года. 1 – отек мягких тканей; стрелками указаны костные отломки передних отделов скуловой дуги



Рис. 3а. Рентгенограмма в полуаксиальной проекции больного Ш., 38 лет. Убедительных данных за травматические изменения стенок гайморовых пазух не выявлено

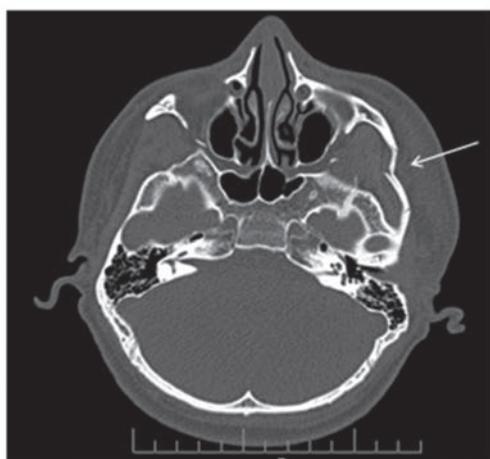


Рис. 2б. КТ-изображение того же больного, аксиальный срез на уровне нижнего контура орбиты. Определяется перелом скуловой дуги слева с образованием деформации



Рис. 3б. Сонограмма того же пациента. Стрелкой указано прерывание кортикального слоя наружной стенки правой гайморовой пазухи

гайморовой пазухи, скуловой дуги, а также переломах суставного, венечного отростков нижней челюсти.

Рентгенография позволила выявить переломы передних стенок гайморовых пазух только у 6 из 22 больных, а переломы наружных стенок – у 14 из 19. Сонографически диагностированы все переломы передних стенок гайморовых пазух, а переломы наружной стенки гайморовой пазухи не выявлены у 5 из 19 больных (рис. 3а, 3б).

Рентгенологически не выявлены 3 случая переломов скуловой дуги, которые хорошо проявлялись на сонограммах (рис. 4а, 4б). На рентгенограммах из-за наложения тени тела скуловой кости, задние отделы

скуловой дуги не визуализировались. Только в одном наблюдении несмещенного перелома скуловой дуги, из-за наличия изолированной гематомы, сонографически визуализировать перелом не удалось.

При сонографии признаки переломов стенок орбиты выявлены у 18 из 21 больных, с достоверными методом МСКТ переломами. При этом переломы стенок орбиты проявлялись только косвенным признаком в виде повышения звукопроводимости стенки орбиты (рис. 5а, 5б). Признаки перелома не выявлены у 3 больных, в том числе у 2 с переломами нижней стенки и у 1 медиальной стенки орбиты. У этих больных при компьютерной то-

Таблица 1

**Частота выявляемости переломов ЧЛО методами рентгенографии и сонографии**

Удостоверенные при КТ переломы ЧЛО	Количество переломов	Выявлено рентгенологически	Выявлено при сонографии
Средняя зона лица, в том числе			
Кости носа	22	21	22
Стенки орбиты	21	18	18
Стенки гайморовых пазух	41	20	36
Скуловая кость и скуловая дуга	18	15	17
Нижняя челюсть, в том числе			
Суставной, венечный и альвеолярный отростки	16	11	16
Угол	22	22	21
Тело, ветвь	19	19	18
Симфиз и парасимфиз	25	25	25
Всего переломов	184	150	173



Рис. 4а. Рентгенография черепа в полуаксиальной проекции больной А., 42 года. Травматических изменений левой скуловой дуги не отмечается



Рис. 4б. Сонограмма той же пациентки. Стрелкой указано прерывание кортикального слоя на уровне передней трети левой скуловой дуги

мографии визуализировалось нарушение целостности кости без смещения отломков.

В 2 случаях сонографически были получены ложноположительные результаты о наличии переломов латеральной стенки орбиты, что, возможно, обусловлено неправильным интерпретированием лобно-скулового шва как перелом.

Переломы костей носа во всех 22 наблюдениях сонографически проявлялись прерыванием кости со смещением дистального отломка без девиации от срединной сагиттальной плоскости или с девиацией

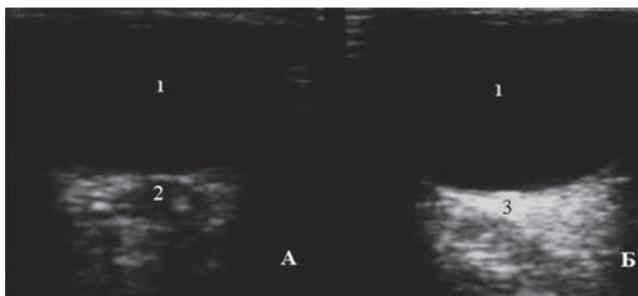
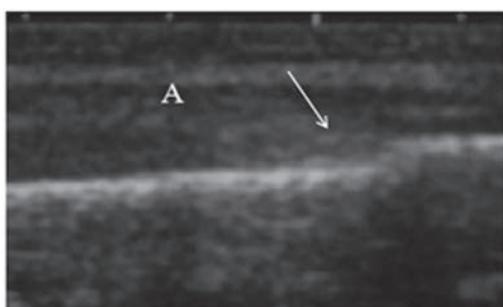


Рис. 5а. Сонограммы правой (А) и левой (Б) орбит больного Х., 41 год. 1 – глазные яблоки; 2 – снижение эхогенности нижней стенки правой орбиты в результате повышение ее звукопроводимости (перелом); 3 – нижняя стенка левой орбиты, эхогенность ее сохранена



Рис. 5б. КТ того же больного, коронарное изображение средней зоны лица. Определяются переломы нижней стенки правой орбиты, скуловой кости и латеральной стенки правой гайморовой пазухи, с пролабированием костных отломков и клетчатки орбиты в сторону пазухи

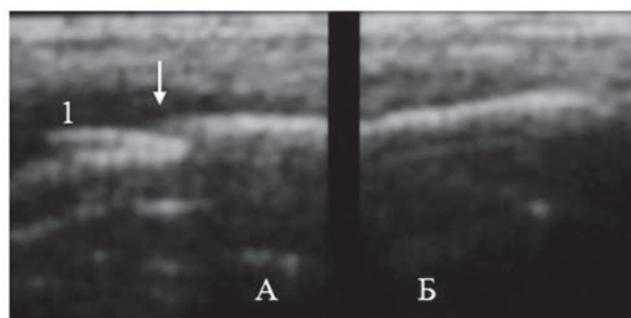


Рис. 6. Сонограммы правой (А) и левой (Б) носовых костей больного Б., 28 лет. Стрелкой указана область перелома правой носовой кости, со смещением костного отломка. 1 – подкожная гематома мягких тканей

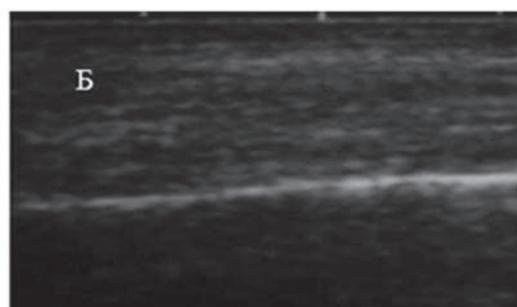


Рис. 7. Сонограмма правой ветви нижней челюсти больного Н., 26 лет, до и после функциональной пробы (А и Б). Наблюдается прерывание кортикального слоя с незначительным смещением костных отломков после применения функциональной пробы (стрелка)

отломков кнаружи (рис. 6). Рентгенография только в 1 случае не выявила перелом носовой кости.

Рентгенологически не выявлены пять переломов нижней челюсти, в том числе перелом ветви нижней челюсти у двух, суставного и венечного отростков – у трех пациентов.

При первичной сонографии в статическом режиме переломы нижней челюсти не выявлены у 13 больных, у которых при КТ определялись переломы без смещения отломков. В этих случаях использована методика функциональной сонографии с открыванием и закрытием рта. Использование этой методики позволило выявить еще 11 переломов (рис. 7). В 2 случаях переломы ветви и угла нижней челюсти не удалось визуализировать даже при функциональной сонографии.

У 68 больных УЗИ выполнено повторно после шинирования в раннем послеоперационном периоде, а также еще через 1, 2, 4 недели после репозиции для оценки состояния костных отломков скуловых костей (7 больных), костей носа (2) и нижней челюсти (48). Стояние отломков было удовлетворительным в 32 и неудовлетворительным в 25 случаях. У 11 больных сонография использовалась для мониторинга адекватности совмещения костных отломков в процессе закрытой и открытой репозиции скуловых костей (7 больных), нижней челюсти (2), костей носа (2). Среди 11 других больных, обследованных после закрытой репозиции скуловых костей, без ультразвукового мониторинга, у 2 выявили неправильное стояние костных отломков.

Чувствительность и специфичность рентгенографии при переломах челюстно-лицевой области составили 81,6 и 100 %, сонографии 94,0 и 75,0 % соответственно.

## Обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что применение ультразвуковой сонографии у больных с травмами ЧЛО улучшает выявляемость переломов костей лицевого черепа, что обусловлено большей чувствительностью сонографии, нежели рентгенографии. При этом специфичность сонографии значительно ниже, чем рентгенографии. Подобные результаты были отмечены и другими исследователями, сравнивавшими данные эхографии и рентгенографии при переломах челюстно-лицевых костей [9–14 и др.]

По нашим данным, чувствительность сонографии была высокой при переломах костей челюстно-лицевой области (94 %) и зависела, в первую очередь, от того, какие костные структуры были повреждены, имеется ли полный перелом или смещение отломков. Причинами ложноотрицательных результатов были переломы без смещения отломков с незначительным повреждением кортикального слоя, малые размеры перелома, недоступность повреждения кости для ультразвуковой визуализации и наличие подкожной эмфиземы. Так, например, сонографически у 5 больных не были диагностированы переломы наружной стенки гайморовой пазухи из-за наличия массивной подкожной эмфиземы, препятствовавшей визуализации поверхности кости при несмещенных переломах.

Сонография целесообразна при внутрисуставных переломах нижней челюсти, которые не всегда распознаются рентгенологически. При переломах стенок орбит ошибки возникают одинаково часто как при сонографии, так и при рентгенографии. Основными причинами являются несмещенные переломы без повреждения глазничных краев стенок орбит. На это, в частности, указываются и в работах [14–16]. По мнению Fredrich et al., качество диагностики переломов стенок орбит улучшается при использовании датчика с поверхностью небольшой площади, позволяющего добиться полного контакта поверхности датчика и кожи в области орбит [3]. Как показали наши исследования, следует уделять внимание такому косвенному признаку, как повышение звукопроводимости стенки орбиты, так как он соответствует наличию ее перелома.

Основным методом диагностики переломов ЧЛО остается рентгенография, особым достоинством которой является высокая специфичность, которая установлена в наших исследованиях, а также в работах других авторов, по данным которых специфичность рентгенографии и диагностике переломов лицевого черепа достигала 94,1–100 % [9, 10, 13, 15, 17, 19, 20]. Другим преимуществом рентгенографии является возможность получения обзорного изображения костных структур лицевого черепа, тогда как при сонографии обзор ограничивается ультразвуковым окном и возможностью визуализации только передних поверхностей костей исследуемой области.

Обладая высокой специфичностью, рентгенография, к сожалению, не имеет такой же чувствительности, из-за чего некоторые переломы могут быть пропущены. Чаще всего это касается переломов скулоорбитального комплекса, внутрисуставных переломов нижней челюсти. Ошибки в диагностике переломов скулоорбитального комплекса нередки и при сонографии, в наших исследованиях они имели место в 4 случаях. Основной причиной их невыявления являлись неполные переломы. При рентгенографии переломы скулоорбитального комплекса не выявились еще чаще (6 случаев). Данное обстоятельство подчеркивает целесообразность применения при травмах указанной локализации компьютерной томографии, не ограничиваясь рентгенографией и сонографией.

Низкой оказалась чувствительность рентгенографии в выявлении переломов стенок гайморовой пазухи, составив 27,2 % в выявлении перелома передней стенки, и 86,6 % в выявлении переломов наружной стенки гайморовых пазух. Недостаточную информативность можно объяснить эффектом наложения структур при получении снимков в полуаксиальной и боковой проекциях, а также наблюдавшимся у части этих больных затемнением синуса из-за геморрагии или выпота. McCann et al. также сообщают о трудностях исследования при наличии массивной эмфиземы мягких тканей и, соответственно, расхождении сонографии и традиционной рентгенографии в 10 из 22 случаев [8].

Следует согласиться с мнением О.Ю. Павловой о том, что затемнение верхнечелюстных синусов явля-

ется косвенным рентгенологическим признаком перелома [20]. Это, в частности, подтверждается и нашими данными, когда у 21 пациента имеющиеся переломы передней и боковой стенок верхнечелюстной пазухи на рентгенограммах не визуализировались, тогда как сонография в 20 из 21 этих наблюдений подтвердила наличие перелома.

При всем том, сонография не может заменить рентгенографию, но должна быть обязательным компонентом первичного обследования больного с подозрением на травматические повреждения ЧЛО, тем более, что это исследование сейчас стало широко распространенным и доступным. Например, в Узбекистане отделения экстренной медицинской помощи во всех, без исключения, районных и городских больницах оснащены отдельными ультразвуковыми сканерами.

И конечно, особую ценность представляет использование сонографии взамен рентгенографии для контроля репозиций и для исследований в динамике в послеоперационном периоде и в процессе реабилитации, что позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента.

### Выводы

1. Проведенные исследования показали, что сонография является информативным методом диагностики переломов ЧЛО, не уступающим, а при некоторых локализациях, в т.ч. при переломах передней стенки гайморовой пазухи, скуловой дуги и переломах суставной головки и шейки нижней челюсти, превосходящим по чувствительности рентгенографию. Вместе с тем, сонография не заменяет, а дополняет рентгенографию, при которой возможно получение обзорного изображения ЧЛО.

2. Переломы нижней и наружной стенок орбиты на сонограммах проявляются косвенным признаком в виде усиления звукопроводимости кости.

3. Причинами диагностических ошибок сонографии при травматических повреждениях костей ЧЛО являются переломы без смещения отломков с незначительным повреждением кортикального слоя, малые размеры перелома, недоступность повреждения кости для ультразвуковой визуализации и наличие подкожной эмфиземы, препятствующей проникновению эхосигнала.

4. Ультразвуковой мониторинг адекватности открытой и закрытой репозиции отломков улучшает эффективность вмешательств и позволяет своевременно устранить причины неудовлетворительного стояния отломков.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nigam A., Goni A., Benjamin A., Dasgupta A.R. The value of radiographs in the management of the fractured nose // Arch. Emerg. Med. 1993. Vol. 10. P. 293–297.

- Logan M.O., Driscoll K., Masterson J. The utility of nasal bone radiographs in nasal trauma // Clin. Radiol. 1994. Vol. 49. P. 192–194.
- Friedrich R.E., Heiland M., Bartel-Friedrich S. Potentials of ultrasound in the diagnosis of midfacial fractures // Clin. Oral. Investig. 2003. Vol. 7. P. 226–229.
- Aburn N.S., Sergott R.C. Color Doppler imaging of the ocular and orbital blood vessels // Curr. Opin. Ophthalmol. 1993. Vol. 4. № 6. P. 3–6.
- Jank S., Emshoff R., Etzelsdorfer M. et al. Ultrasound versus computed tomography in the imaging of orbital floor fractures // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2004. Vol. 62. P. 150–154.
- Nezafati S., Javadrashid R., Rad S., Akrami S. Comparison of ultrasonography with submentovertex films and computed tomography scan in the diagnosis of zygomatic arch fractures // Dento-maxillofac. Radiol. 2010. Vol. 39. P. 11–16.
- Рабухина Н.А., Буцан С.Б. Использование спиральной КТ для трехмерного компьютерного моделирования при планировании хирургического лечения дефектов и деформаций лицевого скелета // Вестник рентгенол. и радиол. 2009. № 1. С. 10–15.
- McCann P.J., Brocklebank L.M., Ayoub A.F. Assessment of zygomatico-orbital complex fractures using ultrasonography // Brit. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2000. Vol. 4. P. 525–529.
- Серова Н.С. Лучевая диагностика сочетанных повреждений костей лицевого черепа и структур орбиты. – М.: Дисс.канд. мед.наук. 2006. 130 с.
- Лежнев Д.А., Васильев А.Ю. Лучевая диагностика травматических повреждений челюстно-лицевой области // Бюлл. сибирской медицины. 2008. № 3. С. 92–96.
- Jank S., Emshoff R., Etzelsdorfer M. et al. Ultrasound versus computed tomography in the imaging of orbital floor fractures // J. Oral Maxillofac. Surg. 2004. Vol. 62. № 2. P. 150–154.
- Ogunmuyiwa S.A., Fatusi O.A., Ugboko V.I. The validity of ultrasonography in the diagnosis of zygomaticomaxillary complex fractures // Internat. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012. Vol. 41. № 4. P. 500–505.
- Singh K.S., Jayachandran S. A comparative study on the diagnostic utility of ultrasonography with conventional radiography and computed tomography scan in detection of zygomatic arch and mandibular fractures // Amer. J. Emergency Med. 2014. Vol. 5. № 2. P. 166–169.
- Sreeram M.P., Rupesh M., Ravindran C. Use of ultrasound as a screening tool in the maxillofacial fractures // Internat. Med. J. 2016. Vol. 3. № 6. P. 573–577.
- Сангаева Л.М. Лучевая диагностика травм глаза и структур орбиты. – М.: Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2009. 21 с.
- Rahul P. Menon, Sanjay Kumar Roy Chowdhury. Comparison of ultrasonography with conventional radiography in the diagnosis of zygomatic complex fractures // J. Cranio-Maxillo Fac. Surg. 2016. Vol. 44. № 4. P. 353–356.
- Raby N., Moore D. Radiography of facial trauma, the lateral view is not required // Clin. Radiol. 1998. Vol. 55. № 3. P. 218–220.
- Maha Sallam, Ghada Khalifa, Fatma Ibrahim Mohamed Taha. Ultrasonography vs computed tomography in imaging of zygomatic complex fractures // J. Amer. Sci. 2010. Vol. 6. № 9. P. 524–533.
- Pi-Yun Chiu, Jen-Darchen, Ping-Yi Ko. Cheng-Yenchang Clinical assessment of the diagnostic value of facial radiography in facial trauma patients at the emergency department // Chin. J. Radiol. 2005. Vol. 30. P. 327–333.
- Павлова О.Ю., Серова Н.С., Медведев Ю.А., Петрук П.С. Лучевая диагностика травм костей средней зоны лица // Russ. Electronic J. Radiol. 2014. Т. 4. № 3. С. 39–44.

DOI 10.12737/article\_59b1077eca2810.73078621

**Sonography in the Diagnosis of Fractures of the Maxillofacial Region****N.A. Akramova, Yu.M. Khodjibekova**

Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan. E-mail: nozima.akramova@gmail.com

N.A. Akramova – Assistant of the Dep.; Yu.M. Khodjibekova – Associate Prof.

**Abstract**

**Purpose:** To evaluate the role and significance of ultrasonography in the general complex of methods of radiation diagnosis of bone fractures of the maxillofacial region.

**Material and methods:** Ultrasound examination was carried out on 104 patients at the age of 6–59 with trauma of the maxillofacial region. All patients were examined with sonography (SLE-501 device with linear frequency controller at 7.5 MHz, Lithuania), radiography and multislice computed tomography (Somatom Emotion 6 device, Siemens, Germany).

**Results:** Fractures of the maxillofacial bones confirmed in 96 patients, including 36 isolated, 60 multiple and associated injuries of bones of the maxillofacial region. All injuries were identified by CT with 3D reconstruction, thus the method was adopted as verifying during analysis and comparison of results produced by other methods of visualization.

The ultrasonography findings revealed the following: interruption of the cortical layer with or without displacement of bone fragments, bone contour deformation. In 11 out of 13 cases of mandibular fractures with negative sonographic signs were detected by sonography with functional tests with the mouth opening. In comparison with X-ray, ultrasonography was more sensitive in detecting fractures (94.0 % to 81.5 %), especially in fractures of the front wall of the maxillary sinus, articular and coronoid process of the mandible.

Ultrasonographic examination was carried out with 57 patients after closed and open reposition. The unsatisfactory condition of bone fragments, which need re-repositioning, were detected in 25. In 11 patients sonography was used intraoperatively to control the repositioning of the bone fragments, thus making it possible to achieve satisfactory results after operations.

**Conclusion:** Ultrasonography has proved to be a valuable tool in detecting fractures in the facial bones in addition to X-ray examination. Particular value of sonography is a control for repositioning bone fragments.

**Key words:** *trauma, maxillofacial region, sonography*

**REFERENCES**

- Nigam A., Goni A., Benjamin A., Dasgupta A.R. The value of radiographs in the management of the fractured nose // Arch. Emerg. Med. 1993. Vol. 10. P. 293–297.
- Logan M.O., Driscoll K., Masterson J. The utility of nasal bone radiographs in nasal trauma // Clin. Radiol. 1994. Vol. 49. P. 192–194.
- Friedrich R.E., Heiland M., Bartel-Friedrich S. Potentials of ultrasound in the diagnosis of midfacial fractures // Clin. Oral. Investig. 2003. Vol. 7. P. 226–229.
- Aburn N.S., Sergott R.C. Color Doppler imaging of the ocular and orbital blood vessels // Curr. Opin. Ophthalmol. 1993. Vol. 4. № 6. P. 3–6.
- Jank S., Emshoff R., Etzelsdorfer M. et al. Ultrasound versus computed tomography in the imaging of orbital floor fractures // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2004. Vol. 62. P. 150–154.
- Nezafati S., Javadrashid R., Rad S., Akrami S. Comparison of ultrasonography with submentovertex films and computed tomography scan in the diagnosis of zygomatic arch fractures // Dento-maxillofac. Radiol. 2010. Vol. 39. P. 11–16.
- Rabukhina N.A., Butsan S.B. Ispolzovaniye spiralnoy KT dlya trekhmernogo kompyuternogo modelirovaniya pri planirovani khirurgicheskogo lecheniya defektov i deformatsiy litsevoogo skeleta // Vestnik rentgenol. i radiol. 2009. Vol. 1. P. 10–15.
- McCann P.J., Brocklebank L.M., Ayoub A.F. Assessment of zygomatic-orbital complex fractures using ultrasonography // Brit. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2000. Vol. 4. P. 525–529.
- Serova N.S. Luchevaya diagnostika sochetannykh povrezhdeniy kostey litsevoogo cherepa i struktur orbity. – M.: Disc.kand.med. nauk. 2006. 130 pp.
- Lezhnev D.A., Vasilyev A.Yu. Luchevaya diagnostika travmaticheskikh povrezhdeniy chelyustno-litsevoy oblasti // Byull. sibirskoy meditsiny. 2008. № 3. P. 92–96.
- Jank S., Emshoff R., Etzelsdorfer M. et al. Ultrasound versus computed tomography in the imaging of orbital floor fractures // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2004. Vol. 62. P. 150–154.
- Ogunmuyiwa S.A., Fatusi O.A., Ugboko V.I. The validity of ultrasonography in the diagnosis of zygomaticomaxillary complex fractures // Internat. J. Oral Maxillofac. Surg. 2012. Vol. 41. № 4. P. 500–505.
- Singh K.S., Jayachandran S. A comparative study on the diagnostic utility of ultrasonography with conventional radiography and computed tomography scan in detection of zygomatic arch and mandibular fractures // Amer. J. Emergency Med. 2014. Vol. 5. № 2. P. 166–169.
- Sreeram M.P., Rupesh M., Ravindran C. Use of ultrasound as a screening tool in the maxillofacial fractures // Internat. Med. J. 2016. Vol. 3. № 6. P. 573–577.
- Sangayeva L.M. Luchevaya diagnostika travm glaza i struktur orbity. – M.: Avtoref. diss. kand. med. nauk. 2009. 21 pp.
- Rahul P. Menon, Sanjay Kumar Roy Chowdhury. Comparison of ultrasonography with conventional radiography in the diagnosis of zygomatic complex fractures // J. Cranio-Maxillo Fac. Surg. 2016. Vol. 44. № 4. P. 353–356.
- Raby N., Moore D. Radiography of facial trauma, the lateral view is not required // Clin. Radiol. 1998. Vol. 55. № 3. P. 218–220.
- Maha Sallam, Ghada Khalifa, Fatma Ibrahim Mohamed Taha. Ultrasonography vs computed tomography in imaging of zygomatic complex fractures // J. Amer. Sci. 2010. Vol. 6. № 9. P. 524–533.
- Pi-Yun Chiu, Jen-Darchen, Ping-Yi Ko. Cheng-Yenchang Clinical assessment of the diagnostic value of facial radiography in facial trauma patients at the emergency department // Chin. J. Radiol. 2005. Vol. 30. P. 327–333.
- Pavlova O.Yu., Serova N.S., Medvedev Yu.A., Petruk P.S. Luchevaya diagnostika travm kostey sredney zony litsa // Russ. Electronic J. Radiol. 2014. Vol. 4. № 3. P. 39–44.

DOI 10.12737/article\_59b10998808b74.63554924

**А.Н. Котеров<sup>1</sup>, Л.Н. Ушенкова<sup>1</sup>, Э.С. Зубенкова<sup>1</sup>, А.А. Вайнсон<sup>1,2</sup>, А.П. Бирюков<sup>1</sup>**  
**РИСК РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ <sup>131</sup>I: ОБЪЕДИНЕННЫЙ АНАЛИЗ**  
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЗА СЕМЬ ДЕСЯТИЛЕТИЙ.**  
**СООБЩЕНИЕ 2. ОБЗОР МЕТОДОВ ВНУТРЕННЕЙ ДОЗИМЕТРИИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ**  
**ПОГЛОЩЕННОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: govorilga@inbox.ru  
 2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

А.Н. Котеров – д.б.н., зав. лаб.; Л.Н. Ушенкова – к.б.н., в.н.с.; Э.С. Зубенкова – к.б.н., в.н.с.; А.А. Вайнсон – д.б.н., проф., рук. группы; А.П. Бирюков – д.м.н., проф. зав. отделом

### Реферат

Работа проведена с целью создания сверочно-аналитической базы для последующего объединения в синтетических исследованиях результатов экспериментальных и эпидемиологических работ по канцерогенезу щитовидной железы (ЩЖ) после воздействия <sup>131</sup>I, полученных в разные десятилетия на основе различной дозиметрии и дозиметрических единиц.

Представлены сведения об истории появления, развития и сути трех типов дозиметрии внутреннего облучения от инкорпорированных радионуклидов. Первой является «классическая» система, построенная на основной формуле полуэмпирического типа – формуле Маринелли–Квимби–Хайна (1942–1948 гг.), получившей дальнейшее развитие в работах Левинджера с соавторами (1953–1956 гг.). В 1960-х гг. появились расчетные системы, предусматривающие различные виды фантомов, моделирующих тело и отдельные органы человека – схема MIRD («MIRD-формализм», 1965 г.; расчет доз от медицинского облучения инкорпорированными радионуклидами) и система МКРЗ (1960 г.; расчет внутренних доз от профессионального воздействия излучениями с различной ЛПЭ).

Подробно, в том числе в ретроспективном персонифицированном аспекте, рассмотрены выкладки, приводящие к основной формуле классической дозиметрии от внутреннего облучения β-источниками ( $D_{\beta}(\infty) = 73,8E_{\beta}C_0T_{эфф}$ ) и к ее главным производным, используемым в т.ч. для расчета диагностических и терапевтических доз облучения ЩЖ от радиойода. Детально разобраны примеры использования модификаций указанной формулы из различных публикаций, преимущественно по терапии гипертиреозов. Выявлено не объясняемое авторами оригинальных работ и непредсказуемое варьирование как в числовых константах уравнений, так и в придаваемых «основной формуле» именах ее создателей и «модификаторов». Обнаружены ошибки в указанной формуле в некоторых российских источниках.

Рассмотрено сравнение доз от <sup>131</sup>I на ЩЖ, определенных различными методами (по основной формуле, по MIRD-схеме, Монте-Карло-моделированию и путем прямого определения с термолуминесцентными дозиметрами); подобных работ выявлено всего пять, причем результаты в основном противоречивы.

**Ключевые слова:** радиойод, щитовидная железа, история дозиметрии внутреннего облучения, формула Маринелли–Квимби–Хайна и Левинджера, MIRD-схема, система МКРЗ,

Поступила: 17.03.2017. Принята к публикации: 12.07.2017.

Тавтологичность изложения была сознательной эстетической установкой Дефо, о чем он неоднократно писал в «Обозрении»: «Что до меня, то мне очень важно дать пищу для размышления прямодушному, но несведущему читателю, именно ради этого я и пишу; именно ради него я задерживаюсь подчас на какой-либо теме дольше, чем того требуют законы хорошего слога, именно ради него я повторяюсь вновь и вновь, неоднократно цитируя самого себя.

Д. Дефо. «Дневник чумного года» (примечания)

### 1. Введение и формулировка цели

В нашем предыдущем сообщении [1] была рассмотрена научная и социальная значимость представленного цикла исследований, целью которого является прояснение вопроса о практических порогах канцерогенного воздействия <sup>131</sup>I на щитовидную железу (ЩЖ). Радиогенный рак ЩЖ приобрел особую актуальность не только в научном плане (что показал, к примеру, наш сравнительный хроноанализ документов НКДАР ООН и профильных учебных пособий [1]), но и как предмет особого опасения населения, проживающего вблизи АЭС, а также некоторых специалистов. Такие опасения неоднократно приводили в различных регионах России к случаям массового отравления аптечными препаратами йода при попытках «защититься» от реальных и мифических выбросов радионуклидов (сводка данных приведена в [1]). В связи с этим возник вопрос о той степени риска в плане индукции рака ЩЖ, которая на самом деле имеет место после радиойодных экспозиций

(преимущественно <sup>131</sup>I, преобладающего в выбросах АЭС, на предприятиях ядерного цикла и, в свое время, при наземных испытаниях ядерного оружия). Исчерпывающее разрешение указанной проблемы, с учетом всех возможных источников в области радиобиологии и радиационной эпидемиологии, до сих пор так и не было проведено, что показал наш анализ опубликованных по теме работ, в том числе документов международных организаций. Окончательные строгие выводы – отсутствуют; данные и сделанные из них заключения – зачастую противоречивы (см. в [1]).

Таким образом, основой представленного цикла наших публикаций должны являться обзорно-аналитические и, возможно, иные типы синтетических [2, 3] (наш термин – «объединяющие» [4]) исследований<sup>1</sup> частоты рака ЩЖ после воздействия <sup>131</sup>I на животных разных видов<sup>2</sup> и на человека.

Названные объединяющие исследования требуют предварительной «технической» подготовки, связанной в том числе с необходимостью унификации поглощенных доз на ЩЖ в единых единицах (греи). Это

<sup>1</sup> Это обзор, мета- и pooled-анализы данных из совокупностей опубликованных работ, а также проспективное мультицентрическое исследование; подробнее на русском языке см. в [4]. Термин «объединяющие» для указанной совокупности был введен нами в [4], поскольку понятие «синтетические исследования» оказалось почти не известным не только в русскоязычных, но и в зарубежных публикациях, отсутствуя, к примеру, даже в исходных фундаментальных руководствах (см. в [4]).

<sup>2</sup> Для определения степени биологического правдоподобия согласно критериям причинности в медицине и биологии [2, 5–10].

должно быть сделано, во-первых, для публикаций различного периода, когда использовались иные единицы поглощенной дозы, и, во-вторых, для работ, в которых доза на ЩЖ вовсе не оценивалась, но указывалась общая введенная активность  $^{131}\text{I}$  (мКи, мкКи или, позже, МБк). Для синтетического объединения данных прошлых публикаций с данными более современных работ необходимо, помимо прочего, универсальный коэффициент пересчета с числа единиц активности инокулированного в организм радиойода на поглощенную дозу в греях, накопленную в конце концов в ЩЖ. Причем в нашем случае – не только для человека, но и для экспериментальных животных. Отметим, что проблема оценки поглощенной дозы на ЩЖ в зависимости от введенной активности  $^{131}\text{I}$  всегда была важна при радиойодной терапии патологий ЩЖ (начиная от изначальной работы 1942 г. [11] до соответствующих разработок МКРЗ [12, 13] и NCRP [14]).

В связи с последним фактом, начиная от 1940-х гг., предлагались различные полуэмпирические расчеты и системы формул для оценки доз внутреннего облучения ЩЖ. Априори возникла мысль, что возможно решение названной технической проблемы с опорой только на системы формул. Это оказалось не так. Тем не менее, накопленная и систематизированная информация, включая данные для ряда млекопитающих, представляется полезной как для фундаментальных исследований в области радиобиологии, радиационной эпидемиологии и медицинского использования  $^{131}\text{I}$ , так и для оперативной оценки уровня экспозиции при возможных чрезвычайных ситуациях. Не последнюю роль играет и представление материала в виде, максимально доступном для неспециалиста, слабо владеющего математическим аппаратом.

Профильные русскоязычные публикации обзорного и инструктивного плана имеются в ограниченном количестве. К особо важным можно отнести перевод 1958 г. [15] фундаментального академического пособия по дозиметрии под редакцией Дж. Хайна и Г. Браунелла (Hine G.J.<sup>3</sup>, Brownell G.L.<sup>4</sup>, 1956; США) [16], которое, по всем признакам, донныне является основным для многих отечественных и зарубежных авторов<sup>5</sup>. Уместно упомянуть также монографию А.А. Атабека от 1959 г. [20]. Но за прошедший период добавились, помимо прочего, новые системы дозиметрии, применяемые и для  $^{131}\text{I}$  (MIRD<sup>6</sup>; с 1968 г. [21], а также МКРЗ, – с 1960 г. [22]).

В относительно кратком виде формулы и сопутствующие выкладки по расчету доз от внутреннего облучения были опубликованы в следующих отечественных трудах прошлых десятилетий: четыре издания справочника по дозиметрии и радиационной гигиене А.А. Моисеева и В.И. Иванова (1964–1990) [23–26] и пособие по физическим основам клинической дозиметрии А.Н. Кронгауза с соавт. (1969) [27]. Известны также учебники для вузов по дозиметрии В.И. Иванова

(четыре издания с 1964 г.; последнее – 1988 г. [28]) и дозиметрии и радиационной защите Б.П. Голубева (четвертое издание – 1986 г. [29]), вкпе с пособием Д.П. Осанова, И.А. Лихтарева от 1977 г. (дозиметрия инкорпорированных радионуклидов) [30] и справочником В.П. Шамова по характеристикам радиоизотопов (1972) [31]. Интересующий в плане воздействий радиойода на ЩЖ материал в этих пособиях [28–31] не обнаружен.

Некоторые сведения для различных версий MIRD включены в работы Б.Я. Наркевича с соавт. 2004 и 2009 гг. [32, 33].

В 2012 г. в рамках публикаций МИФИ В.А. Климановым и В.Н. Беляевым было издано пособие в двух частях «Физика ядерной медицины» [34, 35]. Во вторую часть пособия [35] включен раздел по дозиметрии внутреннего облучения, причем всеми известными методами. Этот раздел, судя по всему, составлен с учетом трудов ведущего в данной области автора Майкла Стабина (Michael G. Stabin, США) [36–40]. Ряд работ М.Г. Стабин, посвященных внутренней дозиметрии, в пособии [35] упоминается (как [37, 41–44], так и другие, – но по иной тематике).

В 2014 г., также в двух частях и вновь под эгидой МИФИ, увидело свет пособие В.А. Климанова, Е.А. Крамер-Агеева, В.В. Смирнова «Радиационная дозиметрия» [45, 46], где соответствующий раздел от 2012 г. [35] по методам внутренней дозиметрии во многом воспроизведен [46]. Тиражи двух пособий МИФИ невелики – 100 [34, 35] и 150 [45, 46] экземпляров<sup>7</sup>.

В списке литературы названных профильных изданий от 2012 и 2014 гг. [35, 46] по теме внутренней дозиметрии, насколько можно видеть, нет каких-либо русскоязычных публикаций, кроме перевода американского пособия 1956 г. [15, 16] и единичных отечественных трудов прошлых лет [28, 30]. Таким образом, с достаточной уверенностью можно утверждать, что нами были охвачены практически все основные отечественные источники.

Целями настоящего сообщения являются ознакомление со становлением систем формульных оценок поглощенной дозы внутреннего облучения, преимущественно от радиойода, с их основной сутью и отличительными особенностями, а также попытка разбора имеющегося в этой области разнобоя и даже определенного смешивания понятий. Во многих случаях одна и та же формула приобретает разный вид в связи с тем, что разные авторы объединяли некоторые параметрические коэффициенты для упрощения вычислений. Нередко одни и те же коэффициенты обозначаются разными символами [36, 38, 47].

Мы не могли ставить себе задачей представление всего массива сложных промежуточных формул и математических расчетов, поэтому ниже даны только основные понятия и выкладки, которых и без того, по нашему мнению, немало. Данное сообщение – попытка систематизировать проблему основ формализма дозиметрии внутреннего облучения ЩЖ (далее для сокращения – внутренней дозиметрии) в ее наиболее необходимом и ретроспективном плане.

<sup>3</sup> Джеральд Хайн (Gerald J. Hine), США. Подробных сведений в Интернете не обнаружено.

<sup>4</sup> Gordon L. Brownell (1922–2008).

<sup>5</sup> В 1966–1969 гг. вышло второе американское издание 'Radiation Dosimetry' в трех томах, под редакцией Frank Herbert Attix и William C. Roesch (v. I и v. II) и Frank Herbert Attix и Eugene Tochilin (v. III) [17–19]. На русский язык не переводилось.

<sup>6</sup> Расшифровка аббревиатуры далее.

<sup>7</sup> В таких случаях вырывают электронные ресурсы.

## 2. История становления методов внутренней дозиметрии

### 2.1. Перечень дозиметрических подходов

Сразу следует сказать, что способы и системы внутренней дозиметрии предназначаются не только для изотопов радиоiodа; их становление связано с прогрессом в применении различных радионуклидов как для диагностики и терапии [11, 48], так и, позднее, для оценки рисков при радиоактивных выбросах [49–51].

В общем виде основные способы дозиметрии изотопов радиоiodа для человека и животных укладываются в три направления<sup>8</sup>:

1) Прямое определение поглощенной дозы (so-called direct thyroid measurements [55]) путем внешней дозиметрии ЩЖ с помощью различных детекторов излучения (прижизненной, как для человека [56, 57] и крупных млекопитающих (овец [58], коров [50] и собак [59])<sup>9</sup>, или же после забоя мелких экспериментальных животных из соответствующей реперной группы (мыши [61], крысы [62], хомяки [63] и морские свинки [64])<sup>10</sup>. Судя по одной из основополагающих публикаций (Loevinger R., 1956 [66]), прямое определение дозы в ЩЖ по детекции распада  $\beta$ -частиц в воздухе было проведено в США, Англии и Германии в 1954–1955 гг.<sup>11</sup>

2) Расчетная, так называемая «классическая» дозиметрия [67]<sup>12</sup>, когда поглощенную дозу на ЩЖ оценивают по полуэмпирической формуле, включающей известные параметры введенной активности, коэффициенты распада изотопа, его поглощения/накопления в ткани, показатель выведения, время и пр. Применяется как для человека [11, 15, 16, 20, 56], так и для животных [50, 58, 59, 62, 64].

3) Система дозиметрии, основанная на оценке поглощенной дозы при моделировании тканей человека в форме фантомов различной степени сложности и совершенства. Это система оценки доз от медицинского облучения (система MIRD<sup>13</sup> для оценок доз в ядерной

<sup>8</sup> В данном случае мы не рассматриваем ретроспективные оценки доз после радиационных инцидентов на основе реконструкции питания, экологии, времени пребывания на зараженных радиоактивностью участках и др. [52–54]. Подобные реконструкции направлены на определение уровня поступившей в организм активности радионуклида, в то время как наша задача иная – определение дозы на ЩЖ для животных и человека по уже известной инкулированной активности.

<sup>9</sup> Имеются примеры прижизненного определения накапливаемой радиоактивности от <sup>131</sup>I в ЩЖ и прочих тканях и у относительно мелких животных (кролики; гамма-зонд [60]).

<sup>10</sup> Есть примеры автордиографического определения уровня радиоiodной экспозиции на ЩЖ и другие ткани крупных животных, к примеру, свиней [65].

<sup>11</sup> «The direct experimental approach consists in measurements on point sources of beta particles in air. Such measurements have been made by Sommermeyer and Waechter in Germany [ссылки], Clark, Brar, and Marinelli in Chicago [ссылка], and Emery in England [персональное сообщение]» [66].

<sup>12</sup> «Классическая» «дозиметрия» [67] или же «метод» [36, 38, 39]. Основаны на формуле, которая связывается в большинстве источников с именами Маринелли, Квимби, Хайна, Левинджера и др., причем каждая из этих фамилий может переставляться и даже опускаться (подробнее ниже).

<sup>13</sup> Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Committee of the Society of Nuclear Medicine [47, 68]. Перевод на русский язык в различных источниках (диссертации и руководства в Интернете) отличается: «Медицинский комитет по дозам внутреннего облучения», «Комитет по медицинским дозам внутреннего облуче-

медицине [21, 33, 35, 46, 47, 68], а также для лабораторных животных [69–71], и системы доз от профессионального облучения МКРЗ: схема МКРЗ-2 [22] и схема МКРЗ-30 [72]).

Далее нас будут интересовать только второе и третье направления. Понятно, что, как сказано, приведенные в пунктах 2 и 3 методы не ограничиваются только изотопами радиоiodа и ЩЖ, а являются единственными подходами для оценки доз от внутреннего воздействия всех радионуклидов на различные ткани.

### 2.2. Литературные источники по истории появления и развития методов внутренней дозиметрии

История появления и развития различных дозиметрических подходов, вкуче со сведениями о соответствующих персоналиях, представляет практический интерес. Дело в том, что для этой области до сих пор характерны неоднозначность в используемых системах, параметрах, в сферах применения этих систем (эксперимент, медицина или профессиональное облучение) и определенная специфичность в зависимости от исследуемого контингента. Чтобы разобраться в хаосе систем, символов и формул, последние из которых нередко носят имена авторов-создателей<sup>14</sup>, полезно понимать не только суть перечисленного, но и хронологию формирования методов соответствующими персоналиями.

В русскоязычной литературе прежних лет нами не были обнаружены такие исчерпывающие очерки или главы, причем как в фундаментальных, иной раз переводных, изданиях середины 20-го века [15, 20], так и в несколько более поздних справочниках и пособиях, посвященных в том числе дозиметрии внутреннего облучения [23–31]. Некоторые данные по истории становления систем MIRD и МКРЗ включены в уже упомянутые труды МИФИ [35, 46], а также в публикацию Б.Я. Наркевича с сотрудниками от 2009 г. [32]. Между тем, в англоязычных источниках последних десятилетий вопрос об истории развития дозиметрии внутреннего облучения, в частности, ЩЖ<sup>15</sup>, освещен достаточно подробно, что указывает на значимость такого рода информации. Нам известны следующие работы, которые, по критерию цитирования в публикациях или во фрагментах таковых, посвященных истории дозиметрии, охватывают, по-видимому, основные источники на тему:

ния», «Комитет по внутренним дозам медицинского облучения», в [32], – «MIRD-комитет Общества ядерной медицины США», и, в пособиях МИФИ [35, 46], – «Комитет по медицинской внутренней радиационной дозе». Таким образом, в области отечественной внутренней дозиметрии нет унификации терминологии MIRD. На наш взгляд, наиболее точным, если исходить из смысла, является наименование «Комитет по дозам внутреннего медицинского облучения Общества ядерной медицины США».

<sup>14</sup> Причем и здесь наблюдается неоднозначность присвоения; подробнее ниже.

<sup>15</sup> Радиоiod может считаться, после <sup>224</sup>Ra и <sup>32</sup>P, одним из первых и, определенное время, основных радионуклидов медицинского применения [73]. Собственно становление предмета «Ядерная медицина» относят к 1946 г. – к моменту публикации, посвященной терапии радиоiodом больных с метастазами рака ЩЖ [74].

- Сообщение NCRP-83 от 1985 г. («Экспериментальные основы для расчета поглощенной дозы при медицинском применении радионуклидов») [75].
- Шведская диссертация Svegborn S.L. от 1999 г., помещенная на сайт МАГАТЭ (некоторая информация по вехам из истории классической дозиметрии, системам MIRD и МКРЗ) [76].
- Schlafke-Stelson A.T. et al., 1995; США («История дозиметрии медицинского внутреннего облучения») [77]. Вероятно, самая подробная работа по деталям событий 1940-х и 1950-х гг. и позже, охватывающая все системы дозиметрии инкорпорированных радионуклидов.
- Lyra M., Phinou P., 2000; Греция (раздел с подробным обзором по истории внутренней дозиметрии, также начиная от 1940-х гг. вплоть до становления MIRD-схемы и системы МКРЗ) [73].
- Zanzonico P.B., 2000; США (фрагменты с данными по становлению классической системы дозиметрии, систем MIRD и МКРЗ) [78].
- Van Nostrand D. et al., 2002; США (разделы по истории классической дозиметрии внутреннего облучения и MIRD) [67].
- Potter C.A., 2004; 2005; США (обзор по вехам становления и текущему статусу внутренней дозиметрии с упором на системы МКРЗ и детальным разбором соответствующих публикаций этой Комиссии) [79]<sup>16</sup>.
- Mattsson S. et al., 2006; Швеция (история радиойодной терапии в Швеции; системы MIRD и МКРЗ) [80].
- Ряд из многочисленных публикаций М. Stabin конца 1990-х – 2000-х гг. [36–40, 44] содержат соответствующие разделы, посвященные как сути классической формулы, так и становлению систем MIRD и МКРЗ.
- McParland B.J., 2010; Англия [81]. В этом объемном (610 страниц) пособии по дозиметрии медицинского облучения от 2010 г.<sup>17</sup>, которое предваряется цитатой из «Гамлета»<sup>18</sup>, есть сведения про ранние периоды формирования способов внутренней дозиметрии, про MIRD-схему и метод МКРЗ.
- Упомянутые пособия МИФИ В.А. Климанова с соавт. [34, 35, 45, 46] также, как сказано, содержат сведения о формировании систем MIRD и МКРЗ. В [34] можно найти подробный исторический очерк о предмете «Ядерная медицина», во многом связанном на первых этапах с использованием радиойода.

Ниже нами, помимо конкретных источников, для исторического очерка использованы, в основном, перечисленные публикации. Недоступной среди них оказалась только монография М. Stabin по фундаментальным основам дозиметрии в ядерной медицине [44], но у этого автора имелось много аналогичных в данном плане доступных работ [36–40].

<sup>16</sup> Согласно PubMed – две абсолютно идентичные по названиям и рефератам публикации от 2004 г. и 2005 г. Номера страниц для обеих статей – разные. В других профильных источниках ссылаются на обзор Potter C.A., 2005. Мы же располагали статьями от 2004 г.

<sup>17</sup> В Интернете в формате PDF [81] имеется в свободном доступе.

<sup>18</sup> Что может служить прецедентом в плане эпиграфа для нашего обзора, тем более, что смысл эпиграфа B.J. McParland в [81] никак не подпадает под тему его труда.

### 2.3. Трудности при совмещении обзора по истории систем внутренней дозиметрии с изложением соответствующей современной методологии и формализма

Следует сказать, что попытка объединения в единой публикации относительно подробного исторического обзора, посвященного становлению систем внутренней дозиметрии, с изложением сути этих систем и разъяснением ныне используемого основного формализма, наталкивается на трудности. Прежние формулы, опубликованные в работах 1940–1950-х гг., не соответствуют современным, поскольку ранее использовались другие единицы измерения поглощенной дозы, другие средние энергии излучения радионуклидов, другие способы объединения различных констант в единый показатель и, наконец, другие символы для тех или иных параметров. Между тем, в более поздних публикациях, к примеру, по эффектам радиойода в радиобиологии [59, 62, 64, 69] и ядерной медицине [36, 38–40, 56, 82–91], приводятся формулы расчета поглощенной дозы на ЩЖ<sup>19</sup> со ссылками на одни и те же исходные труды 1940–1950-х гг.<sup>20</sup> [36, 38–40, 56, 59, 82, 84, 86–91] или же со словами о «стандартном методе» [62, 64, 69, 83]. Часто называются одни и те же фамилии авторов прежних лет, «имени кого формула» (подробнее ниже). Но сравнение опубликованных формул как между собой, так и с исходными «эталонными» оригиналами 60- и 70-летней давности, демонстрирует нам значительное разнообразие констант и множителей. В современных исследованиях нет никаких объяснений разнообразию коэффициентов и их отличию от оригиналов. Промежуточные выкладки обычно не приводятся.

Если пытаться последовательно излагать историю становления систем внутренней дозиметрии со всеми промежуточными этапами, то приходится приводить формулы прежних лет (как это сделано, к примеру, в некоторых обзорах или фрагментах обзоров, посвященных *только* истории дозиметрии инкорпорированных радионуклидов [77, 81]). Но если изложить, затем, используемые ныне выкладки, и те же, но более современные формулы (например, из фундаментальных пособий по дозиметрии [15, 16–19, 24, 92], ядерной медицине [35, 46], обзоров [36, 38–40] или иных источников [12, 39, 59, 82, 84]), то налицо окажутся несоответствия, понять которые без углубленного анализа – невозможно. Как будет видно ниже, несмотря на порядка 70 лет своего развития, область дозиметрии внутреннего облучения все еще характеризуется достаточной сложностью для восприятия.

Ниже мы попытались (возможно, впервые) совместить в единой публикации относительно подробный исторический персонафицированный обзор со столь же подробной методической частью, разъясняющей по пунктам суть используемых (и использованных) дозиметрических подходов. По нашему мнению<sup>21</sup>, только такое совмещение может дать полное понимание

<sup>19</sup> Или расчета активности <sup>131</sup>I, которую необходимо ввести для получения желаемой терапевтической дозы на этот орган.

<sup>20</sup> Подробно мы рассмотрим эти труды ниже.

<sup>21</sup> Которое основывается, в частности, на длительном ознакомлении с деталями в экспериментальных и эпидемиологических источниках по выходу раков ЩЖ после воздействия радиойода.

классической системы внутренней дозиметрии применительно к ее использованию в конкретных работах. Однако подобный подход привел к многочисленным повторам («тавтологиям», согласно эпиграфу к настоящему обзору) и частым отсылкам к материалу «выше» и «ниже». На наш взгляд, без потери ясности изложения и доступности материала избежать данных недостатков нельзя. Иначе читателю многое придется додумывать и даже досчитывать самому.

#### 2.4. Начальный период (1940–1950-е гг.)

На первичном этапе применения  $\beta$ -излучателей в медицине (1930-е гг.) диагностические процедуры наиболее часто были связаны с использованием радиоioda. Параллельно имело место применение  $^{32}\text{P}$  для терапии лейкозов, но в меньших масштабах. Поэтому особый интерес представляла оценка дозы внутреннего облучения от  $\beta$ -частиц, испускаемых изотопом при его однородном распределении в ткани [77].

Согласно [77], вначале знание о поглощенной дозе диагностического или терапевтического облучения не было слишком актуальным. Необходимую активность вводимого радиоioda детектировали по  $\gamma$ -излучению ЩЖ, а для  $^{32}\text{P}$  ориентировались на прототипные эффекты рентгеновского излучения и клинически оцениваемую формулу крови после воздействия радиопрепарата. Но по мере увеличения числа используемых радиоактивных изотопов возникло беспокойство о накопленных пациентами дозах. Появились методики для оценки дозы от внутреннего терапевтического облучения за счет имплантатов, игл и пр., содержащих радий или радон. Обычно использовалась донныне применяемая [93] техника «Манчестерской системы», основанная на таблицах с оценкой уровня экспозиции на различных расстояниях от источника (R. Paterson<sup>22</sup> и H.M. Parker<sup>23</sup>; 1934 г.; см. в [77]).

Если исходить из большинства известных нам обзорных источников [35, 46, 67, 73, 75, 81], включая очень подробный обзор 1995 г. [77], то первое сообщение о методике дозиметрии внутреннего облучения от искусственных радионуклидов было представлено Леонидасом Маринелли (Leonidas D. Marinelli; 1906–1974; США) в 1941 г. на ежегодном совещании Американской радиевой ассоциации<sup>24</sup> в Нью-Йорке. В 1942 г. вышла соответствующая публикация [11]. Ее цель была сформулирована следующим образом (здесь и далее перевод наш) [77]:

*«Предоставить радиологу способ расчета в первом приближении количества радиоактивного материала,*

*необходимого для доставки в ткань дозы радиации, определенной в уже используемых единицах»<sup>25</sup>.*

Вначале применение внутренней дозиметрии рассматривалось только для  $\beta$ -частиц равномерно распределенного радионуклида (поскольку интенсивность  $\beta$ -излучения в разы превышала показатель для  $\gamma$ -излучения). Методика L.D. Marinelli включала расчет числа пар ионов, формируемых на грамм воздуха одним рентгеном излучения, после чего следовало умножение этого числа на 32,2 эВ (энергия на образование одной пары ионов). В результате получалось количество энергии, поглощенной 1 г ткани (в эрг). Затем, исходя из средней энергии  $\beta$ -излучения радионуклида, следовало определение числа  $\beta$ -частиц, которые необходимы для формирования той же энергии (в эрг), что и создаваемая при дозе в 1 Р. L.D. Marinelli назвал это число  $\beta$ -частиц на 1 г «эквивалентом рентгена» (рентген-эквивалентом; equivalent roentgen; e.r.) [48, 77, 94].

Как отмечается в [77], *«типографские ошибки в двух формулах и сложность в символах сделали статью [11] трудной для понимания».*

Таким образом, начало последующей сложности и неоднозначности оказалось, вероятно, символически заложенным у самых истоков.

Здесь нам придется отвлечься на рассмотрение вопроса о рентген-эквиваленте, поскольку эта устаревшая еще в 1950-х гг. дозиметрическая единица поглощенной дозы в прежние времена могла иметь не одно численное значение. В результате как при проведении синтетических исследований, объединяющих данные работ вплоть до 1940-х гг. (что намечено нами для канцерогенных эффектов  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ [1]<sup>26</sup>), так и при сравнении формул расчета дозы на этот орган, опубликованных в разные десятилетия, необходимо знать используемые конкретно значения рентген-эквивалента в эрг на 1 см<sup>3</sup> или на 1 г.

Исходно введение понятия «рентген-эквивалент» относят к работе L.D. Marinelli, 1942 [11]. Такие сведения есть в сообщении NCRP-83 от 1985 г. [75], в обзоре по истории внутренней дозиметрии от 1995 г. [77] и, наконец, в статье от 1946 г. ряда авторов, включающих самого L.D. Marinelli [74]. Но в публикации от того же 1946 г. E.M. Chapman и R.D. Evans<sup>27</sup> [96], после упоминания рентген-эквивалента, дана ссылка на статью (или тезисы) 1939 г. группы исследователей (в том числе R.D. Evans) во главе с пионером внедрения радиойодной диагностики S. Hertz<sup>28</sup> [97]<sup>29</sup>. Более ссылки подобного рода на происхождение единицы «рентген-эквивалент» от S. Hertz нам неизвестны. Тем не менее, сомнения относительно того, кто ввел это понятие, все

<sup>25</sup> ‘...to furnish the radiologist with the means of determining to a first approximation, the amount of radioactive material to be prescribed in order to deliver to tissue a dose of radiation specified in terms of units already in general use’ (цитировано по [77]).

<sup>26</sup> См. также основное заглавие настоящего обзора.

<sup>27</sup> Известные в то время физики из США Earle Chapman (1903–1990) и Robley Evans (1907–1995). Одними из первых применили радиойодную терапию патологий ЩЖ [95].

<sup>28</sup> Saul Hertz, США (1905–1950). Основоположник ядерной медицины; первые использования радиоioda в диагностике и терапии (от 1938 г.) [95].

<sup>29</sup> Судя по названию, [97] аналогична по материалу иной, постоянно цитируемой публикации этих же авторов от 1940 г. [98].

<sup>22</sup> James Ralston Kennedy Paterson, также известный как Ralston Paterson, Шотландия (1897–1981). Радиолог и онколог, один из пионеров в развитии дозиметрических подходов.

<sup>23</sup> Herbert M. Parker, США (1910–1984). Один из пионеров в области радиотерапии, радиационной защиты и дозиметрии. Главный специалист по медицинской физике (русскоязычный термин [34, 45]; соответствует, вероятно, англоязычному ‘Health Physics’) Манхэттенского и Хэнфордского проектов США. Долгое время один из главных членов NCRP [77].

<sup>24</sup> Annual Meeting of the American Radium Society. Нью-Йорк, 1941 г. Презентация ‘Dosage determinations with radioactive isotopes’ [77].

же остаются (не путать пока с рентген-эквивалентом физическим; см. ниже).

Величина первоначального рентген-эквивалента у L.D. Marinelli составила 83 эрг на 1 г воздуха [11, 48] (позднее называлась величина 87 эрг на 1 г воздуха [75]). Понятно, что поглощение в воздухе не совсем удовлетворяло в плане облучения тканей. И в 1944 г., в рамках Плутониевого проекта, упоминавшийся выше Н.М. Parker ввел понятие «рентген-эквивалент физический», «рэф» ('roentgen equivalent physical', 'rep') или «физический эквивалент рентгена», «ф.э.р.», «фэр» [77, 99]<sup>30</sup>. Согласно документу Окриджской лаборатории от 1950 г., как раз посвященному определению понятия «фэр» [99], а также репринту 1980 г. [100] и работы самого Н.М. Parker от 1948 г. [101], исходная единица фэр соответствовала такой дозе интересующего излучения, которая приводит к поглощению в ткани энергии в 83 эрг/г (как и у L.D. Marinelli на 1 г воздуха [11, 48]).

Между тем, в фундаментальном пособии по дозиметрии от 1956 г. [16] в переводе 1958 г. [15], «единица Паркера» (фэр) составила почему-то 84 эрг/г ткани. По сведениям же из [99], в 1948 г., на совещании NCRP США, значение для фэр было решено увеличить. Большинство высказалось за 93 эрг/г, но многие предлагали 95 или 100 эрг/г. В результате, как указано в [15, 16], фэр приобрел значение в 93 эрг/г ткани, поскольку «оно более точно отражало энергию, поглощенную в 1 см<sup>3</sup> ткани, богатой водой, которая получила дозу в 1 Р жесткого рентгеновского или  $\gamma$ -излучения». С другой стороны, в документе из Окриджа от 1950 г. [99] утверждается, что окончательно определенный фэр составил 95 эрг/г.

В монографии по радиационной химии Swallow A.J., 1960 (Pergamon Press) [102] имеет место следующее: «1 фэр = 84 эрг/см<sup>3</sup> или 93 эрг/г в зависимости от определения» (для ткани).

Не считая отечественных публикаций 1950-х гг. (к примеру, [20]) единственное учебное русскоязычное пособие по медико-биологическим эффектам радиации ('health effects') среди известных нам, где встретилось упоминание термина «фэр», это первое (но не последующие три) издание учебника С.П. Ярмоненко «Радиобиология человека и животных» от 1977 г. [103], однако – без какого-либо определения<sup>31</sup>. В трех первых изданиях справочника по дозиметрии и радиационной гигиене А.А. Моисеева и В.И. Иванова (1964–1984) [23–25] упоминаются такие давно вышедшие уже в то время из употребления единицы, как эман и махе (объ-

<sup>30</sup> Представляется уместным отметить, что некоторое различие в названиях между «рентген-эквивалентом» L.D. Marinelli [11] и «рентген-эквивалентом физическим» от Н.М. Parker [77, 99] могло быть связано с различной областью приложения: в первом случае – к медицинскому облучению редкоизионизирующей радиацией, а во втором – к профессиональному воздействию излучений с разными ЛПЭ.

<sup>31</sup> В то время как «биологический эквивалент рентгена», бэр, нашел место во всех известных нам пособиях. Распространенный же в области профессионального облучения «рэм» [104] («рентген-эквивалент медицинский» [103]; 'roentgen equivalent man', 'rad equivalent man', 'rem' [105, 106]) встретился только в первом издании «Радиобиологии человека и животных» С.П. Ярмоненко от 1977 г. [103] и в пособии А.Н. Гребенюка с соавторами от 2012 г. [106].

емная концентрация активности), но сведений о фэре или рентген-эквиваленте нами не обнаружено.

Таким образом, в зависимости от года публикации 1940-х – начала 1950-х гг., рентген-эквивалент, или фэр<sup>32</sup>, подразумевая различное число эрг на 1 г ткани, при переводе в рады (100 эрг/г) и, затем, в греи, может потребовать в разных случаях индивидуальных алгоритмов. Что вскоре и будет видно.

Вернувшись к пилотной работе Marinelli L.D., 1942 [11], следует отметить, что в ней сразу же были сформулированы главные проблемы дозиметрии внутреннего облучения [11] (цитировано по NCRP-83, 1985 [75]<sup>33</sup>): «Основные трудности, возникающие при дозиметрии радиоизотопов, это биологический аспект [проблемы], заключающийся в том, что точное определение концентрации изотопа в различных тканях требует либо фактического измерения радиоактивности во фрагментах ткани, взятых от живых пациентов, либо расчетов на основе точного количественного знания о тканевом метаболизме [изотопа], которое недоступно в настоящее время»<sup>34</sup>.

После Второй мировой войны, в 1948 г., L.D. Marinelli, E.H. Quimby<sup>35</sup> и G.J. Hine опубликовали, как сказано в обзоре [77], «сиквел работы 1942 г.» [11], где исправили прежние ошибки и сложности в символах<sup>36</sup>. Всего вышло три статьи [108–110]; наиболее цитируется [110]<sup>37</sup>. Была установлена фундаментальная связь между концентрацией  $\beta$ -излучателя в ткани и поглощенной дозой, которая описывалась следующей формулой (цитировано по [48, 77]):

$$D_{\beta} = K_{\beta} \times C, \quad (1)$$

где:  $D_{\beta}$  – суммарная поглощенная доза при полном распаде источника, в рентген-эквивалентах;  $K_{\beta} = 88 \times E_{\beta} \times T$ , в рентген-эквивалентах на 1 мКи введенной в организм активности на 1 г ткани;  $C$  – исходная концентрация введенной активности, мКи на 1 г ткани;  $E_{\beta}$  – средняя энергия на распад для радионуклида, МэВ<sup>38</sup>;  $T$  – время полужизни радиоизотопа в ткани

<sup>32</sup> Согласно L.D. Marinelli [48] и E. Quimby (цитировано по [77]), эти две единицы, равно как и «тканевой рентген» ('tissue roentgen'), представляют собой одно и то же.

<sup>33</sup> Возможна ссылка также на шведскую диссертацию 1999 г. [76], хотя там цитата, вероятно, взята именно из [75]. Сама же пилотная работа 1942 г. [11] недоступна.

<sup>34</sup> 'The main difficulties encountered in isotope dosimetry are of a biological nature, in the sense that the accurate determination of isotope concentration in different tissues requires either actual radioactive measurements on tissue fragments to be obtained from living patients, or calculations based on thorough quantitative knowledge of tissue metabolism, which is not available at present' [11].

<sup>35</sup> Эдит Квимби (Edith Smaw Hinckley Quimby; 1891–1982), США.

<sup>36</sup> В разделе по радионуклидной диагностике и терапии сайта Эндокринологического научного центра сочли уместным привести фотопортреты Л.Д. Маринелли и Э. Квимби [107]. Сведений же о Джеральде Хайне почти нет; в Интернете не обнаруживается его биография, фото и даты жизни.

<sup>37</sup> Все эти публикации нам были недоступны, но основное из них можно найти в других источниках.

<sup>38</sup> В оригиналах 1948 г. [108–110], как и в источниках прежних десятилетий (к примеру [15, 16, 48, 92]) принято обозначение  $\bar{E}_{\beta}$  (то есть «E» с чертой наверху), что не слишком удобно при компьютерном наборе. В современных пособиях В.А. Климанова с соавт. [35, 46] это обозначение дано в совсем упрощенном виде:  $E_{\beta}$ .

(определяется физическим распадом и биологическим выведением).

Формула (1), причем именно в таком виде (как бы «разбитая» на две части), и имела место в исходных публикациях Marinelli L.D. et al., 1948 [108–110]. Тогда, напомним, единственной единицей поглощенной дозы для  $\beta$ -излучения был рентген-эквивалент или фэр.

Иногда в прежние времена эту формулу отображали в общем виде [20, 111, 112]:

$$D_{\beta} = 88 \times E_{\beta} \times T \times C. \quad (2)$$

Подобное отображение, как будет видно ниже, в целом устоялось до настоящего времени, за исключением численного коэффициента, обусловленного иными размерностями.

В принципе только формулы (1, 2) и могут быть названы «формулой Маринелли», хотя правильное, понятное, наименование «формула Маринелли–Квимби–Хайна», поскольку в пилотной работе одного L.D. Marinelli от 1942 г. [11], судя по обзору [77], формализм был иной.

Может возникнуть вопрос, откуда взялся в уравнении коэффициент «88». Никаких прямых объяснений нигде не обнаружено (сами же оригиналы работ 1948 г. [108–110], как сказано, недоступны). Косвенные наводки содержатся в публикации Marinelli L.D., 1949 [48] и в главе [92] пособия по дозиметрии от 1956 г. [15, 16]. В целом можно сделать вывод, что коэффициент является результатом интегрирования функции изменения активности в ткани в зависимости от времени вкуче с учетом факторов конверсии<sup>39</sup> для периода оценки в тех или иных единицах времени.

Сказанное основывается на исходном положении L.D. Marinelli, согласно которому метаболическая элиминация радионуклидов из ткани в зависимости от времени происходит по экспоненциальному закону [48, 77]. Отсюда следовала соответствующая формула для расчета убывающей мощности дозы, которая и подвергалась интегрированию. Подробнее выкладки будут приведены далее в разделе 5; здесь же нас интересуют только исторические аспекты и вопросы исходных приоритетов.

В последующие годы L.D. Marinelli с соавтором применили выведенную формулу для расчета дозы на ЩЖ от инокулированного <sup>131</sup>I (1950 г.) [94]. В этой статье, со ссылкой на одну из основных работ 1948 г. [110], приводятся две упрощенные формулы, характеризующие связь между накопленной в ЩЖ дозой (в рентген-эквивалентах) и введенной радиоактивностью: в коэффициент конверсии для <sup>131</sup>I ввели конкретное значение средней энергии  $E_{\beta}$ <sup>40</sup>:

$$\text{Суммарная доза} = 18 \times C \times T_e \quad (3)$$

$$\text{Дневная доза} = 12,5 \times C, \quad (4)$$

Нами, как и А.А. Атабеком в 1959 г. [20], использован промежуточный вариант –  $E_{\beta}$ .

<sup>39</sup> «Конверсионный фактор» [35, 46] («conversion factor» [21, 36–40]), или «коэффициент преобразования» представляет собой математический аппарат для преобразования уравнения в зависимости от использования различных единиц измерения, а именно коэффициент для умножения или деления при переходе от одной системы единиц в другую (по материалам [113]).

<sup>40</sup> Представленный далее вид формул смешанного отображения – согласно оригиналу [94].

где:  $C$  – исходная концентрация введенной активности, мкКи на 1 г ткани;  $T_e$  – эффективное время полужизни радиоизотопа в ткани (определяется физическим и биологическим факторами).

Данные формулы также могли быть использованы некоторыми авторами как базовые «формулы Маринелли [и иже с ним]», но только – применительно к введению <sup>131</sup>I. Причем коэффициенты конверсии могли отличаться без каких-либо объяснений. Отсюда возникает, опять же, вопрос, откуда в формуле (3) взялся коэффициент 18. Вероятно, все дело в конкретной, использовавшейся в то время численной величине значения  $E_{\beta}$  для <sup>131</sup>I, которое из формулы (2) перешло в коэффициент формулы (3). В своей работе 1948 г. [110], на которую ссылались L.D. Marinelli с соавтором в 1950 г. [94], они могли использовать прежнюю величину в 0,205 МэВ (сохранилась в монографии А.А. Атабека от 1959 г. [20]). Тогда, при умножении на эту величину, коэффициент 88 из формулы (2) становится равным как раз 18,04, что и соответствует параметру уравнения (3).

Что же касается величины коэффициента 12,5 в формуле (4) для дневной дозы, то, вследствие экспоненциальной зависимости снижения концентрации радиоактивности, он отличается от коэффициента для полного распада в 1,44 раза ( $= 1/\ln 2$  [15, 16, 24, 48, 77]):  $18/1,44 = 12,5$  (уравнение, описывающее снижение концентрации активности в зависимости от времени, а также определяющее значение спустя 24 ч после введения, приведено ниже в разделе 5.3).

Следует еще раз подчеркнуть, что в формулах (3, 4) были использованы единицы поглощенной дозы в устаревших рентген-эквивалентах, а  $E_{\beta}$  для <sup>131</sup>I принято за 0,205 МэВ, и все это отразилось на коэффициенте конверсии 1948–1950 гг. [94, 110]. Между тем, уже в 1956 г. для  $E_{\beta}$  <sup>131</sup>I называлась величина в 0,187 МэВ [15, 16, 92], в 1960–1980-х гг. – 0,19 МэВ (например, [50, 62, 64]), а современное значение составляет 0,192 МэВ [35]. Разумеется, все это, помимо изменения единиц поглощенной дозы, может приводить к иным коэффициентам конверсии в одной и той же по сути формуле при использовании ее в различные десятилетия<sup>41</sup>.

Здесь нам снова придется сделать отступление, связанное с поиском, так сказать, истинных приоритетов. Приоритет L.D. Marinelli с соавт. 1942–1948 гг. [11, 108–110] в разработке исходной формулы внутренней дозиметрии от  $\beta$ -излучения как бы не подвергается сомнению другими исследователями уже с конца 1940-х гг. (можно назвать, к примеру, работу 1949 г. [114], не говоря уже о более поздних периодах [20, 35, 36, 38–40, 46] и др.). Но забыто, что L.D. Marinelli в 1942 г. [11] только,

<sup>41</sup> Все сказанное и вычисленное является нашими, так сказать, полудетективными изысканиями и не следовало ни из каких источников. Вообще, разнообразие коэффициентов конверсии в якобы аналогичных формулах по дозиметрии <sup>131</sup>I в ЩЖ без каких-либо объяснений авторами производит определенное впечатление. Настоящий обзор во многом и был инициирован именно этим фактом. Вполне можно не знать, к примеру, что в 1940-е гг.  $E_{\beta}$  для <sup>131</sup>I составляла не современные 0,192, а 0,205 МэВ. Но тогда суть коэффициентов «18» и «12,5» в формулах (3, 4) осталась бы безнадежно эзотерической, как и последующие модификации этих формул с учетом более современных единиц и табельных величин. И в каждом таком случае закрадывалась бы мысль о возможных ошибках авторов.

как отмечалось выше, наметил некоторые вехи [77], а доведение метода до возможности реального применения произошло лишь в 1948 г. [108–110]. Однако дозиметрия облучения ЩЖ после введения пациентам радиойода имела место и до 1948 г., поскольку первые диагностические и терапевтические применения подобных изотопов известны до этого [34, 77, 80, 95]. И мы находим в работе Hertz S., Roberts A., 1946 [115], без упоминания L.D. Marinelli, и некие основы для оценки дозы от радиойода на ЩЖ, и некую формулу для ее расчета<sup>42</sup>. Все – во многом аналогичное положениям L.D. Marinelli с коллегами 1948 г. [108–110] и уравнению (2) выше. Поскольку в оригинале эта формула представлена не в однозначно понимаемом виде, то на рис. 1 мы приводим еще и соответствующий фрагмент текста названной публикации 1946 г. [115]<sup>43</sup>:

$$D = 10.000 \times A \times U / m, \quad (5)$$

где  $D$  – доза на ЩЖ, согласно [115] в рентгенах;  $A$  – активность  $^{130}\text{I}$  в мКи;  $U$  – фракционированный захват<sup>44</sup> активности тканями ЩЖ;  $m$  – масса ЩЖ в г; 10.000 – коэффициент конверсии для  $^{130}\text{I}$  (куда входил и параметр средней энергии изотопа, и, вероятно, как-то оцененное время полужизни его в ЩЖ). Для  $^{131}\text{I}$  коэффициент конверсии составил в [115] 117.000.

Если углубиться в вопрос о приоритетах далее, то можно упомянуть также исследование Skanse B.N., 1948 [117], где дозу от  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ цыплят оценивали по «методу Charman и Evans» со ссылкой на уже упоминавшуюся выше работу 1946 г. [96]. Снова мы видим, что до 1948 г. имелся еще один конкретно используемый способ расчетов<sup>45</sup>.

Наконец, в отдельных публикациях конца 1940-х – начала 1950-х гг. [119–121] указано, что для расчета внутренней дозы от  $\beta$ -излучения была использована, как отмечается в [119], «общепринятая» (familiar) «формула Эванса» (Evans) от 1947 г. [122]. То есть не «Маринелли с соавторами», а именно «Эванса». Сама исходная работа 1947 г. [122] недоступна, но соответствующая формула по расчету суточной поглощенной дозы приведена в источниках [119, 120]. Она имеет следующий вид [120]<sup>46</sup>:

$$R = 62 \times C \times E, \quad (6)$$

<sup>42</sup> Подробнее об истории радиойодной терапии патологий ЩЖ см. в обзоре Румянцев П.О., Корнев С.В., 2015 [116].

<sup>43</sup> Современные символы в формуле ниже введены нами.

<sup>44</sup> 'Fractional uptake'; подробнее см. ниже подраздел 5.8.

<sup>45</sup> Выкладки в работе Charman E.M., Evans R.D., 1946 [96] были следующие. Активности в 1 мКи использованных изотопов  $^{130}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$  приводили к освобождению в 1 г ЩЖ доз в 12,3 и 0,85 рентген в мин соответственно. Масса ЩЖ у гипертиреодидных пациентов была порядка 40 г. Приняв, что вся введенная активность радиойода концентрировалась только в ЩЖ, авторы [96] получили, что начальная доза на ЩЖ составила для  $^{130}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$  соответственно:  $12,3 \times (14/40) = 4,3$  и  $0,85 \times (14/40) = 0,3$  рентгена в мин на 1 г. Судя по контексту [96], в качестве единицы дозы выступает рентген-эквивалент. Хотя соответствующая информация планируется к опубликованию в следующем нашем сообщении, забегая вперед, скажем, что расчет доз от  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ, по крайней мере у куриных, в работе [117] по «методу Charman and Evans» (1946) [96] дал, по нашим оценкам, сильно завышенные (в среднем почти в 8 раз) величины, если сравнивать с прямой дозиметрией ткани ЩЖ в исследовании В.А. Бударкова от 2015 г. [118].

<sup>46</sup> Формула ниже представлена в аутентичном источнике [120] виде.

где:  $R$  – поглощенная доза, фэр/сут;  $C$  – концентрация введенной активности, мКи на 1 г ткани (ЩЖ [120]);  $E$  – средняя энергия на распад (для  $^{131}\text{I}$  в [120] – 0,205 МэВ).

В другом источнике, 1949 г. [119], коэффициент конверсии для формулы Эванса составил не 62, а 60<sup>47</sup>. Согласно источнику [121], по расчетам 1947 г. R.D. Evans [122], концентрация активности  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ в 1 мКи на 1 мг приводит к мощности поглощенной дозы в 8,5 фэр/мин.

Таким образом, в период до опубликования основных работ Л.Д. Маринелли с соавторами, то есть до 1948 г. [108–110], имелись иные реально применяемые методики, причем расчет в публикации Hertz S., Roberts A., 1946 [115] был во многом аналогичен описанному позднее и ставшему классическим (если не считать, конечно, еще не оформленной адекватно, согласно [77], работы Marinelli L.D., 1942 [11]). Аналогичной была также и формула Эванса от 1947 г. [122]. Все эти подробности были забыты, похоже, уже к первой половине 1950-х гг., и названные выкладки как S. Hertz, так и R.D. Evans, более нигде не упоминались (во всяком случае, нам не встретились). Тем более, что S. Hertz в 1950 г. скончался от инфаркта в возрасте 45 лет [123] (хотя его соавтор – R.D. Evans, умер на 45 лет позже – в 1995 г. [95])<sup>48</sup>.

И вновь вернемся к нашему очерку о хронологии методов внутренней дозиметрии.

В последующий за определяющим 1948-м годом [108–110] период Edith Quimby в пособии по радиойодной терапии от 1951 г. [124]<sup>49</sup> предложила модельную аппроксимацию органов как сфер и внесла значительные поправки в зависимости от времени для отношения концентрации изотопа в ткани к средней концентрации в теле. (Отметим, что с 1947 г. Е.Н. Quimby с соавт. проводили *систематические* разработки клинических тестов по диагностике функций и патологий ЩЖ путем введения радиойода [125–128]; рассмотрено ниже.)

В 1953 г., на конференции Окриджского института Роберт Левинджер (Robert Loewinger; США)<sup>50</sup> изложил методику для определения дозы внутреннего облучения от  $\beta$ -источников, первоначально опубликованную в трудах конференции [129]. За основу был взят фэр, равный 93 эрг/г ткани. Применительно, в том числе

<sup>47</sup> Последнее значение, скорее всего, менее точно, поскольку в тот период 1 фэр = 83 эрг/г ткани [77, 99–101, 119] (см. выше). Если перевести в формуле Эванса размерность для поглощенной дозы из фэр в рады (83 и 100 эрг/г соответственно), то коэффициент конверсии вместо 60 и 62 приобретает значение 49,8 или 51,5. Вторая величина ближе к коэффициенту 51,2 из уравнения для ежедневной поглощенной дозы в рад более позднего периода (см. ниже формулу (16) в подразделе 5.4).

<sup>48</sup> Ссылка на работу Evans R.D., 1947 [122] с формулой есть еще в пособии по дозиметрии от 1956 г. [15, 16, 92], но более не встретилась нам нигде, включая обширные обзоры по истории дозиметрии внутреннего облучения [77, 79].

<sup>49</sup> Можно упомянуть, что в работе [124] Е.Н. Quimby от 1951 г. ранее использовавшееся наименование «радиоизотоп» было заменено на используемый донныне термин «радионуклид» [77].

<sup>50</sup> Даты жизни 1916–2005 гг. В переводе 1958 г. [15] пособия по дозиметрии от 1956 г. [16] Loewinger транслитерирован как «Левингер». Это неверно.

82 GOITER—HERTZ AND ROBERTS J. A. M. A.

May 11, 1946

CALCULATION OF RADIATION DOSAGE

In order to obtain a basis of comparison among patients and between radioactive iodine on the one hand and x-ray therapy on the other, the probable values of radiation dosage delivered in the thyroid were calculated. Such calculations are based on the following data:

1. Fractional uptake of radioactive iodine by the thyroid.
2. The known energy of the radiations from I<sup>130</sup> and I<sup>131</sup>.
3. The clinical estimation of the weight of the thyroid of the patient.
4. The known pattern of uptake and retention of radioactive iodine<sup>3</sup> by the hyperplastic thyroid gland of hyperthyroidism.<sup>2</sup>

By using the known values of ionization produced by 1 millicurie of radiation and the properties of I<sup>130</sup> and I<sup>131</sup> the following formulas can be derived for the total radiation delivered in decaying to zero:

$$\text{Radiation (in roentgen units)} = \frac{10,000 \text{ (dose of I}^{130} \text{ in mc)}}{\text{weight of thyroid in grams}} \times \text{fractional uptake in thyroid}$$

For I<sup>131</sup> the constant 10,000 is replaced by 117,000. Thus for I<sup>130</sup> a net collection of 3 millicuries in a 30 Gm. thyroid will give a total of 1,000 roentgens in decaying to zero.<sup>4</sup>

Рис. 1. Фрагмент текста из работы Hertz S., Roberts A., 1946 [115] с обоснованиями расчета доз на ЩЖ от радиойода в период «до L.D. Marinelli с соавторами»

к облучению ЩЖ, формула «Маринелли–Квимби–Хайна» приобрела у R. Loevinger следующий вид [77]:

$$D_{\beta} = 79,3 \times E_{\beta} \times T_{\text{eff}} \times C, \quad (7)$$

где:  $D_{\beta}$  – поглощенная доза в фэр;  $E_{\beta}$  – средняя энергия на распад для радионуклида, МэВ;  $T_{\text{eff}}$  – эффективное время полужизни радиоизотопа в ткани;  $C$  – исходная удельная активность, мкКи на 1 г ткани.

По-видимому, коэффициент 79,3 являлся, помимо прочего, результатом конверсии разной величины единицы фэра у L.D. Marinelli с соавт. (формула (2) выше, фэр = 83 эрг/г [11, 48]) и у R. Loevinger (93 эрг/г согласно [77]). Но флуктуации с фактором конверсии основной формулы в 1953 г. на этом не закончились. Согласно [77], немедленно выступивший на собрании Гарольд Росси (Harald Rossi; 1917–2000<sup>51</sup>) указал R. Loevinger, что в 1953 г. Международный конгресс по радиологии (International Radiological Congress) принял новую единицу поглощенной дозы – рад, равную 100 эрг/г, в отличие от взятой R. Loevinger единицы фэр в 93 эрг/г.

В результате уравнение расчета дозы от инкорпорированных β-излучателей приобрело следующий, уже окончательный вид [77]:

$$D_{\beta} = 73,8 \times E_{\beta} \times T_{\text{eff}} \times C. \quad (8)$$

Подробности о том, в результате каких вычислений был получен коэффициент 73,8, приведены ниже в подразделах 5.6 и 5.7. Ис с 1953 г. «сакральная» величина 73,8 для основного, «классического» уравнения дозиметрии внутреннего облучения вошла во все пособия и пребывает в них до настоящего времени [24, 35, 38–40, 46, 67]. Расчеты подобного рода стали, как уже говорилось выше, «стандартным методом» [62, 64, 67, 69, 83], и он был, к тому же, единственным таковым до создания

систем MIRD и МКРЗ. Подробно все главные выкладки в рамках классического метода мы разберем ниже в соответствующем разделе 5.

На том же форуме 1953 г. была представлена формула и для дозиметрии внутреннего облучения от γ-источника при его полном распаде [48, 77]:

$$D_{\gamma} = 0,0346 \times I_{\gamma} \times T_{\text{eff}} \times C, \quad (9)$$

где:  $D_{\gamma}$  – доза в рентгенах,  $I_{\gamma}$  – мощность дозы (Р/ч) в воздухе на расстоянии в 1 см от источника; остальные обозначения те же. В задачу нашего обзора не входит рассмотрение дозиметрии от γ-источников, поэтому подобные данные упоминаются далее только еще в одном, необходимом случае.

В 1956 г. обширная и детализированная глава по расчету доз от инкорпорированных радионуклидов, написанная R. Loevinger совместно с J.G. Holt<sup>52</sup> и G. Hine [92], была включена в уже не раз упомянутое фундаментальное пособие по дозиметрии внутреннего облучения [15, 16], причем в этой главе имелось, судя по всему, и оригинальное развитие темы. Были приведены обширные примеры для расчета доз от <sup>131</sup>I на ЩЖ и др. (в труде [15, 16] есть и иные материалы под авторством R. Loevinger [130]). С тех пор и *доныне* данное пособие 1956 г. служит одним из основных источников на тему и часто цитируется по всему миру. Второе, трехтомное издание 1966–1969 гг. [17–19], не имеет, судя по всему, подобной популярности, по крайней мере в отечественной литературе (не переводилось).

Таким образом, для классической дозиметрии внутреннего облучения начальный период (1940–1950-е гг.) явился и окончательным.

Зададимся предварительным пока вопросом: кому должно быть приписано авторство основного, «классического» уравнения? Если взять этапы его становления, то, суммируя вкратце, дело обстоит так:

а) Исходная мысль была высказана в 1941 г. лично L.D. Marinelli, но оказалась «сырой» в плане исполнения, а, если брать его пилотную работу 1942 г. [11], то и неудобочитаемой и неудобопонимаемой.

б) В 1948 г. L.D. Marinelli довел идею «до ума», однако не один, а вместе с E.H. Quimby и G.J. Hine [108–110]. При этом в уравнение вошла единица фэр.

в) В 1953 г. R. Loevinger попробовал исправить уравнение с учетом новой величины фэра, но был тут же сам поправлен H. Rossi, который указал на необходимость введения недавно принятой новой единицы – рада. Основное уравнение приобрело свой окончательный вид в виде формулы (8) [77, 129].

г) В 1956 г. R. Loevinger совместно с J.G. Holt и G. Hine подробно изложил все основы и промежуточные выкладки для классической системы внутренней дозиметрии β- и γ-источников, добавив и свои модификации [15, 16, 92] (последние разобраны ниже в разделе 5). Получилось нечто вроде руководства на все времена. Вклад J.G. Holt в дозиметрию β-излучателей здесь не ясен, поскольку в главе [92] пособия подробно рассматривалась дозиметрия и инкорпорированных γ-излучателей тоже, а ранее этот автор в работах по дозиметрии β-источников замечен нами не был.

<sup>51</sup> Весьма заслуженный исследователь от Манхэттенского проекта до НКДАР.

<sup>52</sup> По-видимому, J. Garrett Holt; других сведений обнаружить нигде не удалось.

В последующем мы увидим, что, применительно к авторству основного уравнения называются почти все перечисленные выше имена, причем в самых разнообразных сочетаниях. Единственные, кто никогда не упоминаются, так это J.G. Holt и H. Rossi. Да и вклад R. Loevinger как в «сакральное» значение 73,8 (точнее, в 79,3), так и в основное теоретическое руководство на все времена, часто забывается.

### 3. Система MIRD

После 1960 г. были созданы компьютеры такой мощности и скорости вычислений, которые сделали возможным применение в области оценки доз метода Монте-Карло (метод статистических испытаний). Он основан на расчете вероятностей взаимодействия и статистически оценивает судьбу фотона или частицы, проходящих через объект. Расчетные результаты могут точно имитировать реальные физические процессы [73].

Согласно источнику [73] со ссылкой на [131], а также согласно [77], в 1965 г. был основан MIRD-комитет Общества ядерной медицины США. Основная сформулированная цель этого Комитета состояла в обеспечении медицинских и научных сообществ наиболее точной оценкой поглощенной дозы после введения радиофармпрепаратов для диагностических целей. Согласно обзору самого MIRD-комитета от 2009 г. [47], а также публикации авторитетного в этом плане M. Stabin от 2006 г. [38], в 1968 г. R. Loevinger и M. Berman<sup>53</sup> представили Комитету MIRD унифицированный метод расчета дозы от  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучения, который был выполнен в форме первого «памфлета» (MIRD-Pamphlet): это была оригинальная MIRD-схема от 1968 г. [21, 68] с ее доработкой (updated) в 1976 г. [132]<sup>54</sup>. Последующие публикации MIRD-комитета с той поры традиционно называются памфлетами под теми или иными номерами ([47, 68, 131–133] и многие другие). Есть также и обычные публикации членов этого комитета (к примеру, [134]). Основным издательским органом является Journal of Nuclear Medicine.

Получается так, что Robert Loevinger оказался одним из основателей не только первой, так называемой классической дозиметрии, исходящей из полумпирической формульной оценки поглощенной дозы (1955 г. [77, 92, 129]), но и последующей MIRD-системы, связанной с расчетом дозы путем компьютерного моделирования на фантомах различной сложности и состава. Во втором случае, как было видно выше, – вместе с Mones Berman<sup>55</sup> (1968 г. [21, 68]).

В 1968 г. членом комитета MIRD стал W. Snyder из Национальной лаборатории в Окридже (Oak Ridge National Laboratory). Он помог разработать математические модели человеческого тела для дозиметрии внутреннего облучения по методу Монте-Карло. Этот автор также осуществлял связь с МКРЗ, которая проводила оценку дозы внутреннего облучения для работни-

ков ядерной индустрии с целью радиационной защиты [73, 77].

В 1968 г. и в 1971 г. M. Berger представил расчет коэффициента возрастания дозы (build-up factors) для низкоэнергетических фотонов и  $\beta$ -частиц при воздействии на тканеэквивалентный материал [131, 133].

Детальная дозиметрическая модель развилась MIRD отдельно для каждого типа излучения. Доработанный Pamphlet No 1, опубликованный в 1976 г. [132], расширил стандартное уравнение и ввел S-фактор (S-values), который объединил в едином параметре все характеристики поглощения энергии [35, 46, 67, 77].

В настоящее время большинство сообщений по оценке доз от инкорпорированных радионуклидов для человека основано на MIRD-фантоме (учитывающий возрастную- и поло-специфические данные анатомии человека и состав тканей тела), который первоначально был разработан H. Fisher и W.S. Snyder. Для новорожденных и детей возрастом в 1, 5, 10 и 15 лет, а также для беременных и эмбриона были предложены другие математические модели (см. в [73, 77]).

Схема MIRD («традиционная MIRD-схема» [78]) направлена на оценку средней поглощенной дозы для предполагаемого выделения средней энергии и унифицированного распределения радионуклида. Значение этой дозы может быть оценено только приблизительно, поскольку расчеты требуют знания комбинации физических и биологических параметров, которые не могут быть точно определены. Для малопроникающей радиации ( $\beta$ -частиц и др.) учитывается поглощение излучения только в области мишени. Для проникающей же радиации оцениваются все источники-регионы, дающие вклад в дозу региона-мишени, включая эмиссию излучения и в самом регионе [73]. Традиционная схема MIRD не включает опухоли как источники эмиссии от инкорпорированных радионуклидов или как регионы-мишени [78].

Известны различные версии системы MIRD (первая, MIRDOSE2, MIRDOSE3, OLINDA, DOSCAL (включает среднюю дозу на опухоль), MABDOS и, вероятно последняя, RADAR (The Radiation Dose Assessment Resource) представленная в электронном виде на Веб-сайте ([www.doseinfo-radar.com](http://www.doseinfo-radar.com)) [32, 35, 38, 46, 78, 81]).

Мы не ставим себе задачей какое-либо изложение сложных математических основ системы MIRD; для наших целей достаточно общего представления о ее сути. Тем более, что для животных при оценке доз на ЩЖ после введения радиойода почти всегда использовалась только классическая дозиметрия (это планируется разобрать в следующем сообщении). Весьма подробное, судя по всему, изложение формализма MIRD в различных версиях и для разных фантомов имеет место в упоминавшихся выше пособиях МИФИ (В.А. Климанов с соавт. 2012 г. и 2014 г.) [35, 46].

Несмотря на широкое применение традиционной схемы MIRD в ядерной медицине, она имеет и ограничения, связанные с тем, что у конкретного пациента с его индивидуальными физическими, физиологическими и метаболическими характеристиками могут иметься неточности при оценке тканевых доз по некой стандартной схеме. В связи с этим может использоваться индивидуальная дозиметрия для данного пациента

<sup>53</sup> Mones Berman, США.

<sup>54</sup> В обзоре [73] годом первого Памфлета называется 1966 г., но это, вероятно, ошибка или опечатка.

<sup>55</sup> На роль последнего указывают, вероятно, периодические награждения от имени Левинджера-Бермана в рамках Общества ядерной медицины США ('Loevinger-Berman Award Presentation', к примеру, [135]).

(‘Patient-Specific Dosimetry’), предусматривающая его специфические параметры в плане тканевого поглощения изотопа, периода полувыведения и др. [78].

#### 4. Система МКРЗ

Вне MIRД-комитета, МКРЗ разработала две собственные комплексные системы внутренней дозиметрии для использования в области оценки риска профессионального облучения работников ядерной индустрии (в основном для предприятий ядерного топливного цикла) – МКРЗ-2 (1960) [22] и МКРЗ-30 (1979) [72].

Главное отличие метода МКРЗ [81] от системы MIRД основывается на более широком спектре задач. Если вторая имеет дело с медицинским излучением с практически однородной ЛПЭ и ОБЭ (редкоионизирующим), то первая предусматривает воздействие на работников ядерной индустрии всех видов радиации, включая плотноионизирующую. В связи с этим в систему МКРЗ вместо поглощенной дозы был введен параметр «эквивалентной дозы» (‘equivalent dose’ [72, 79, 136]) с учетом взвешивающего фактора [72, 77, 79, 81, 136] (взвешивающего коэффициента [137]).

Первоначальная схема МКРЗ-2 предусматривала очень упрощенный фантом для оценки поглощенной дозы, когда и все тело, и отдельные органы моделировались как сферы однородного унифицированного состава. Кроме того, для органов предусматривалось облучение только за счет самих себя, но не от других органов. Данных недостатков были лишены как схема MIRД, так и более поздняя МКРЗ-30 [38, 72]. Тем не менее, МКРЗ-2 дала основы для первой системы радиационной защиты в США. Эти нормы были полностью заменены в 1994 г. при ревизии согласно новой системе МКРЗ-30 (1979) [38]. М. Stabin в [36] подчеркнул, что две названные системы дозиметрии внутреннего облучения, опубликованные одной комиссией, при поверхностном сравнении кажутся совершенно различными. Тем не менее, они полностью идентичны в основных концепциях и отличаются только в некоторых внутренних допущениях. Обе системы имеют дело с профессиональным воздействием и в обоих используется эквивалентная доза (=dose equivalent) вместо поглощенной дозы [36, 38, 79]. При расчете величины экспозиции на орган его масса, атомный состав и плотность оцениваются из данных МКРЗ на основе широко распространенного понятия «Стандартный человек» [35, 46] – ‘Standard Man’ [138] или ‘Reference Man’ [36–40, 75, 79, 81] (согласно [79], более раннее понятие ‘Standard Man’ было заменено в 1975 г. [139] на ‘Reference Man’<sup>56</sup>).

В ряде своих документов МКРЗ опубликовала собранные воедино оценки доз для многих используемых радиофармпрепаратов, включая изотопы радиойода [12, 13, 22, 72, 140–143]. MIRД-комитет также издал документы с оценками дозы для относительно небольшого количества радиофармацевтических препаратов, но,

<sup>56</sup> В пособиях МИФИ от 2012 г. и 2014 г. [35, 46] в соответствующих разделах используется термин «стандартный человек», хотя ссылка на публикацию МКРЗ-23 (1975), с которой произошла замена термина на ‘Reference Man’, и имеется (возможно, иначе перевести на русский нельзя). В работе Наркевича Б.Я. и др., 2009 [32] для фантома MIRД-схемы упомянуто наименование «условный человек».

согласно [38], табличные данные МКРЗ вытесняют их, намного превышая как в числе приведенных препаратов, так и в количестве источников оценки доз.

По всем признакам, система для оценки доз от медицинского облучения (MIRД) и система оценки доз от профессионального облучения (МКРЗ) продолжают жить параллельной жизнью. И хотя они основаны на одних и те же базовых уравнениях, по основной сути идентичны [35, 46, 73, 78] и обычно (правда, не всегда [73]) приводят к одинаковым результатам (для редкоионизирующего излучения, понятно) [47], эти системы обозначают различными терминами и символами одни и те же величины и по-разному объединяют разные параметры, исходя из соображений удобства. Сказанное подтверждается в Памфлете № 21 MIRД-комитета (2009), целью которого как раз и являлось сравнение обеих схем [47]:

*«По сути, вычисление поглощенной дозы в схеме MIRД и в системе МКРЗ аналогично, поскольку в обоих случаях используется понятие поглощенной фракции, удельной поглощенной фракции, ткани-источника [излучения] и ткани-мишени, эталонных расчетных фантомов и компартментной модели, описывающей биокинетические распределения активности в теле человека. Эти системы дозиметрии отличаются более в обозначениях, чем по существу»<sup>57</sup>.*

На рис. 2 представлен в аутентичном виде основной фрагмент приведенной в Памфлете № 21 [47] MIRД-комитета сравнительной таблицы («Величины, параметры, символы и единицы, используемые в схемах дозиметрии MIRД и МКРЗ»). Из него следует сильно запутанная ситуация в связи с преимущественным отсутствием совпадающих обозначений в названных «во многом идентичных» схемах, используемых в настоящее время (из 24 показателей обозначения не совпадают для 19; оперативное сравнение представляется безнадежным...).

В целом, у не полностью компетентного читателя создается впечатление некоего хаоса в понятиях, обозначениях, уравнениях и коэффициентах, который существует ныне в области системы внутренней дозиметрии, несмотря на все попытки ее регламентации МКРЗ и MIRД-комитетом<sup>58</sup>. На этот момент обратил внимание один из ведущих в данной области авторов – М. Стабин (M.G. Stabin, США) [36–40]. В лекции, названной характерно: «Демистификация расчета внутренней дозы» [36]<sup>59</sup>, автор отметил следующее (выделение в тексте – из оригинала):

*«Расчет внутренней дозы запугал многих будущих исследователей, поскольку он кажется включающим сотни мистифицирующих уравнений и символов. На деле же расчет внутренней дозы не слишком труден,*

<sup>57</sup> Fundamentally, the computation of absorbed dose in both the MIRД and the ICRP systems is similar, as each uses the concepts of absorbed fraction, specific absorbed fraction, source and target tissue regions, reference computational phantoms, and compartmental models describing biokinetic distributions of activity in the human body. These dosimetry schema differ more in notation than in substance’ [47].

<sup>58</sup> К тому же, если больше половины памфлетов MIRД находятся в Интернете с 1999 г. в свободном доступе, то большинство документов МКРЗ – нет.

<sup>59</sup> Судя по представленным в интернетовской лекции [36] ссылкам, материал – конца 1990-х гг.

Quantity or parameter	MIRD Pamphlet 21	MIRD Primer (1991) (4)	ICRP publications (7,8,18)	Units or special name
Source region (or tissue)	$r_s$	$r_h$	S	
Target region (or tissue)	$r_T$	$r_k$	T	
Absorbed dose rate to target region	$\dot{D}(r_T, t)$	$\dot{D}(r_k)$ or $\dot{D}_k$	$\dot{D}_{T,R}$	Gy s <sup>-1</sup>
Activity in source region	$A(r_s, t)$	$A_h(t)$	$q_s(t)$	Bq
Absorbed dose rate per unit activity	$S(r_T \leftarrow r_s, t)$	$S(r_k \leftarrow r_h)$	Not defined	Gy (Bq s) <sup>-1</sup>
Dose-integration period	$T_D$	Assumed to be $\infty$	$\tau$	s
Absorbed dose to target	$D(r_T, T_D)$	$\bar{D}(r_k)$ or $\bar{D}_k$	$D_{T,R}$	Gy
Administered activity	$A_0$	$A_0$	$q_0$	Bq
Fraction of administered activity in the source region	$a(r_s, t) = A(r_s, t)/A_0$	$f_h(t)$	Not defined	Unitless
Absorbed dose coefficient	$d(r_T, T_D)$	Not defined	$d_T(\tau)$	Gy Bq <sup>-1</sup>
Mean energy of the <sup>i</sup> th transition	$E_i$	$E_i$	$E_i$	J or MeV
Number of <sup>i</sup> th transitions per nuclear transformation	$Y_i$	$n_i$	$Y_i$	(Bq s) <sup>-1</sup>
Mean energy of the <sup>i</sup> th transition per nuclear transformation	$\Delta_i$	$\Delta_i$	$\Delta_i$	J (Bq s) <sup>-1</sup> or MeV (Bq s) <sup>-1</sup>
Absorbed fraction	$\phi(r_T \leftarrow r_s, E_i, t)$	$\phi(r_k \leftarrow r_h)$	$AF(T \leftarrow S, E_i)$	Unitless
Mass of target region	$M(r_T, t)$	$m_k$	$m_T$	kg
Specific absorbed fraction	$\Phi(r_T \leftarrow r_s, E_i, t)$	$\Phi(r_k \leftarrow r_h)$	$SAF(T \leftarrow S, E_i)$	kg <sup>-1</sup>
Time-integrated activity in source region*	$\bar{A}(r_s, T_D)$	$\bar{A}_h$	$U_S$	Bq s
Time-integrated activity coefficient†	$\bar{a}(r_s, T_D)$	$\tau$	Not defined	s
Equivalent dose to target	$H(r_T, T_D)$	Not defined	$H_T$	Sv
Radiation weighting factor	$w_R$	Not defined	$w_R$	Unitless
Absorbed dose to target by radiation type R	$D_R(r_T, T_D)$	Not defined	$D_{T,R}$	Gy
Radiation-weighted S	$S_w(r_T \leftarrow r_s, t)$	Not defined	$SEE(T \leftarrow S)$	Sv (Bq s) <sup>-1</sup>
Equivalent dose coefficient	$h(r_T, T_D)$	Not defined	$h_T(\tau)$	Sv Bq <sup>-1</sup>
Effective dose	E	Not defined	E	Sv

\*This quantity was termed *cumulated activity* in 1991 MIRD Primer.

†This quantity was termed *residence time* in 1991 MIRD Primer.

Рис. 2. Сравнение обозначений основных единиц и параметров для двух систем дозиметрии внутреннего облучения (MIRD-схема и система МКРЗ). Фрагмент таблицы из [47].

хотя и может иметься сложность из-за опасения некоторых проблем в связи с имеющимися терминами... Основные принципы базируются на **единственном** уравнении, которое необходимо знать; они не очень трудны, и, когда поняты, то проясняют уравнения из всех основных дозиметрических систем»<sup>60</sup>.

Что это за «основное уравнение», мы уже могли отчасти видеть выше в разделе 2, посвященном истории развития внутренней дозиметрии. Полезно также в данном плане обратиться к пособию 2013 г. по дозиметрическому сопровождению радионуклидной диагностики и терапии, авторами которого являются В.Ф. Степаненко с соавторами из Обнинска (издание МИФИ) [144]. В данном пособии обсуждается вопрос о том, что «если изучать различные документы этих двух систем [МКРЗ и MIRD], то окажется, что необходимо освоить десятки уравнений и терминов. Но в действительности обе они используют одни и те же базовые уравнения, обе системы обозначают различными терминами одни и те же величины и объединяют различные параметры, исходя из соображений легкости их использования. Тем не менее, обе системы абсолютно идентичны и приводят к одним и тем же результатам.

<sup>60</sup> 'Internal dose calculations have intimidated many would-be students, as the material often seems to involve hundreds of mystifying equations and symbols. In truth, internal dose calculations are not very difficult, although the complexity can be a little daunting in some problems due to the number of contributing terms... But the underlying principles of the ONE equation that needs to be learned in internal dosimetry are not very difficult, and, when understood, makes clear the equations from all of the major internal dosimetry systems published' [36].

И если это так, так почему бы нам не использовать одну систему вместо двух?»<sup>61</sup>

Вопрос, вероятно, риторический, поскольку далее в [144] следует приведение «основного уравнения для расчетов доз внутреннего облучения» в наиболее сложном, на наш взгляд, математически и физически общем и всеохватывающем виде<sup>62</sup>. В нем фигурирует накопленная эквивалентная доза, что сразу же дает ответ на поставленный авторами риторический вопрос. Получается так, что системой МКРЗ, имеющей дело со всеми видами излучения и, таким образом, с эквивалентной дозой, теоретически можно заменить MIRD-схему, созданную для оценки доз радиации только с низкой ЛПЭ, но, понятно, не наоборот.

Понять сущность всех членов «основного уравнения» из пособия Степаненко В.Ф. и др., 2013 [144] можно, по-видимому, только после ознакомления с таковым в наиболее простом, исходном виде. Далее мы и рассмотрим подробно появление, суть и модификации этого основного «классического» уравнения при расчете доз внутреннего облучения, в том числе дозу на ШЖ от облучения радиойодом. Сразу скажем, что опасения «будущих исследователей» М. Стабина совсем не кажутся лишними оснований, даже без учета формализма MIRD и МКРЗ.

<sup>61</sup> Стиль цитаты – из оригинала [144] на сайте Studopedia.

<sup>62</sup> Авторы [144], аналогично уверениям М. Stabin «будущих исследователей» в [36], также вопрошают с последующим своим положительным ответом: «Может возникнуть вопрос – ну и что же здесь простого? – ведь все это весьма сложно? Да, действительно, в уравнении, приведенном выше, много элементов и терминов, но общая концепция очень проста». На наш взгляд, общая концепция и реактивного двигателя тоже проста.

## 5. Основное уравнение классической системы дозиметрии внутреннего облучения

Подробные объяснения и сопутствующие выкладки в русскоязычной литературе нам встретились только в следующих источниках:

1) В переводе 1958 г. [15] названного уже не раз пособия по дозиметрии от 1956 г. под редакцией Дж. Хайна и Г. Браунелла (G.J. Hine, G.L. Brownell) [16], раздел «Дозиметрия изотопов, являющихся  $\beta$ -излучателями» [92].

2) В упомянутых выше пособиях МИФИ (В.А. Климанов с соавт.), где во вторых частях и имел место соответствующий материал (2012 г. [35], 2014 г. [46]).

В кратком виде аналогичные выкладки входят и во второе издание справочника по дозиметрии и радиационной гигиене А.А. Моисеева и В.И. Иванова (1974) [24]<sup>63</sup>. Следует упомянуть также пособие по физическим основам клинической дозиметрии (Кронгауз А.Н. и др., 1969) [27], в котором, по всей видимости заново, были воспроизведены исходные выкладки 1953–1956 гг. [15, 16, 77, 92, 129] (хотя ссылка на перевод 1958 г. [15] пособия по дозиметрии [16] и имеется). На попытку оригинального подхода указывает, помимо прочего, конечный вид основной формулы у А.Н. Кронгауза с соавт. [27]. Вследствие использования иных, необычных размерностей для временного параметра (секунды, а не сутки), а также большей дифференциации по коэффициентам, это уравнение приобретает совершенно «нестандартный» вид. Конечная формула такого вида нам более нигде не встретилась.

Иные отечественные источники подобного рода нам не известны (впрочем, столь же подробные и зарубежные тоже).

Наиболее исчерпывающим по логической последовательности изложения материала, на наш взгляд, является раздел в пособии по дозиметрии от 1956 г. [16], написанный R. Loevinger, J.G. Holt, J.G. Hine [92]. В этом разделе изложение сути основного уравнения для расчета доз от внутреннего облучения предваряется необходимыми поясняющими подразделами. Некоторый материал, как сказано, включен и в труды В.А. Климанова с соавт. [35, 46], но отдельные важные моменты в них рассмотрены не до, а после раздела об указанном основном уравнении. Понятно, что в подобном случае поясняющее значение материала несколько теряется.

Ниже мы попытаемся разбить изложенное в [15, 16, 35, 46, 92] на логически напрашивающиеся подразделы и представить материал наиболее понятно для неспециалиста, в возможно наилучшей последовательности и с максимальными объяснениями.

### 5.1. Радиоактивный распад нуклида в ткани происходит по экспоненциальному закону

<sup>63</sup> Но не в остальные три издания этого справочника. В первом, от 1964 г. [23], раздел по дозиметрии внутреннего облучения выглядит неполным, а в третьем и четвертом (1984 г. и 1990 г.) [25, 26], напротив, весьма сложным математически и отражающим, судя по всему, не классическую дозиметрию, но системы MIRD и/или МКРЗ. Ссылки на исходное пособие по дозиметрии под редакцией Дж. Хайна и Г. Браунелла [15, 16] в различных выпусках справочника А.А. Моисеева и В.И. Иванова начинаются только со второго издания.

На физическом уровне, число атомов ( $N$ ) и активность радионуклида в тканях ( $A$ ) уменьшаются со временем по экспоненциальному закону радиоактивного распада, имеющему вид [23–25, 35, 46]:

$$dN/dt = -\lambda N, \text{ где } N = N_0 \times \exp(-\lambda t); A = A_0 \times \exp(-\lambda t), (10)$$

где  $N_0$  и  $A_0$  – первоначальное количество атомов и активность радионуклида соответственно;  $\lambda$  – постоянная радиоактивного распада.

### 5.2. Эффективный период полувыведения изотопа в тканях. Зависимость также принимается за экспоненциальную

Для большинства радионуклидов и тканей процесс накопления радиоактивности происходит быстрее, чем процесс ее выведения, и поэтому основную часть дозы ткань получает во время фазы выведения. К примеру, для изотопов радиойода  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$  максимальное накопление в ЩЖ («захват» – ‘uptake’; подробнее см. ниже подраздел 5.8) занимает период порядка суток, что значительно меньше даже физического периода полураспада этих радионуклидов. Поэтому периодом накопления сравнительно с периодом выведения изотопов радиойода обычно пренебрегают [15, 16, 92].

Таким образом, дозу в ткани можно рассчитывать, принимая мгновенное накопление и последующее плавное снижение концентрации активности. Принимаем, что фаза выведения, по крайней мере приблизительно, является экспоненциальной [11, 15, 16, 92, 108–110]. Тогда при отсутствии физического распада выведение радиоактивности из ткани характеризуется биологическим периодом полувыведения ( $T_b$ ) [15, 16, 92]:

$$T_b = \ln 2 / \lambda_b, (11)$$

где  $\lambda_b$  определяет относительное снижение радиоактивности ткани в единицу времени, обусловленное только биологическими процессами. Как правило, активность одновременно поступает в ткань и покидает ее, поэтому  $\lambda_b$  представляет собой сложную функцию существующих скоростей передачи активности в различных тканях, участвующих в данном процессе [15, 16, 92].

В свою очередь, для процесса физического полураспада показатель  $\lambda_p$  есть доля радиоактивных атомов, распадающихся в единицу времени. В связи с этим, общая, или «эффективная» доля активности, покидающая ткань в единицу времени, должна представлять собой сумму  $\lambda_b$  и  $\lambda_p$ . Таким образом, эффективный период полувыведения  $T_{эфф}$ <sup>64</sup> равен [15, 16, 92]:

$$T_{эфф} = \ln 2 / (\lambda_b + \lambda_p), (12)$$

или же, пропуская промежуточные выкладки:

$$T_{эфф} = T_p \times T_b / (T_p + T_b), (13)$$

где  $T_p$  и  $T_b$  – физический период полураспада и биологический период полувыведения соответственно.

Эффективный период полувыведения для данного изотопа и данной ткани не может быть точно предсказан по многим причинам. Так, биологический период полувыведения варьирует в широких пределах в зависимости от ткани, химической природы изотопа и от количества неактивного носителя, которое получает организм во время или вскоре после введения радио-

<sup>64</sup> В других источниках встречается обозначение « $T_e$ » [67, 94] или просто « $T$ » [38–40, 48].

активного изотопа. Биологический период полувыведения может зависеть также от значения введенной активности, так как облучение при дозах определенной величины само по себе способно изменять скорость передачи активности тканями. Кроме того, биологический период полувыведения, как правило, связан сложным образом со скоростями передачи активности в тканях, которые, согласно [15, 16, 92], «являются не поддающимися учету функциями физического и психического состояния субъекта». Наконец, варьирование этого состояния могут иногда внезапно менять биологический период полувыведения в период фазы выведения [15, 16, 92].

### 5.3. Динамика изменения концентрации радионуклида в ткани со временем

С учетом уравнения (11) средняя концентрация радиоактивности в ткани снижается во времени согласно следующему экспоненциальному уравнению ( $\ln 2 = 0,693$ ) [15, 16, 24, 35, 46, 92]:

$$C(t) = C_0 \times e^{-0,693t/T_{\text{эфф}}} \text{ (мкКи/г)}, \quad (14)$$

где  $C_0$  – средняя концентрация активности в момент времени  $t = 0$  (концентрация активности – это количество активности на единицу массы ткани; мкКи/г).

(Данное уравнение, описывающее концентрационную зависимость для инкорпорированных радионуклидов, мы встречаем в статьях L.D. Marinelli по крайней мере с 1949 г. [48].)

Применение эффективного периода полувыведения предполагает постоянство биологического периода полувыведения в течение времени наблюдения. Только в этом случае эффективный период полувыведения характеризует фактическое снижение активности в ткани и представляет собой период полужизни, наблюдаемый непосредственно *in vivo*. Уравнение (14) предполагает, как сказано выше, что первоначальный период накопления незначительно влияет на дозу в ткани, и что биологическое выведение может быть представлено единственным экспоненциальным выражением [15, 16, 92].

Из уравнения (13) следует, что, когда концентрация радиоактивности в ткани снижается как за счет физического распада, так и в результате биологических процессов, то эффективный период полувыведения не может быть больше, чем физический период полураспада или биологический период полувыведения. Если один из них больше другого, то  $T_{\text{эфф}}$  приближается к меньшему, как к своему верхнему пределу. При физических или биологических экспериментах *in vitro*  $T_{\text{эфф}} = T_p$  [15, 16, 92].

### 5.4. Расчет мощности дозы $\beta$ -излучения

Согласно [11, 15, 16, 48, 92, 108–110], предполагается, что изотоп равномерно распределен в ткани одинакового состава (то есть как количество активности на единицу массы, так и химическая структура ткани унифицируется). Пробег  $\beta$ -частиц принимается малым по сравнению с размерами ткани, в которой находится радионуклид.

Для расчета мощности дозы в ткани необходимо знать [15, 16, 92]:

- Концентрацию активности изотопа в этой ткани.
- Среднюю энергию  $\beta$ -частиц.  $\beta$ -излучение обладает непрерывным спектром, поэтому энергия  $\beta$ -частицы

может находиться в диапазоне от нуля до некоторой максимальной энергии, являющейся характеристикой конкретного радионуклида. Средняя энергия  $\beta$ -излучения на распад ( $E_\beta$ , МэВ) составляет приблизительно одну треть от максимальной энергии.

Мощность дозы определяется как энергия, поглощенная в 1 г ткани в единицу времени. Единицей поглощенной энергии во всех известных нам пособиях по дозиметрии внутреннего облучения, начиная от 1956 г. [15, 16, 92] и заканчивая 2012 г. и 2014 г. [35, 46], включая работы M. Stabin [36, 38–40], назван рад (100 эрг/г), хотя эта размерность давно не используется и заменена на грей и его производные [137]<sup>65</sup>. Поэтому ниже мы также вынуждены использовать рады, а не производные грея, чтобы не вносить путаницу.

Если указанные в начале данного подраздела условия выполняются, то, согласно [15], «энергия  $\beta$ -частиц, поглощенная 1 г внутри ткани, равна энергии  $\beta$ -излучения, испускаемого 1 г ткани»<sup>66</sup>.

Концентрация активности  $C$  (мкКи/г) соответствует  $3,7 \times 10^4 \times C$  (распад/сек $\times$ г). Средняя энергия  $\beta$ -излучения на распад равна  $E_\beta$  (МэВ), или  $1,60 \times 10^{-6} \times E_\beta$  (эрг). Так как  $10^{-2}$  рад соответствует эрг/г, то мощность дозы от  $\beta$ -излучения в ткани ( $R_\beta$ ) равна [15, 16, 92]:

$$R_\beta = 3,7 \times 10^4 \times C \times 1,60 \times 10^{-6} \times E_\beta \times 10^{-2} = 5,92 \times 10^{-4} \times E_\beta \times C \text{ (рад/с)}. \quad (15)$$

Согласно [15, 16, 92], это – основное уравнение для вычисления *мощности дозы* от  $\beta$ -излучения, и другие соответствующие уравнения являются только его производными. В [15, 16, 92] представлен ряд из них (в зависимости от периода времени, для которого определяется мощность дозы). Нам представляется уместным привести из [15, 16, 92] только одно производное уравнение для показателя за сутки, как наиболее часто встречающееся и характерное в плане величины фактора (коэффициента) конверсии (определение см. выше в подразделе 2.4):

$$R_\beta = 51,2 \times E_\beta \times C \text{ (рад/сут)}. \quad (16)$$

Для  $^{131}\text{I}$  величина  $E_\beta = 0,192$  МэВ [35].

Конверсионные факторы для уравнения (15) в различных источниках могут варьировать в зависимости не только от периода времени, но и от единиц измерения поглощенной дозы – в первый период могли использоваться, как указывалось в подразделе 2.4, не рады, а рентген-эквиваленты [48, 108–110]) или физические рентген-эквиваленты (фэры/рэфы) [15, 16, 77, 99–103]<sup>67</sup>.

Ниже из соответствующего материала будет видна неоднородность конверсионных коэффициентов (факторов) при определении дозы на ШЖ от  $^{131}\text{I}$  в работах различных авторов, выполненных в различные периоды (то есть для разных дозовых единиц). То же

<sup>65</sup> Из сравнительного материала, представленного в соответствующей публикации MIRD (см. выше рис. 2), видно, что для систем MIRD и МКРЗ единицы для дозы и для мощности дозы также либо неопределенные, либо некие специфические интегративные.

<sup>66</sup> Согласно [15, 16, 92], тормозное излучение  $\beta$ -частиц составляет менее 1 %, и потому его вкладом пренебрегают.

<sup>67</sup> Уместно напомнить, что формула (16) до начала 1950-х гг. могла называться уравнением Эванса от 1947 г., причем поглощенная доза выражалась в фэрах [122] (см. выше формулу (6) в подразделе 2.4).

наблюдается и при использовании в качестве объектов различных видов животных (ср., к примеру, показатели в работах [58, 59, 61, 62, 64]; есть и другие такие примеры). Это напоминает рассмотренную выше ситуацию с разными объединяющими коэффициентами в системах MIRD и МКРЗ (см. выше рис. 2).

**5.5. Расчет величины полной дозы от β-излучения при пренебрежении начальным периодом накопления**

Как отмечалось выше в подразделе 5.2, это как раз ситуация с накоплением изотопов радиойода. Важной особенностью поглощения/накопления данных радионуклидов является то, что радиационное воздействие подчиняется следующему узкому условию: изотоп, хотя и распределен в ткани неравномерно, находится только внутри некоего фиксированного объема (ЩЖ), причем величина энергии, уходящей из этого объема, пренебрежимо мала [15, 16, 92]. Закономерности изменения мощности дозы на ЩЖ для изотопов радиойода вполне подчиняются уравнению (15) [15, 16, 92].

Заметим, однако, что в формулах (15) и (16) не было учтено варьирование мощности дозы в зависимости от выведения и распада изотопа, то есть от его  $T_{эфф}$  (см. выше подраздел 5.2). На деле же при распределении изотопа в ткани его средняя концентрация изменяется во времени (как уже отмечалось, она может возрастать или уменьшаться вследствие радиоактивного распада, биологических и даже психических процессов) [15, 16, 92].

Так как мощность дозы пропорциональна средней концентрации активности, то полная доза от β-излучения определяется при интегрировании концентрации активности по интервалу времени, в течение которого облучается ткань. Полная доза от β-излучения в некотором объеме ткани (в нашем случае – ЩЖ в условиях полного распада и/или выведения радиойода) получается интегрированием приведенного выше уравнения (15) [15, 16, 92]:

$$D_{\beta}(t) = \int_0^t R_{\beta}(t) dt = 5,92 \times 10^{-4} \times E_{\beta} \times \int_0^t C(t) dt, \quad (17)$$

где  $E_{\beta}$  – в МэВ,  $t$  – в секундах, а  $C$  – в мкКи/г.

В [15, 16, 92] подчеркивается, что при вычислении дозы от β-излучения в течение времени  $t$  на основе уравнения (16) не обязательно, чтобы изотоп имел фиксированное распределение внутри ткани. Уравнение (14) применимо для тех же условий, для которых действительно уравнение (15). Если даже радиоактивный изотоп перемещается внутри ткани, то расчет дозы правилен при условии, что распределение соответствует положениям, сформулированным в начале данного подраздела.

Изотопы радиойода удовлетворяют сказанному.

**5.6. Конечное уравнение для поглощенной дозы β-излучения на конкретный момент времени**

Из уравнения (17) следует, что необходимо интегрирование по концентрации радиоактивности от 0 до интересующего момента  $t$ . Динамика изменения концентрации радионуклида в ткани со временем была рассмотрена в разделе 5.3 и она подчиняется формуле (14), то есть  $C(t) = C_0 \times e^{-0,693t/T_{эфф}}$ ; мкКи/г. Подстановка ее в формулу (17) с последующим интегрированием дает поглощенную дозу β-излучения как функцию времени [15, 16, 92]:

$$D_{\beta}(t) = 8,54 \cdot 10^{-4} \times E_{\beta} \times C_0 \times T_{эфф} \times (1 - e^{-0,693t/T_{эфф}}) \quad (\text{рад}), \quad (18)$$

где  $T_{эфф}$  выражено в секундах.

Понятно, что секунды в данном случае, при вычислении дозы от β-источников, не являются репрезентативными единицами, и потому основное уравнение для поглощенной дозы предусматривает период в сутках и имеет следующий вид для момента времени  $t$  [15, 16, 92]:

$$D_{\beta}(t) = 73,8 \times E_{\beta} \times C_0 \times T_{эфф} \times (1 - e^{-0,693t/T_{эфф}}) \quad (\text{рад}). \quad (19)$$

На всякий случай можно напомнить суть параметров уравнения:

- $E_{\beta}$  – средняя энергия в единицах МэВ, выделяемая на один распад радионуклида (для  $^{131}\text{I}$  равна 0,192 МэВ [35]);
- $C_0$  – средняя первоначальная концентрация радиоактивности; мкКи/г.
- 0,693 = ln2 (поскольку имеет место период *полувыведения и/или полураспада*);
- $T_{эфф}$  – эффективный период *полувыведения* (полужизни), который учитывает *полураспад изотопа и биологические период его полувыведения, сут.*

С «сакральным» значением конверсионного фактора 73,8 мы уже встречались выше в разделе по истории становления классической системы дозиметрии (подраздел 2.4; формула (8)). Вспомним, что первоначальное его значение, выведенное L.D. Marinelli с соавт. в 1948 г. [108–110], когда в качестве единиц поглощенной дозы использовались рентген-эквиваленты или же фэры, составляло 88, и, вероятно, именно оно было результатом в том числе интегрирования функции из уравнения (17) в тех размерностях величин, которые использовались в 1940-е гг.

Как бы там ни было, величина 73,8 донныне входит в основную формулу классической дозиметрии внутреннего облучения, представленную в относительно современных зарубежных источниках [38–40, 67]. В отечественных пособиях ее можно найти во втором издании справочника по дозиметрии и радиационной гигиене А.А. Моисеева и В.И. Иванова (1974) [24] (но не в трех других изданиях [23, 25, 26]) и в пособиях МИФИ 2012 г. [35] и 2014 г. [46]. Некоторая «нестандартная» вариация формулы (18) имеет место, как уже упоминалось, в публикации Кронгауза А.Н. и др., 1969 [27], но унификация размерностей и объединение коэффициентов делают ее полностью идентичной основному уравнению.

Из формулы (19) можно вывести физическую постоянную, представляющую собой максимально возможную дозу от β-частиц, которую создает 1 мкКи данного изотопа, распавшегося в 1 г ткани, где он, теоретически, оказался *навсегда фиксированным*, то есть при отсутствии биологического выведения (концентрация активности  $C_0 = 1$ ). В таком случае эффективный период полувыведения должен равняться физическому ( $T_{эфф} = T_p$ ) и допускается полный распад ( $t \rightarrow \infty$ ). Для обозначения общей поглощенной дозы от β-частиц изотопа, фиксированного в ткани, используется символ  $K_{\beta}$  [15, 16, 92].

Формула для  $K_{\beta}$  получается из уравнения (19):

$$K_{\beta} = 73,8 \times E_{\beta} \times T_p \quad (\text{г-рад/мкКи «распавшиеся»}) \quad (20)$$

Размерность г-рад (100 эрг) представляет собой используемую в лучевой терапии единицу интегральной поглощенной дозы, то есть энергии, суммарно поглощенной объемом всего объекта (при локальном облучении) [103].

### 5.7. Конечное основное уравнение расчета полной поглощенной дозы от $\beta$ -излучения

Понятно, что для медицинских воздействий и радиационной безопасности интерес представляет все же не промежуточная (на момент времени  $t$  от начала поступления), а полная доза от инкорпорированного в ткань изотопа. Соответствующий расчет приводит к конечной основной формуле дозы от  $\beta$ -излучения «для времени облучения больше эффективного периода полувыведения» [15, 16, 92] (под это требование, как сказано выше, полностью подходят изотопы радиойода). Это означает, что интересующая доза от  $\beta$ -частиц является общей суммарной дозой, создаваемой за время, значительно превышающее эффективный период полувыведения. Математически данный момент сводится к тому, что член  $e^{-0,693t/T_{\text{эфф}}}$  в уравнениях (18) и (19) предыдущего подраздела становится пренебрежимо малым. Тогда эти формулы упрощаются и главная из них (18) приобретает следующий вид:

$$D_{\beta}(\infty) = 73,8 \times E_{\beta} \times C_0 \times T_{\text{эфф}}, \quad (21)$$

где доза выражена в раддах,  $C_0$  – в единицах мкКи/г,  $T_{\text{эфф}}$  – в сутках.

Это – уже рассмотренное выше в разделе по истории внутренней дозиметрии *конечное основное уравнение*, которое приводится, начиная с 1950-х гг. [15, 16, 92] и до настоящего времени, в большинстве пособий и фундаментальных руководств [24, 35, 38–40, 46, 67]. Судя по словам М. Stabin [36], а также документу MIRД [47] и заключениям в отечественных пособиях [35, 46, 144], модификации и различные улучшенные модели одного и того же основного уравнения лежат в основе и системы MIRД, и МКРЗ (см. также выше цитаты и иной материал в разделах 3 и 4).

Применительно к интересующему нас  $^{131}\text{I}$  значения для конкретных параметров уравнения (21) следующие<sup>68</sup>:

$T_p$  – 8,0 сут согласно пособию по дозиметрии от 1956 г. [15, 16, 92] и пособию МИФИ от 2012 г. [34]; 8,14 сут по монографии 1959 г. [20]; 8,04 – по данным национального российского руководства по эндокринологии от 2013 г. [145]; и 8,021 сут – по специальной информационной базе от 2003 г. (NUBASE), включающей параметры ядерного распада радионуклидов [146]. Таким образом, даже тут имеются разночтения, в том числе для материалов последних лет.

$T_b$  – 50 сут для здоровых людей и 20–35 сут, согласно пособию 1956 г., при гипертиреозе [15, 16, 92]. В документах МКРЗ-30 от 1979 г. [140] и МКРЗ-56 от 1989 г. [147] приведены показатели в 80 сут для взрослых и 11 сут для детей. Значение может, как сказано в подразделе 5.2, зависеть от ряда клинических, физических и даже психических параметров. Соответственно, при эутиреоидном состоянии  $T_{\text{эфф}}$  – 6,9 сут, при гипертире-

озе – 5,5–6,5 сут [15, 16, 92]<sup>69</sup>. Относительно гипотиреоидного состояния ЩЖ данных много меньше (точнее, найти не удалось); можно порекомендовать сравнительное исследование  $T_{\text{эфф}}$  для всех трех статусов ЩЖ от 2012 г. [91], но объектами в нем являлись люди с токсическими узлами в этом органе, что накладывает свои особенности на конечные показатели.

Хронологический показатель накопления йода в ЩЖ у здоровых людей составляет 5 ч (при гипертиреозе – 1,5 ч [15, 16, 92])<sup>70</sup>.

Следует отметить, что в пособиях МИФИ [35, 46] в приведенной *окончательной* формуле (21) параметр  $T_{\text{эфф}}$  обозначен как « $T_{1/2}$ » и назван буквально «периодом полураспада радионуклида в днях», что, возможно, неудачный перевод смысла из работ М. Stabin [38–40]. Либо – заимствование неточного перевода в одном месте пособия 1956 г. по дозиметрии [15, 16]. В русском переводе там [15] сначала, на с. 676, символ  $T_{\text{эфф}}$  обозначен как «эффективный период полувыведения», что и соответствует придаваемому смыслу. Однако затем, на с. 681 [15], где как раз и приведена одна из конечных формул (здесь – формула (19)), мы видим уже для  $T_{\text{эфф}}$  – «эффективный период полураспада в днях», что придаваемому смыслу, по всей видимости, не соответствует.

Чья это ошибка, переводчиков 1958 г. [15], или же самих авторов [92] главы в фундаментальном англоязычном руководстве 1956 г. [16], теперь уже не узнать. Но весьма похоже, что ошибка перекечала затем в объемные пособия МИФИ от 2012 г. и 2014 г. [35, 46] и отчасти исказила там смысл главной формулы внутренней дозиметрии<sup>71</sup>. Ведь теперь в данных пособиях вместо параметра  $D_{\beta}$  используется упоминавшийся выше в конце предыдущего подраздела параметр  $K_{\beta}$ , который не позволяет учесть биологическое выведение изотопа. По крайней мере, для радиойода названная ситуация никак не представляется оправданной [15, 16, 92]<sup>72</sup>.

Подобные факты продолжают формировать у стороннего человека впечатление странной запутанности разного рода в области дозиметрии внутреннего облучения.

<sup>69</sup> Для животных метаболизм йода и соответствующие параметры могут отличаться. К примеру, для крыс значение может варьировать от 1,4 до 2,8 сут в зависимости от метода определения и величины введенной активности  $^{131}\text{I}$  [69]. Для взрослых морских свинок показатель составляет 6 сут [64], для собак – 5,1 сут [59], для овец – 4–7 сут в зависимости от возраста [58].

<sup>70</sup> Мы не ставили себе целью приводить наиболее точные и последние данные подобного рода, которые можно найти в более современных источниках. Задачей было только представить порядок величин.

<sup>71</sup> Причем в пособии МИФИ от 2012 г. [35] символ  $T_e$  включен в список сокращений и обозначен там правильно. Но в тексте отсутствует.

<sup>72</sup> В пособии МИФИ от 2012 г. [35] встречаются и иные ошибки. К примеру, сразу две в такой фразе: «Для оценки выхода отдаленных последствий в области малых доз (менее 0,5–0,7 Гр), которые экспериментально пока не обнаружены, МКРЗ приняла допущение...» (с. 201). Согласно документам НКДАР [9, 148], МКРЗ [136], BEIR [149] и др. организаций за последнее десятилетие (подробнее см. обзоры [150–152]), диапазон малых доз для редкоизионизирующего излучения простирается от 0,01 до 0,1 Гр, а не до «0,5–0,7 Гр» (для плотноизионизирующего излучения концепция не столь разработана [150, 151]). Учащение же раков и лейкозов доказано минимум начиная с 0,3–0,5 Гр, и, в некоторых случаях, даже при меньших дозах [9, 148–152].

<sup>68</sup> Вспомним, что согласно формуле (13) из подраздела 5.2 выше,  $T_{\text{эфф}} = T_p \times T_b / (T_p + T_b)$ , где  $T_p$  и  $T_b$  соответственно физический период полураспада и биологический период полувыведения.

### 5.8. Включение в основное уравнение расчета дозы на ЩЖ от радиойода параметра захвата (uptake) йода

Основные, классические уравнения (19) и (21) из предыдущих подразделов содержат параметр  $C_0$  – среднюю первоначальную концентрацию радиоактивности, в мкКи/г ткани. Очевидно, что для таких  $\beta$ -излучателей, как изотопы радиойода, имеется в виду концентрация в ЩЖ, поскольку, как уже отмечалось в подразделе 5.5, основное накопление йода происходит именно в этом органе [15, 16, 92]. Согласно [36], при инкорпорировании в организм человека  $^{131}\text{I}$  100 % изотопа быстро поступает в кровеносное русло. Затем порядка 30 % включается в ЩЖ и остается там с периодом биологического полувыведения, равным 120 сут. Остальные 70 % радиойода равномерно распределяются по телу и быстро элиминируются из организма (период биологического полувыведения очень мал – 0,25 сут). Таким образом, практически единственным органом-мишенью на период распада радионуклида остается ЩЖ.

Однако информации о том, что «порядка 30 % введенного  $^{131}\text{I}$  включаются в ЩЖ», которая также принимается как орган некоего среднего размера (объема и массы), и нормального, эутиреоидного, метаболизма, недостаточно для практических целей ни в случае диагностики/терапии в клинике, ни в случае экспериментов на животных. Для оценки дозы на ЩЖ, либо для расчета величины активности, которую надо ввести в организм для получения необходимой терапевтической дозы на ЩЖ, надо как можно точнее знать, сколько радионуклида включилось в этот орган у конкретного индивидуума (или у того или иного вида животных, их конкретной линии и даже при конкретных условиях эксперимента).

Для учета указанной вариативности вводится понятие показателя uptake [36, 40, 48, 114, 125–128, 153], что, судя по всему, в большинстве русскоязычных профильных источников переводится как «захват» (йода ЩЖ) (к примеру, [145, 154, 155]<sup>73</sup>), хотя в одной российской работе от 2010 г. и встретилось «поглощение йода» [156].

Изучение физиологии ЩЖ с помощью введения радиойода животным и людям начали проводить уже в конце 1930-х – начале 1940-х гг. (многие исследования S. Hertz с соавт., 1938–1942 [157–159] и J.G. Hamilton с соавт., 1938–1943 г.г., к примеру [160, 161]). В результате возникла идея, что захват радиойода может служить диагностическим индикатором функций ЩЖ. Согласно обзору E. Quimby, 1951 [128], наиболее ранняя попытка разработки соответствующего теста была предпринята S. Hertz и A. Roberts в 1942 г. [159], однако в годы Второй мировой войны эти подходы не получили развития [128].

Термина 'uptake' нет в пионерском исследовании 1938 г. S. Hertz с соавт. [157], но есть в работе S. Hertz, A. Roberts от 1946 г. [115]. В принципе, мы встречаем это понятие в публикациях по крайней мере с начала 1940-х гг. [159, 161] (в названиях статей из PubMed – с 1946 г. [162]).

<sup>73</sup> Включая национальное российское руководство по эндокринологии от 2009 г. [145].

Как указывает Edith Quimby в своем обзоре 1951 г. [128], «первой систематической попыткой создания работающего клинического теста является, вероятно, работа E.H. Quimby и D.J. McCune, 1947 [125] по исследованию [ЩЖ] у детей»<sup>74</sup>.

Согласно [80], исходно захват радиойода ЩЖ после перорального введения определяли в клинике с помощью детекторов излучения, которые в ранние периоды не отличались чувствительностью. В 1948 г. B.N. Skanse (Швеция) предложил определять захват радиойода путем анализа суточной экскреции его с мочой [163]. Метод продержался до внедрения более чувствительного NaI(Tl) сцинтилляционного детектора излучения [80].

Поскольку E.H. Quimby стояла у истоков *реального* внедрения радиойодного теста исследования ЩЖ в клинику [128], то введение в основную формулу классической дозиметрии внутреннего облучения параметра захвата было осуществлено, скорее всего, именно ею, и, вероятно, в самом конце 1940-х гг. В исходной формуле, предложенной сначала в 1948 г. в публикациях трех авторов (L.D. Marinelli, E.H. Quimby, G.J. Hine) [108–110], а затем доработанной в 1953–1956 гг. R. Loevinger [15, 16, 92, 129] (см. подразделы 2.4, 5.6 и 5.7), показателя 'uptake' мы не находим. Но, применительно к введению радиойода, он включен в формулу уже в рассмотренной выше (подраздел 2.4; рис. 1) «независимой» статье Hertz S., Roberts A., 1946 [115], а также, в соавторстве с E.H. Quimby, в работах Werner S.C. et al., 1948; 1949 [164, 165]<sup>75</sup> и в обзоре 1949 г. M.H. Soley, N. Foreman [114]. Причем в последнем источнике метод связывают с тремя работами: исходной L.D. Marinelli, 1942 [11], тезисами E. Quimbi, 1948 [153] и публикацией трех авторов от 1948 г. [110].

Представляется уместным привести одно из первых *полных* уравнений<sup>76</sup> этого рода для инокуляции радиойода, учитывающее параметр захвата, из работ 1948 г. [164, 165]<sup>77</sup>:

$$D = [160 \times A \times U \times (T_b)] / 8 \times W, \quad (22)$$

где  $D$  – доза в рентген-эквивалентах (см. выше подраздел 2.4);  $A$  – введенная активность, мкКи;  $U$  – захват ЩЖ, %;  $T_b$  – биологический период полувыведения (см. выше подраздел 5.2);  $W$  – масса ЩЖ, г; «8» – физический период полураспада  $^{131}\text{I}$ , сут.

(Отдельно в [164, 165] рассматривается суть коэффициента конверсии, равного 160. Со ссылкой на основную публикацию L.D. Marinelli с соавт. от 1948 г. [110] указано, что фактор 160 является числом рентген-эквивалентов, получаемых тканью от полного рас-

<sup>74</sup> 'The first systematic attempt to develop a useful clinical test appears to have been the work of Quimby and McCune [125] with children' [128].

<sup>75</sup> Исследования [164, 165] опубликованы позднее, чем статья Л.Д. Маринелли с соавторами от 1948 г. [110], на которую там ссылаются, хотя и не в контексте формулы.

<sup>76</sup> Более ранний и неполный вариант [115] приведен выше на рис. 1.

<sup>77</sup> Символы введены нами; в оригиналах [164, 165] все написано словами. Перестановка членов уравнения в более привычную форму также наша.

пада активности в 1 мкКи  $^{131}\text{I}$ , которая накопилась в 1 г ЩЖ<sup>78</sup>.)

В монографии А.А. Атабека от 1959 г. [20] для расчета активности  $^{131}\text{I}$ , необходимой для создания желаемой терапевтической дозы на ЩЖ, названа «формула Квимби», учитывающая параметр захвата со ссылкой на те же ее тезисы 1948 г. [153]<sup>79</sup>. При этом автор 1959 г. отделял «формулу Квимби» от классической «формулы Маринелли–Квимби–Хайна» [110], которую, однако, представлял в виде, предложенным одним L.D. Marinelli (уравнение (2) в подразделе 2.4 выше).

Таким образом, по ряду косвенных свидетельств можно сделать вывод, что формула Квимби – это формула Маринелли (или Маринелли–Квимби–Хайна, или таковая с доработкой Левинджера), в которую добавлен параметр захвата. Причем, по ряду иных косвенных свидетельств [20, 156, 166], модификация Квимби основной формулы связана также с инверсией последней – расчетом не поглощенной дозы на ЩЖ, а активности, которую необходимо ввести в организм для создания желаемой терапевтической дозы на этот орган.

Итак, наиболее вероятный вклад Е.Н. Quimby в основную формулу дозиметрии внутреннего облучения, конкретно  $\beta$ -частицами радиойода, состоит в следующем<sup>80</sup>:

- а) Введение параметра захвата ЩЖ активности.
- б) Инверсия формулы для целей радионуклидной терапии: искомой становится не доза, поглощенная ЩЖ, а активность радионуклида, которую надо ввести больному для создания желаемой дозы.

Показатель захвата выражается в % от введенной в организм активности радиойода. Априори очевидно, что он зависит от многих параметров:

- Объемы и массы ЩЖ [20, 80].
- Ее состояния (эутиреоидное, гипо- или гипертиреоидное) [15, 16, 20, 92, 125, 158].
- Уровня неактивного йода в диете (при низком значении которого захват радиойода ЩЖ может быть чрезвычайно высок) [61, 167, 168].
- Состояния физиологической системы экскреции йода и т.п. [15, 16, 20, 36, 40, 48, 92].
- Возраста [56, 61, 167, 169].
- Суточных и сезонных ритмов [61, 167].
- Стадии беременности и развития плода [61, 167, 170].
- Моменты времени после введения, когда проводят определение захвата [78, 156].

<sup>78</sup> ‘Theoretical considerations show that if a relatively small organ has a uniform concentration of one microcurie of  $^{131}\text{I}$  per gram, and the isotope remains there for total decay, the tissue will receive a radiation dose of about 160 equivalent roentgens’ [164].

<sup>79</sup> Скорее всего, А.А. Атабек в 1959 г. [20] использовал обзор Soley M.H., Foreman N., 1949 г. [114], где и была приведена ссылка на тезисы Е.Н. Quimby от 1948 г. [153].

<sup>80</sup> Это, опять же, наши изыскания и выводы; найти точные, однозначные данные нигде не удалось. Если они сами собой разумеются, скажем, для специалистов по радиойодной терапии (что вряд ли, судя по эклектике имен и уравнений во многих головах; рассмотрено ниже), то все же должны были бы попасться хоть в каком-то из источников прежних или нынешних лет. В доступном объеме (610 с.) пособия по дозиметрии в ядерной медицине от 2010 г. [81] вклад Е.Н. Quimby не освещен вообще, как, судя по всему, и R. Loevinger. Нет сведений про конкретику модификации Е.Н. Quimby основного уравнения и в детальном историческом обзоре по внутренней дозиметрии [77].

- Уровня введенной активности радиойода [20, 171].

Возможно, есть еще и другие, не названные нами факторы, влияющие на показатель захвата.

В целом, в клинике [20, 80, 156] и в эксперименте [59, 61, 83, 167] для расчета используют показатель, как правило, 24-х-часового захвата, хотя этот период может сильно варьировать при различных условиях (2–48 ч и даже более) [80, 156].

## 6. Модификации основного уравнения классической дозиметрии для воздействия $^{131}\text{I}$ , «формулы Левинджера», так называемая «формула Хайна–Браунелла» и другие производные

### 6.1. Исходный материал

В пособии по дозиметрии от 1956 г. [15, 16] в разделе, посвященной оценке доз от инкорпорированных радионуклидов (глава 17 перевода [15]), R. Loevinger, J.G. Holt и J.G. Hine [92] провели в том числе оценку дозы на ЩЖ от  $^{131}\text{I}$ , которая привела к появлению фигурирующих до настоящего времени модификаций основного уравнения. Документальный материал – выдержка из [15] – представлен на рис. 3 (ниже будет видна необходимость этого).

Можно видеть, что, объединив в основном уравнении (21) (см. подраздел 5.7; в материале на рис. 3 это уравнение № 17; слева) «сакральный» фактор конверсии 73,8 с конкретной величиной средней энергии  $\beta$ -излучения  $^{131}\text{I}$  на распад ( $E_{\beta}$ ), которая в [15, 16, 92] названа составляющей 0,187 МэВ<sup>81</sup>, авторы [92] получили объединяющий коэффициент 13,8 и заменили после ряда выкладок (см. на рис. 3 слева) первоначальную концентрацию активности на введенную в организм общую активность радиойода с учетом ее захвата ЩЖ ( $U \times A$ , % мкКи). В результате было выведено уравнение для средней дозы  $\beta$ -излучения  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ следующего вида (на рис. 3 уравнение № 104 слева):

$$D_{\beta} = (13,8 \times U \times A \times T_{\text{эфф}}) / M, \quad (23)$$

где  $D_{\beta}$  – доза от  $\beta$ -излучения, рад;  $U$  – захват (uptake) активности радиойода ЩЖ, %;  $A$  – введенная в организм активность изотопа, мкКи;  $T_{\text{эфф}}$  – эффективный период полувыведения радиойода, сут;  $M$  – масса ЩЖ, г.

Затем в [15, 16, 92] провели аналогичные выкладки для оценки дозы на ЩЖ уже от  $\gamma$ -излучения  $^{131}\text{I}$ , на основе сферической модели ЩЖ (две доли – две сферы с радиусом  $R$ ; см. на рис. 3; слева вверху). Было получено уравнение, имеющее следующий вид (на рис. 3 формула № 106а; справа):

$$D_{\gamma} = (0,71 \times R \times U \times A \times T_{\text{эфф}}) / M, \quad (24)$$

где  $D_{\gamma}$  представляет собой среднюю дозу от  $\gamma$ -излучения радиойода (в рентгенах, судя по первоисточнику [15] – см. на рис. 3), а  $R$  – радиус в см (эта единица измерения – судя по контексту в [15, 16, 92]).

После этого путем суммации уравнений (23) и (24) (формулы №№ 104 и 106а в исходном материале на рис. 3) была получена некая промежуточная формула для вычисления суммарной средней дозы на ЩЖ от  $\beta + \gamma$ -излучения  $^{131}\text{I}$ . Коэффициент 13,8 из уравнения

<sup>81</sup> По более поздним данным – 0,192 МэВ [35].

(23) был, судя по всему, округлен до 14, а рентгены для дозы от  $\gamma$ -излучения были, по-видимому, переведены в рады. Коэффициент 14 вынесли за скобки, после чего названная формула приобрела такой вид (уравнение 107 на рис. 3; справа):

$$D_{\beta,\gamma} = [(1+0,052 \times R) \times 14 \times U \times A \times T_{\text{эфф}}] / M. \quad (25)$$

Данная формула, как мы увидим ниже, должна, вероятно, называться «второй основной формулой расчета дозы внутреннего облучения», но – уже только для воздействия  $^{131}\text{I}$ .

Однако в уравнении (25) произведение  $0,052 \times 14$  равно 0,728, что отличается от исходного коэффициента в формуле (24) для  $D_{\gamma}$ , который равен 0,71. Если взять коэффициент пересчета представленных в формуле (24) рентгенов в рады, который приведен в самом пособии по дозиметрии от 1956 г. [15, 16] (где  $1 \text{ R} = 0,93 \text{ рад}$  для фотонов при воздействии на мягкую ткань), то выйдет 0,678, а не 0,71. Это, конечно, мелочь, но хотелось бы узнать, откуда в [15, 92] взялось значение именно в 0,052. Скорее всего, дело в каком-то специфическом переводе дозы  $\gamma$ -излучения из единиц в рентгенах в единицы рад.

Далее авторы 1956 г. [15, 16, 92] упростили формулу (25) для суммарной дозы, приняв, что для  $^{131}\text{I}$  вклад  $\gamma$ -излучения (член уравнения  $0,052 \times R \times 14$ ) составляет 10 % от вклада  $\beta$ -излучения, и получили следующее уравнение (№ 108а в материале на рис. 3; справа):

$$D = (15 \times U \times A \times T_{\text{эфф}}) / M, \quad (26)$$

где, опять напомним, поглощенная доза выражена в радах, а активность – в мКи.

Коэффициент величиной 15 получился, возможно, когда значение 14 увеличили на 10 %. На самом деле должно было получиться 15,4, но, вновь, десятые доли были, вероятно, округлены.

Если выразить уравнение в современных размерностях (доза в Гр и активность в МБк;  $1 \text{ МБк} = 27 \text{ мКи}$ ), то будем иметь следующее:

$$D = (55,5 \times U \times A \times T_{\text{эфф}}) / M. \quad (27)$$

### 6.2. «Формулы Левинджера» и другие модификации уравнения (26)

Формула (26) для суммарной средней дозы на ЩЖ от двух видов излучения  $^{131}\text{I}$  стала использоваться достаточно широко. В работе Saenger E.L. et al., 1963 [82] она называется «формулой Левинджера с соавт.» со ссылкой на рассмотренное пособие по дозиметрии от 1956 г. [15, 16], в котором, как сказано, R. Loevinger, J.G. Holt и J.G. Nine провели рассмотренные в предыдущем подразделе базовые выкладки [92]. Для воспроизведенного в [82] уравнения (26) параметр  $U$  означает понятие «фракционированный захват» (fractional uptake)<sup>82</sup> радиойода, в %. Согласно [86], фракционированный захват вычисляется как  $U = A_m / A_0$ , где  $A_0$  – первоначальная активность, введенная пациенту, а  $A_m$  – максимальная накопленная активность в ЩЖ. (Отметим, что термин ‘fractional uptake’ в отличие от просто ‘uptake’, встретился нам [40, 115, 141] реже, чем просто ‘uptake’.)

<sup>82</sup> Перевод наш. Не удалось обнаружить общепринятого перевода ‘fractional uptake’.

Встретился и еще пример [167], когда основная формула (точнее, ее модификация для расчета доз от  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ) названа «полутеоретическим расчетом Левинджера с коллегами»<sup>83</sup>, со ссылкой на пособие 1956 г. [16].

Однако наименование «формула Левинджера» для уравнения (26) представляется, скорее всего, случайным, поскольку тогда в главе [92] из пособия [15, 16] все формулы – это «формулы Левинджера», автора главы (причем только одного из трех [92]).

Более того, известна другая, более конкретная и специфичная «формула Левинджера», которая используется для расчета дозы от точечного источника, и, хотя она опубликована в том же пособии 1956 г. [15, 16], но в иной главе, чем разобранный выше (не в 17-й, а в 16-й главе перевода [15] – R. Loevinger, E. Japha, G. Brownell [130]). По этой «формуле Левинджера» некоторые авторы рассчитывали дозы от  $\beta$ -излучения для тканей моллюсков в загрязненных водоемах, как, по всей видимости, в работе [172], так и точно в диссертации [173]. Есть и еще подобные примеры [174]. Данная формула Левинджера отношение к интересующим нас проблемам, вероятно, не имеет.

В зависимости от использованной размерности единиц, формула (26) может приобретать и иные коэффициенты конверсии. Их целый ряд, без всяких сопутствующих объяснений. Приведем примеры.

1) В работе Traino A.C. et al., 2004 [86], посвященной терапии  $^{131}\text{I}$  болезни Грейвса (базедова болезнь), это уравнение (вероятно, именно оно, хотя оно и названо «формулой Маринелли–Квимби» со ссылкой на публикацию Marinelli L.D. et al., 1948 [110], где, как сказано выше в подразделе 5.8, еще не было никакого параметра захвата) имеет следующий вид:

$$D = (0,185 \times A_0 \times T_{\text{эфф}} \times U) / m_0, \quad (28)$$

где  $D$  – доза на ЩЖ, Гр;  $A_0$  – исходно введенная в организм радиоактивность, МБк;  $T_{\text{эфф}}$  – эффективное время полужизни  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ, сут;  $U$  – фракционированный захват радиойода, %; см. выше;  $m_0$  – масса ЩЖ перед началом лечения, г.

2) Польские работы, Szumowski P. et al., 2012 г. [91] и Swietaszczuk C., Pilecki S.E., 2015 [175] (первым автором статьи [175] в Интернете помещен также соответствующий калькулятор «расчета доз от радиойода по формуле Маринелли» [176]). Ссылки в обоих случаях – все на ту же работу Marinelli L.D. et al., 1948 [110] и на статью L.D. Marinelli от 1949 г. [48]. Представлена «формула Маринелли» (коэффициенты конверсии равны 25 в [91] и 24,67 в [175, 176]):

$$A = 25 \times m \times D / U \times T_{\text{эфф}} \quad (29)$$

где  $A$  – расчетная активность в МБк;  $m$  – масса ЩЖ, г;  $D$  – требуемая доза на ЩЖ, Гр,  $U$  – 24-х-часовой захват для [91] или полный захват для [175, 176], % (а формула-то одна);  $T_{\text{эфф}}$  – эффективное время полужизни  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ, сут.

Почти полностью аналогичное польской формуле (29) уравнение можно найти также в пособии по терапии в ядерной медицине от 2013 г., написанной иными

<sup>83</sup> ‘Semitheoretic calculations of Loevinger et coll. (1956)’ [167].

Радиационная дозиметрия. Под ред. Дж. Хайна и Г. Браунелла. Пер. с англ. под ред. Н.Г. Гусева и К.А. Труханова. — М.: Изд. ин. лит., 1958.

712

Гл. 17. Радиозотопы, вводимые внутрь организма

<...>

1. Дозиметрическая модель щитовидной железы человека

Предположим, что щитовидная железа состоит из двух сфер с единичной плотностью ткани, причем расстояние между поверхностями сферы составляет 2 см [14].

Ниже приводятся принятые обозначения:  
*M* — масса щитовидной железы (обеих сфер);  
*R* — радиус каждой сферы;  
*T<sub>эфф.</sub>* — эффективный период полувыведения <sup>131</sup>I из железы;  
*A* — введенная активность, мкюри;  
*U* — доля активности *A*, отложенная в железе;  
*V* — вес человека.

В этой модели предполагается, что накопление активности в железе происходит мгновенно, т. е. настолько быстро, что не оказывает существенного влияния на поглощенную дозу. В тех исключительных случаях, когда это предположение несправедливо, время накопления активности можно учесть, как это указано в разд. II-A-7. На основании принятой модели начальная концентрация радиоактивного изотопа равна

$$C_0 = \frac{UA}{M} = \frac{3UA}{8\pi R^3} \text{ (мкюри/г) (в щитовидной железе)} \quad (102a)$$

и

$$C_0 = (1-U) \frac{A}{V} \text{ (мкюри/г) (в теле человека).} \quad (102b)$$

<...>

2. Средняя доза от β-излучения для щитовидной железы

При расчете средней дозы от β-излучения прежде всего необходимо выбрать размеры желез. Согласно принятой модели,  $\chi R \gg 44$ . Тогда из фиг. 23 и 25 гл. 16 следует, что средняя доза от β-излучения в железе составляет не менее 97% от *D<sub>β</sub>* — средней дозы для очень больших распределений. Поэтому размерами щитовидной железы можно пренебречь. В этом случае среднюю дозу можно вычислять по уравнению (17) (разд. II-A-3):

$$D_\beta(\infty) = 73,8 \bar{E}_\beta C_0 T_{эфф.} \text{ (рад).} \quad (17)$$

Для <sup>131</sup>I это уравнение принимает вид

$$D_\beta = 13,8 C_0 T_{эфф.} \text{ (рад).} \quad (103)$$

Полученное уравнение вместе с уравнением (102a) дает среднюю дозу от β-излучения в щитовидной железе:

$$D_\beta = \frac{13,8 UA T_{эфф.}}{M} \text{ (рад).} \quad (104)$$

714

Гл. 17. Радиозотопы, вводимые внутрь организма

<...>

3. Средняя доза от γ-излучения для щитовидной железы

Средняя доза от γ-излучения в ткани дается уравнением (88) разд. III-B-3:

$$\bar{D}_\gamma(\infty) = 0,0346 \rho \bar{g} \Gamma C_0 T_{эфф.} \text{ (р).} \quad (88)$$

Для <sup>131</sup>I и при единичной плотности вещества уравнение (88) можно записать в виде

$$\bar{D}_\gamma = 0,0755 \bar{g} C_0 T_{эфф.} \text{ (р).} \quad (105)$$

Средний геометрический фактор для единичной сферы дается уравнением (80) разд. III-A-2б:

$$\bar{g} = 3\pi R \text{ (см).} \quad (80)$$

Отсюда, используя уравнение (102a) для *C<sub>0</sub>*, средняя «собственная доза» в железе для каждой сферической дольки равна

$$\bar{D}_\gamma = \frac{0,71 UA T_{эфф.}}{M} \text{ (р)} \quad (106a)$$

<...>

4. Общая доза для щитовидной железы от β- и γ-излучений

Сумма уравнений (104) и (106a) дает выражение для общей дозы, получаемой железой

$$D_{ж.л.} = \frac{(1+0,052R) 14UA T_{эфф.}}{M} \text{ (рад).} \quad (107)$$

Для принятой модели отношение доз от γ- и β-излучения зависит, очевидно, только от размеров железы. Поскольку *R* изменяется в узких пределах от 1,1 до 2,3 см, вклад от γ-излучения колеблется от 6 до 12% общей дозы. Обычно считают, что вклад в среднюю дозу железы от γ-излучения составляет 10% от дозы за счет β-излучения. Исходя из этого предположения, выражение для общей средней дозы в железе может быть записано как

$$D_{ж.л.} = \frac{15 UA T_{эфф.}}{M} \text{ (рад).} \quad (108a)$$

Иногда это уравнение удобнее использовать в другой форме:

$$D_{ж.л.} = 120 \frac{UA T_{эфф.}}{M} \cdot \frac{1}{8} \text{ (рад).} \quad (108b)$$

Рис. 3. Исходный документ с расчетом средних доз на ЩЖ от β- и γ-излучения <sup>131</sup>I. Фрагменты из главы пособия по дозиметрии (Loevinger R., Holt J.G., Hine J.G., 1956 [92]); перевод 1958 г. [15].

авторами («формула Маринелли» или «Маринелли-Квимби») [177]<sup>84</sup>:

$$^{131}\text{I} \text{ активность (МБк)} = 24,67 \times W(\text{г}) \times (\text{Доза на орган, Гр}) / (\text{Мах uptake, \%}) \times (\text{Эффективное время полужизни (сут)}, \quad (30)$$

где *W* – масса ЩЖ в г.

Заметим, что авторы [177] также вводят в уравнение полный захват, хотя коэффициент конверсии тот же самый, что и для [91], где захват только за 24 ч.

Если перевести формулу (30) в вид для расчета активности, а дозы на ЩЖ в Гр, то мы будем иметь следующее:

$$D = (0,04 \times A \times U \times T_{эфф.}) / m, \quad (31)$$

где, напомним, доза – в Гр, а активность – в МБк.

Сравнение с формулой (28) из Traino A.C. et al., 2004 [86] демонстрирует большое отличие в коэффициенте конверсии, которое не может объясняться разницей в захвате, ибо он аналогичен захвату в такой же формуле из [175–177]. Что же касается базового коэффициента из пособия 1956 г. [15, 16, 92] (формула (27) в нужных размерностях, см. предыдущий подраздел), то сравнение с ним параметра уравнения (31) выявляет очень большие различия.

В то же время, в пособии по терапии в ядерной медицине от 2013 г. [177] приводится еще, как там сказано, «модифицированная формула Маринелли»<sup>85</sup>. После

<sup>84</sup> Вид формулы – как в оригинале [177], мы только переставили параметры для удобства сравнения.

<sup>85</sup> Приведена также в [78].

пересчета размерностей (в [177] используются сГр и мКи) она оказывается *полностью аналогичной исходным уравнениям* (26, 27).

3) Японское исследование Kita T. et al., 2004 [85]. «Модифицированная формула Маринелли-Квимби», ссылка опять на публикацию 1948 г. [110]. Дано следующее уравнение<sup>86</sup>:

$$A = (21,4 \times D \times W) / U \times T_e, \quad (32)$$

где *A* – вводимая активность, МБк; *D* – доза на ЩЖ, Гр; *W* – масса ЩЖ, г; *U* – 24-х-часовой захват радиойода, %; *T<sub>e</sub>* – эффективное время полужизни, принятое за 5 сут.

Если привести уравнение (32) в вид для оценки дозы, то получается следующее:

$$D = (0,047 \times A \times U \times T_e) / W. \quad (33)$$

Коэффициент конверсии близок к 0,04 из уравнения (31) в польских работах [91, 175, 176] и, разумеется, опять значительно отличается от базовой формулы (27).

4) Также японское исследование Nakajo M. et al., 2005 [87] и вновь «Модифицированная формула Маринелли-Квимби» (ссылка на конкретную публикацию в [87] не дана)<sup>87</sup>:

<sup>86</sup> В оригинале [85] доза на ЩЖ обозначена как «*A*», а вводимая активность – как «*Dose*». Для удобства сравнения нами внесена соответствующая инверсия.

<sup>87</sup> Обозначения «*A*» и «*D*» вновь введены нами.

$$A = (21,9 \times D \times W) / U \times T_{\text{эф}} \quad (34)$$

где обозначения те же, что и выше;  $U$  – 24-х-часовой захват радиойода, %; активность  $A$  – в МБк, а доза на ЩЖ  $D$  – в Гр. Соответствующее обращение формулы дает такой вид:

$$D = (0,046 \times A \times U \times T_{\text{эф}}) / W. \quad (35)$$

Коэффициент конверсии опять близок к параметрам формул (31) и (33), но почему-то не совпадает полностью.

5) В шведской работе по радиойодной терапии от 1996 г. [178] представлена формула следующего типа<sup>88</sup>:

$$A = (23,4 \times D \times W) / U \times T_{\text{эф}} \quad (36)$$

Обозначения те же, что и в предыдущем случае; размерности дозы и активности также (МБк и Гр). Соответствующая инверсия формулы дает следующее уравнение:

$$D = (0,043 \times A \times U \times T_{\text{эф}}) / W. \quad (37)$$

Снова видим ту же ситуацию: коэффициент близок к параметрам формул (31), (33) и (35), но – не идентичен.

6) А вот сильно отличающийся по коэффициенту пример – пособие по клинической эндокринологии от 1974 г. на более чем тысячу страниц [179]<sup>89</sup>:

$$A = (D \times W) / (19,4 \times U \times T_{\text{эф}}), \quad (38)$$

где  $A$  – активность в мКи;  $D$  – доза в рад;  $U$  – «захват  $^{131}\text{I}$  ЩЖ» [179];  $T_{\text{эф}}$  – эффективное время полужизни изотопа, сут.

Данная модификация отнесена ее описавшими к «используемым в Цюрихе» и, согласно [179], выполнена Н. Oeser в 1961 г. (ссылки в имеющейся версии [179] недоступны; судя по PubMed, это работа на немецком [180], не имеющая отношения к облучению ЩЖ).

Инверсия уравнения (38) вкупе с переводением рад – в Гр, а мКи – в МБк, дает следующее:

$$D = (71,8 \times A \times U \times T) / W. \quad (39)$$

7) Особняком стоит публикация по радионуклидной терапии 1999 г. [181]. Приведенная формула для расчета дозы от  $\beta$ -излучения (правда, не конкретно на ЩЖ), представляет собой следующее<sup>90</sup>:

$$D_{\beta} = 19,9 \times A \times E_{\beta} \times T_{\text{эф}} \quad (40)$$

где  $D_{\beta}$  – доза в Гр, а  $A$  – «концентрация» [181] введенной активности, в МБк (вероятно, на 1 г ткани; не указано).

Видимых ссылок на первоисточник в [181] не обнаружено. Почему отсутствует параметр захвата – малопонятно. Вероятно, он уже входит в показатель «концентрация». В таком случае, если мы введем величину  $E_{\beta}$  для  $^{131}\text{I}$  (0,192 МэВ [35]) в коэффициент конверсии, то он преобразуется до 3,28, что не слишком проясняет вопрос.

8) Работа Regalbuto C. et al., 2009 (Италия) [88]. «Формула Маринелли–Квимби» в упрощенной модификации Snyder (из Памфлета № 11 MIRД [178]). В [88] указано, что такая методика «включена в руководства Итальянского общества эндокринологии (Italian Society of Endocrinology) и Итальянского общества по ядерной медицине (Italian Society of Nuclear Medicine)»<sup>91</sup>. Имеем еще одну формулу:

$$A = 0,0449 \times v \times D / (U_{\text{max}} / 100), \quad (41)$$

где  $A$  – вводимая активность в МБк;  $v$  – объем ЩЖ в мл;  $D$  – доза на ЩЖ, Гр;  $U$  – максимальный захват  $^{131}\text{I}$ , %; 0,0449 – «корректирующий фактор для времени полужизни, который не рассчитывается»<sup>92</sup> [88].

Можно видеть, что вместо массы ЩЖ фигурирует ее объем (важно для болезни Грейвса или токсической аденомы в [88]). Но по сути это одно и то же, если исходить из пособия 1956 г. [15, 16, 92] (см. также на рис. 3).

Инверсия формулы в интересующий нас вид приводит к такому виду:

$$D = (0,223 \times A \times U_{\text{max}} \times T_{\text{эф}}) / v \quad (42)$$

Сравнивать это «уравнение в модификации Снайдера» [182] с другими представленными выше формулами не приходится, поскольку некие параметры времени полувыведения изотопа в ЩЖ уже были включены заранее в численный коэффициент конверсии.

Тем не менее, коэффициенты в сравнимых рассмотренных работах – все разные, хотя размерности – одинаковые (Гр и МБк): 0,04 [91, 175, 176]; 0,043 [178]; 0,046 [87]; 0,047 [85], 0,185 [86], 3,28 [181] и 71,8 [179]... Притом, что перевод в такие размерности дозы и активности базового уравнения 1956 г. [15, 16, 92] (формула (27) выше) тоже дает абсолютно иной коэффициент. Объяснение, основанное на возможных неточностях с размерностью активности в исходном пособии 1956 г. [16, 92], или же в его переводе 1958 г. [15] (рис. 3, слева вверху), которое состоит в том, что следовало использовать не мКи, а МКи, тоже не проходит. В последнем каждый может убедиться после соответствующих исчислений на основе уравнения (27).

Практически всюду, кроме [181], в рассмотренных исследованиях подразумевается терапия гипертиреозидных состояний, поскольку искомое – вводимая активность  $^{131}\text{I}$ . В публикации [178] коэффициент конверсии назван «физической константой, выраженной в МБк/Гр, которая описывает поглощенную тканью фракцию [активности]»<sup>93</sup>. Сильно сомнительно, что в приведенных выше примерах, причем с однородной патологией, столь значительное варьирование параметра можно как-то связать с физиологическими или метаболическими причинами.

Понять и объяснить все эти разночтения в коэффициентах конверсии для нас нет никакой возможности. Потому любые поправки, разъяснения и комментарии от компетентных читателей будут приветствоваться.

<sup>88</sup> Символы введены нами; в [178] параметры уравнения выражены словами.

<sup>89</sup> Символы « $A$ » и « $D$ » опять введены нами. В оригинале [175] « $D$ » – это активность.

<sup>90</sup> Обозначение « $A$ » введено нами; в оригинале было словом.

<sup>91</sup> Приведенная в [88] сетевая ссылка на названные руководства не работает и, к тому же, материал на итальянском.

<sup>92</sup> 'Correction factor for half-time (which is not calculated)' [88].

<sup>93</sup> '...in which 23.4 is a physical constant describing tissue-absorbed fractions expressed in MBq/Gy' [178].

Возможно, какие-то окончательные, относительно современные выкладки могут быть в неких руководствах МКРЗ или медицинских центров. Но подобные ссылки нам не встретились ни в одной работе, включая пособие на 610 страниц [81] и национальное российское руководство по эндокринологии [145].

Следующая «именная» формула вполне продолжает выявленные традиции в области внутренней дозиметрии.

### 6.3. Так называемая «формула

#### Хайна–Браунелла»

Вначале следует еще раз воспроизвести разобранный выше уравнение (25) (см. подраздел 6.1; на рис. 3 формула № 107) для вычисления суммарной средней дозы на ЩЖ от  $\beta+\gamma$ -излучения  $^{131}\text{I}$ , которое было представлено в пособии по дозиметрии от 1956 г. [15, 16] R. Loevinger с соавт. [92]:

$$D_{\beta,\gamma} = [(1+0,052 \times R) \times 14 \times U \times A \times T_{\text{эфф}}] / M, \quad (25)$$

где доза выражена в радах, а активность – в мкКи. Согласно первоисточнику 1956 г. [15, 16, 92], нужный текстовый фрагмент которого был представлен на рис. 3 выше, формула предполагает модель ЩЖ, состоящую из двух сфер (=долей железы) с радиусом  $R$ . Поэтому переход от радиуса модели (в см) к массе ЩЖ (в г) осуществляется в названном источнике [15, 16, 92] по формуле, учитывающей объем двух сфер  $M = 2 \times [(4/3) \times \pi \times R^3]$ . Что вновь можно видеть на рис. 3 выше (слева в центре), причем принимается, очевидно, что плотность ткани ЩЖ составляет  $1 \text{ г/см}^3$ .

Последующие выкладки, результат которых будет необходим далее, приводят нас к следующей формуле:

$M = 2 \times [(4/3) \times \pi \times R^3]$ , следовательно,  $M = 8,37 \times R^3$ , откуда  $R = M^{1/3} / 8,37^{1/3}$ , или  $R = M^{1/3} / 2,03$ .

Заменим в формуле (25) радиус модельных сфер на массу  $M$  и рассчитаем новый коэффициент при этом показателе ( $0,052 / 2,03 = 0,026$ ). Формула приобретает такой вид:

$$D_{\beta,\gamma} = [(1+0,026 \times M^{1/3}) \times 14 \times U \times A \times T_{\text{эфф}}] / M. \quad (43)$$

Теперь введем множитель 14 внутрь скобок (зачем это нужно, будет видно ниже) и получим конечную модификацию расчетного уравнения суммарной дозы на ЩЖ, опирающуюся на оценку ее массы:

$$D_{\beta,\gamma} = [(14+0,36 \times M^{1/3}) \times U \times A \times T_{\text{эфф}}] / M, \quad (44)$$

где, напомним еще раз, доза в радах, а активность – в мкКи,  $T_{\text{эфф}}$  – в сутках,  $M$  – в граммах

Использование формулы (25) в виде (44), названной почему-то «формулой Хайна–Браунелла», встретилось нам в медицинских публикациях, и вновь по терапии патологий ЩЖ. Так уравнение было названо, вероятно, в связи с тем, что Хайн и Браунелл являлись редакторами всего пособия 1956 г. [15, 16]. Но соответствующую главу писали Левинджер с соавт. (Хайн – только один из них) [92], под чьим именем эта формула и могла бы фигурировать (как, впрочем, и все остальные формулы из соответствующей главы [92], о чем уже говорилось). Если не считать, что указанная формула является во многом просто производной от основного уравнения, которое связывают с именами Маринелли, Квимби и Хайна.

Формулу «Хайна и Браунелла» мы видим в работе по радиойодной терапии 1960-х гг. (Ливергант Ю.Э., 1967 [183]<sup>94</sup>), в статьях отечественного сборника 1972 г., посвященных воздействию  $^{131}\text{I}$  на крыс [184, 185], а также в источниках совсем недавнего времени (Власова О.П., 2010 [186]<sup>95</sup> и Матвеев А.В., Носковец Д.Ю., 2014 [189]). Ниже мы приводим «творческие индивидуальные модификации» формулы, опять имея перед глазами все оригиналы и неоднократно проверяя по ним правильность воспроизведенного здесь (см. попутно также рис. 3). Такой подход вновь оказался совсем не лишним.

1) Согласно источнику Ливергант Ю.Э., 1967 [183], со ссылкой на перевод пособия по дозиметрии от 1956 г [15], формула имеет следующий вид:

$$D = [(14+0,45 \times M^{1/3}) \times T \times A \times Y] / 100 \times M, \quad (45)$$

где  $D$  – поглощенная ЩЖ доза, рад;  $M$  – масса щитовидной железы, г;  $T$  – «эффективный  $T_{1/2}$   $^{131}\text{I}$  сут» [183];  $Y$  – процент накопления  $^{131}\text{I}$  в ЩЖ за 24 часа (то есть захват);  $A$  – введенная активность  $^{131}\text{I}$ , мкКи (запомним, что именно микрокюри).

Не видно отличий в размерностях от модификации (44) формулы (25). Однако в [183] нет объяснений, почему множитель для  $M^{1/3}$  имеет величину 0,45, а не 0,36, как должно было быть согласно оригиналу, на который Ю.Э. Ливергант и ссылался в 1967 г. Кроме того, непонятен делитель «100». Возможность того, что Ю.Э. Ливергант в 1967 г. имел в виду иную размерность единиц дозы – не рады, а греи (чему могла сопутствовать ошибка с указанием в [183] именно рад), не проходит. Ибо греи были введены в «СИ» в 1975 г. [190]. Упоминание об этой единице дозы встречается в документах НКДАР начиная только с 1977 г. [191], причем именно как упоминание (оперировать же в 1977 г. продолжали радами). В первом издании учебника С.П. Ярмоненко по радиобиологии человека и животных от 1977 г. [103] греев еще нет.

2) В двух статьях Л.Н. Бурькиной с соавт., опубликованных в сборнике по токсикологии радиоактивных веществ 1972 г. [184, 185], есть уже однозначно трактуемые названия: «метод Хайна–Браунелла» [184] и «формула Хайна–Браунелла» [185]. Причем имеется в виду не рассмотренная «формула Ливерганга», то есть исходно формула (25), а нечто совсем иное. В первом случае [184] – уравнение для мощности дозы от  $\beta$ -излучения (см. подраздел 5.4), а во втором [185] – классическое основное уравнение (21) с названным нами выше «сакральным» коэффициентом конверсии 73.8... Таким образом, Л.Н. Бурькиной с соавт. в 1972 г. было, вероятно, все равно, какую формулу приписывать Хайну и Браунеллу, лишь бы она была напечатана

<sup>94</sup> Правда, в этом старом источнике [183] написано все же так: «Поглощенную щитовидной железой дозу радиации у больных, получавших  $^{131}\text{I}$ , можно определить по следующей формуле (Дж. Хайн и Г. Браунелл)». То есть уравнение не названо чьими-то именами.

<sup>95</sup> Источник [186] представляет собой автореферат диссертации. Вероятно, в списке приведенных там публикаций на тему также могут быть соответствующие работы. Из них доступными оказались только две (Власова О.П. и др., 2007; 2009 [187, 188]), но, видимо, главные из четырех имеющихся в списке [186] полноценных публикаций (три статьи и практическое руководство). Про «формулу Хайна–Браунелла» информации в них не обнаружено.

в толстом томе, на обложке которого стояло: «Под редакцией Дж. Хайна и Г. Браунелла» [15].

3) Следующая известная нам публикация, тоже точно с «формулой Хайна–Браунелла», представляет собой автореферат диссертации, увидевший свет спустя порядка 40 и более лет после двух предыдущих исследований – в 2010 г. [186]. В автореферате приведено уравнение, сходное с использованным в 1967 г. Ю.Э. Ливергантом:

$$D = [(14+0,45 \times m^{1/3}) \times 10^{-1} \times T_{эфф} \times A \times C] / m, \quad (46)$$

где  $D$  – поглощенная доза на ЩЖ, уже в Гр;  $m$  – масса ЩЖ, г;  $T_{эфф}$  – эффективный период полувыведения  $^{131}\text{I}$ , сут;  $C$  – «величина накопленной активности йода в ЩЖ на момент времени 24 часа (%)» (то есть захват) [186];  $A$  – введенная активность  $^{131}\text{I}$ , мКи – в этот раз в милликюри.

Поскольку рассчитываемая доза теперь выражена в 100 раз больших единицах (Гр, а не рад), активность же – в 1000 раз больших единицах (мКи, а не мкКи), то, чтобы достичь числа 100 в знаменателе «формулы Ливерганта» (45), в уравнение (46) введен член  $10^{-1}$ . Однако результаты в обеих публикациях [183, 186] имеют различия на порядки с цитируемым в них первоисточником [15, 16, 92] (уравнение (44) выше).

Отметим, что в [186] параметр захвата ('uptake') вместо распространенного по крайней мере с 1950-х и 1960-х гг. [15, 16, 82] и логичного символа « $U$ » (см. выше подраздел 5.8) обозначается как « $C$ », что с 1940-х гг. отображало концентрацию активности (см. раздел 5).

4) Статья А.В. Матвеева, Д.Ю. Носковца от 2014 г. [189]). Для «формулы Хайна–Браунелла» в [189] дана ссылка на пособие МИФИ от 2012 г. [35], где обнаружить такую нам не удалось ни в каком виде<sup>96</sup>. Исходное же уравнение, возможно, «а-ля Ливергант» или «а-ля Власова», подверглось А.В. Матвеевым и Д.Ю. Носковцом [189] упрощающей модификации (делитель на 10 из формулы (45) был учтен в коэффициентах внутри скобок):

$$D = (1,4+0,045 \times m^{1/3}) \times C_{24} \times T_{1/2}, \quad (47)$$

где  $D$  – поглощенная доза на ЩЖ, Гр;  $m$  – масса ЩЖ, г, что в [189] не указано;  $C_{24}$  – «удельная кумулятивная активность радионуклида в органе на момент времени 24 часа», выраженная в единицах «% мКи/г» [189] (то есть интегральный показатель активности в милликюри на единицу массы ЩЖ с учетом захвата);  $T_{1/2}$  – «период полураспада радионуклида в сутках» [189].

Видно копирование А.В. Матвеевым и Д.Ю. Носковцом [189] ошибки с параметром  $T_{1/2}$  из пособия МИФИ от 2012 г. [35], который (параметр) заменил там  $T_{эфф}$  (это было разобрано выше в подразделе 5.7). Таким образом, авторы [189] совершили нечто невозможное: при отсутствии самой формулы в пособии [35], они смогли скопировать оттуда ошибку в ней.

<sup>96</sup> Поиск в электронной версии пособия [35] проводился нами на все приходящие в голову ключевые слова и числовые конструкции из формул (25, 44) и из представленной в статье [189]. Включая даже поиск на числа «14», «1,4», «45» и «52». А также несколько фантастический поиск на «эллипс» и «сфера» (модели ЩЖ). Если про «формулу Хайна–Браунелла» в [35] что-нибудь и есть, то только в такой модификации, которая вряд ли позволяет ее называть подобным образом.

Если не брать работы Л.Н. Бурькиной с соавт. [184, 185], то, судя по сравнениям трех остальных модификаций формулы «Хайна–Браунелла» (45–47), в целом они совпадают, хотя и существенно отличаются от оригинала 1956 г. (уравнение (44)) [15, 16, 92].

И похоже на то, что упоминание в давнем 1967 г. Ю.Э. Ливергантом [183] имен Хайна и Браунелла в контексте расчета доз от  $^{131}\text{I}$  (а он имел в виду только, что взял формулу из пособия под их редакцией [15, 16, 92]), спустя короткое время трансформировалось в наименование «формула Хайна–Браунелла» [184, 185], которое и продержалось в отечественной научной литературе до нашего времени [186, 189]... Наверное, именно так создаются легенды.

#### 6.4. Формула на основе разработок МКРЗ

Было отмечено выше (раздел 3), что МКРЗ в целом ряде своих документов представила разработки для определения доз внутреннего облучения, в том числе ЩЖ [12, 13, 22, 72, 138–143]. Применительно к предмету наиболее важны из них, вероятно, две: МКРЗ-53 (1988) [12] и МКРЗ-80 (2000) [143].

В работе [192], со ссылкой на биокинетическую модель из МКРЗ-53 [12], приведена следующая формула для расчета дозы на ЩЖ от  $^{131}\text{I}$ , которая, очевидно, является модификацией основного уравнения с учетом индивидуальных параметров:

$$D = (A \times U \times K \times m_K) / (m \times K_m), \quad (48)$$

где  $D$  – доза, мГр;  $A$  – активность, МБк;  $U$  – захват, %;  $m$  – масса ЩЖ, г;  $K$  – величина поглощенной энергии на единицу введенной активности, зависящая от возраста и захвата, мГр/МБк<sup>97</sup> [12],  $K_m$  – поправочный коэффициент<sup>98</sup> для массы ЩЖ (к примеру, 1,3 для «зоба»);  $m_K$  – стандартная масса ЩЖ, г.

Соотношение между возрастом и массой ЩЖ имеет следующий вид [192]:

$$m = 2 + (0,7 \times [\text{Возраст}]). \quad (49)$$

Параметры возраста, массы ЩЖ и поправочного коэффициента интерполируются полиномиальной зависимостью третьего порядка при оценке дозы для любого возраста [192]:

$$D = A \times U \times (135,602 - 16,023 \times [\text{Возраст}] + 0,727 \times [\text{Возраст}]^2 - 0,011 \times [\text{Возраст}]^3). \quad (50)$$

Размерности в [192] для формулы (50) не указаны, но по контексту возраст определяется в годах, остальные размерности – как для уравнения (48).

#### 7. Кого называть среди основоположников главных формул классической дозиметрии

Нами уже неоднократно упоминалось, что основной формуле классической [67] дозиметрии внутреннего облучения, как и соответствующему «методу» [36, 38, 39], традиционно придают имена ее основателей, а иногда – и модификаторов в плане радиойодной терапии. В предыдущих разделах мы встречались практически со всеми именами и их сочетаниями.

Фигурировали Л. Маринелли (L.D. Marinelli), Э. Квимби (E.H. Quimby), Дж. Хайн (G.J. Hine),

<sup>97</sup>  $K$  is the energy dose per activity unit, stratified by age and uptake, in mGy/MBq (ICRP 53) [192].

<sup>98</sup> 'Adjustment factor' [192].

Таблица 1

**Перечень авторских имен и их сочетаний, придаваемых основной формуле классической дозиметрии  
(выделены периоды 1940–1970-х гг.)**

Придаваемые формуле авторы	Ссылка (год)
Без персоналий или наименование «стандартная», «традиционная» ('conventional' [69], 'traditional' [194])	[24 (1974), 27 (1969), 50 (1961), 56 (1968) <sup>1</sup> , 69 (1982), 83 (1970), 92 (1956), 114 (1949), 164 (1948), 165 (1949), 169 (1964), 178 (1996), 195 (1960), 196 (1957), 197 (1957), 198 (1963), 199 (1964), 200 (1968), 201 (1973)]
Маринелли	[59 (1989), 75 (1985), 91 (2012), 166 (2005), 172 (2015), 173 (2007), 175 (2015), 176 (2013), 186 (2010), 194 (1980), 202 (2000), 203 (2005), 204 (2005), 205 (2014)]
Маринелли–Квимби	[85 (2004), 86 (2004), 87 (2005), 177 (2013), 206 (2011), 207 (2014), 208 (2016)]
Маринелли–Квимби, в упрощенной модификации Снайдера	[88 (2009), 182 (1975)]
Маринелли–Квимби–Хайна	[20 (1959), 35 (2012), 46 (2014), 81 (2010), 111 (1948), 112 (1953), 209 (1961), 210 (1990)]
«Маринелли–Квимби–Хайна и Г. Браунелла» (цитата из [211])	[211 (2015)]
Маринелли–Хайна–Квимби	[189 (2014)]
Маринелли–Квимби–Файтельберга <sup>2</sup>	[38 (2006), 39 (2007), 40 (2008)]
Квимби	[20 (1959) <sup>3</sup> , 213 (1998)]
Квимби–Маринелли	[84 (2004) <sup>4</sup> , 89 (2009), 156 (2010), 166 (2005), 214 (2011), 215 (2015), 216 (2016)]
Квимби–Маринелли–Хайна	[217 (2017) <sup>5</sup> ]
Левинджера <sup>6</sup>	[82 (1963), 167 (1971)]
Хайна и Браунелла	[183 (1967) <sup>7</sup> , 184 (1972), 185 (1972), 186 (2010), 189 (2014)]

**Примечания:** <sup>1</sup> В работе Kereiakes J.G. et al., 1968 [56] основная формула не поименована непосредственно; ее источник отнесен к 'Loevinger et al.' со ссылкой на пособие по дозиметрии от 1956 г. [16], но ошибочно не на ту главу, в которой данная формула была представлена [92], а на главу об оценке дозы от точечного источника [130] (см. ниже прим 6).

<sup>2</sup> В работах M. Stabin [36, 38–40] нет именного наименования формулы, но она *связывается* с именами «Маринелли с соавторами» и с «Квимби и Файтельбергом» (см. выше в начале настоящего раздела).

<sup>3</sup> В монографии А.А. Атабека от 1959 г. [20] есть отдельная от «формулы Маринелли–Квимби–Хайна» некая «формула Квимби» со ссылкой на [153]. Специфичность ее оказалась, вероятно, в том, что искомая величина – не поглощенная доза на ЩЖ, а количество <sup>131</sup>I, которое необходимо ввести для получения ЩЖ дозы конкретно в 8000 фэр [20].

<sup>4</sup> В [84] дана ссылка на книгу Quimby E., Feitelberg S., 1961 [212], которая, судя по всему, аналогична ранее цитированному здесь труду этих же авторов от 1963 г. [193], но является не вторым, а первым изданием.

<sup>5</sup> Найдено в именном указателе; соответствующий фрагмент монографии [217] недоступен.

<sup>6</sup> Не путать это название формулы в отдельных работах [82, 167] с другой известной «формулой Левинджера» по расчету дозы β- или γ-излучения от точечного источника [130] (подробнее см. в подразделе 6.2).

<sup>7</sup> В статье 1967 г. [183] нет прямого наименования «формула Хайна–Браунелла», а есть отсылка после представления формулы к «Хайну и Браунеллу» (см. также соответствующее прим. 94 выше в подразделе 6.3).

Р. Левинджер (R. Loevinger), Г. Браунелл (G.L. Brownell) и В. Снайдер (W. Snyder). Есть еще и пока не названный С. Файтельберг (S. Feitelberg). Такой авторитетный автор, как не раз цитировавшийся выше M. Stabin (США) [36, 38–40], связывает основную формулу классической дозиметрии не только с «Маринелли с соавторами» (1948 г.) [110], но также и с «Квимби и Файтельбергом» (1963 г.) [193].

Таким образом, получается семь персоналий. Это впечатляет, учитывая, что всего базовых формул не более 2–3-х. Придавание им конкретных имен происходит в самых разных количествах и сочетаниях, как будто речь идет о математическом предмете «комбинаторика» (табл. 1).

В отдельных случаях разное наименование формул могло бы быть связано с тем, что те или иные авторы несколько модифицировали основное уравнение, внося свои вклады, как, к примеру, R. Loevinger [66, 92, 129] (см. подраздел 2.4 и раздел 5), вероятно, E.H. Quimby [124–128, 153]<sup>99</sup>, а также W. Snyder [182] (см. подраздел 6.2). Но можно убедиться из первоисточников, как это и было показано выше, что модификации в придаваемых именах, в их числе и их порядке, никак не соответствуют модификациям в самой формуле. В табл. 1 были приведены, разумеется, только встретившиеся приме-

ры, хотя поиск на ключевые конструкции через Google и осуществлялся по возможности полно.

Приведенная в табл. 1 «формула Левинджера» (применительно к расчету доз от внутреннего облучения) и так называемая «формула Хайна–Браунелла» вряд ли должны приниматься всерьез по причинам, разобранным в подразделах 6.2 и 6.3. Равным образом, некая отдельная «формула Квимби» из монографии 1959 г. [20] представляет собой просто инверсию основного уравнения. Курьезом являются также «формулы Маринелли–Квимби–Хайна и Г. Браунелла» из тезисов Д.Ю. Носковца от 2015 г. по радиойодной терапии [211]. Написано в [211] так: «Полуэмпирические формулы расчета доз: Маринелли–Квимби–Хайна и Г. Браунелла». Вероятно, для автора [211] Хайн и Браунелл всегда выступают в неразрывном тандеме, как Маркс и Энгельс.

Остальное разнообразие, как сказано, удивляет, и оно умножает дальнейшие неопределенности по теме. Обнаруживается, однако, основная закономерность (см. табл. 1): в относительно ранние периоды, с конца 1940-х гг. и до 1970-х гг., основная формула или не имела именного наименования, или же называлась наиболее правильно: «Маринелли–Квимби–Хайна». Только потом пошли рестрикции и непонятно на чем основанные инверсии порядка фамилий, а также иные изощрения. Из табл. 1 видно, что в максимальном числе источников называется формула «только Маринелли» (причем подавляющее большинство таких работ – 2000-х гг. и позже), хотя вклад прочих авторов явно неоспорим. Все это показывает, что устоявшейся номенклатуры и даже обыденно-научного сленга как не было 60–70 лет

<sup>99</sup> Как уже отмечалось, возможна инверсия первоначальной формулы Маринелли с соавторами [11, 108–110]: от расчета дозы на ЩЖ на основе введенной активности радиоиода (диагностика) переход к оценке той его активности, которая создаст необходимую терапевтическую дозу на ЩЖ. И – введение в формулу параметра захвата (uptake; см. выше подраздел 5.8).

назад, так нет и сейчас, причем по мере хронологического отхода от истоков первоначальная суть и персоналии забываются и путаются все больше и больше.

Заметим также, что никто не связал с формулой имя Левинджера (за двумя исключениями 1963 г. и 1971 г. [82, 167], которые, как мы уже говорили, скорее всего случайны). А ведь, согласно историческим источникам, вклад этого автора в становление основной формулы и всей «классической системы» дозиметрии весьма основателен<sup>100</sup>.

В информативном историческом обзоре Schlafke-Stelson A.T. et al., 1995 [77] роль R. Loevinger раскрыта подробно. В другом обзорном источнике, от 2002 г. [67], можно видеть следующее (номера ссылок по нашему списку): «Так называемый «классический» метод дозиметрии впервые был изложен в 1948 г. Маринелли с соавторами [110]. Затем он был усовершенствован в 1956 г. Левинджером с соавторами [92] и вскоре стал стандартным методом [218] для расчета дозы от внутренних источников облучения»<sup>101</sup>.

R. Loevinger продолжал уделять значительное внимание разработке методов и систем внутренней дозиметрии и далее – и в 1960-х гг. [21, 68, 219], и в 1970-х гг. [132].

Поэтому, на наш взгляд, наиболее правильно основное уравнение дозиметрии внутреннего облучения называть «формулой Маринелли–Квимби–Хайна–Левинджера». Сомнительно, что такое наименование пойдет в ход после данного русскоязычного труда; к тому же прецедентов с включением Левинджера до сих пор не было. Но тогда наиболее точным и корректным останется название «формула Маринелли–Квимби–Хайна».

Нельзя не отметить, что в пособиях МИФИ В.А. Климанова с соавт. [35, 46] продемонстрирован именно такой, наиболее адекватный подход (как и в старой монографии А.А. Атабека от 1959 г. [20]). Из табл. 1 можно было видеть, что в настоящее время это не являлось простым и тривиальным решением.

### 8. Сравнение оценок поглощенной дозы на ЩЖ после определения различными методами

В пособии по терапии в ядерной медицине [177] упомянуто, что величина дозы, определенной с помощью классической «формулы Маринелли» (или «формулы Маринелли–Квимби») отличается на 10 % от определения по MIRD-схеме. Другие подробности в [177], по всем признакам, не указаны; не ясно даже, в какую сторону отличие. Настоящих же сравнительных исследований нам известно всего пять, причем полученные результаты, можно сказать, противоречивы.

1) В экспериментальной работе авторов из США Lee W. et al., 1979 [69] 6-недельным крысам-самкам ли-

<sup>100</sup> В соответствующей главе пособия по дозиметрии от 1956 г. [15, 16], написанной самим R. Loevinger с соавторами [92], нет, впрочем, упоминаний никаких персоналий в тексте. Фамилии L.D. Marinelli и E.H. Quimby встречаются там только в списке литературы.

<sup>101</sup> «The so-called classic method of dosimetry was first published in 1948 by Marinelli et al. [110]. This was refined in 1956 by Loevinger et al. [92] and soon became the standard method [218] for calculating the radiation dose from internal sources» [67].

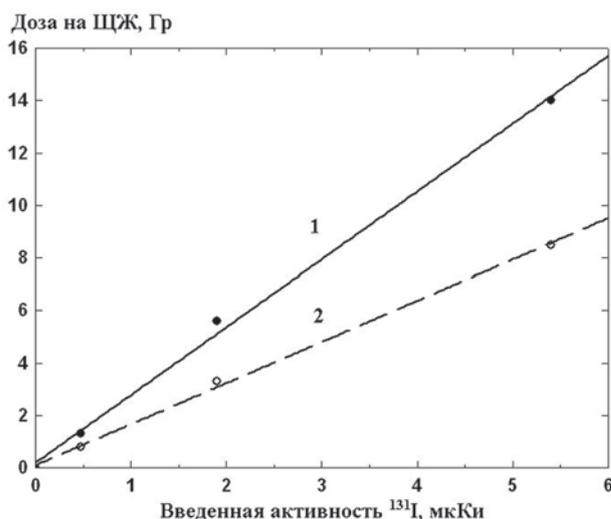


Рис. 4. Определение различными методами дозы на ЩЖ крыс после введения <sup>131</sup>I. По оси абсцисс – введенная активность, мкКи; по оси ординат – доза на ЩЖ, оцененная полуэмпирическим «стандартным» методом Маринелли–Квимби–Хайна (1) и с помощью MIRD-схемы (2). Построено по данным из [69]

нии Long-Evans (140 г) внутрибрюшинно вводили по 0,5; 1,9 и 5,4 мкКи Na<sup>131</sup>I. Дозу от радиойода на ЩЖ рассчитывали двумя методами: MIRD и «стандартным» («conventional» [69]) методом (строго по классической формуле (21), приведенной выше в подразделе 5.7). Результаты представлены на рис. 4, построенном нами по данным из [69]<sup>102</sup>.

Уравнения линейной регрессии ( $y = a + bx$ ) для зависимости дозы ( $D$ , Гр) от введенной активности ( $A$ , мкКи) по методу MIRD ( $D_{MIRD}$ ) и по «стандартному» методу ( $D_{MQH}$ : Marinelli–Quimby–Hine; см. предыдущий раздел) имели следующий вид<sup>103</sup>:

$D_{MIRD} = 0,097 + 1,570 \times A$ ; стандартные ошибки для коэффициентов  $a$  и  $b$  соответственно: 0,123 и 0,043.

$D_{MQH} = 0,195 + 2,586 \times A$ ; стандартные ошибки для коэффициентов  $a$  и  $b$  соответственно: 0,273; 0,095.

Можно видеть (см. в том числе рис. 4), что определение стандартным методом зависело значения по сравнению со способом MIRD в 1,65 раза (отношение коэффициентов наклона  $b$ ). Отличия для коэффициентов наклона ( $b$ ) были статистически значимы ( $p < 0,01$  по  $t$ -критерию Стьюдента; расчет по [220]).

В то же время, корреляция Пирсона между определениями дозы двумя методами<sup>104</sup> почти абсолютна ( $r = 0,99991$ ;  $p < 0,0001$ ).

Авторы [69] пришли к выводу, что основное положение «стандартного» метода, согласно которому уровень <sup>131</sup>I в ЩЖ («retention») изменяется по однопорядковому экспоненциальному закону («is a single exponential») является неправомерным.

Тем не менее, практически во всех остальных известных нам работах по определению дозы на ЩЖ после введения радиойода мышам и крысам тако-

<sup>102</sup> Программа Statistica, version 10.

<sup>103</sup> Расчет проведен нами с помощью программы IBM SPSS, version 20.

<sup>104</sup> Здесь и далее: расчет коэффициентов корреляции проводился с помощью программы Statistica, version 10.

Таблица 2

**Описательная статистика для определения доз на ШЖ разными методами у 43 пациентов с болезнью Грейвса. По данным [86]**

Доза в соответствии со способом определения/расчета	Среднее значение, Гр	Медиана, Гр	$\pm 95\%$ -е доверительные интервалы, Гр	Верхний и нижний квартили, Гр
$D_1$	527,2	469,0	613,9/440,5	651,0/380,0
$D_2$	528,8	478,0	616,8/440,9	681,0/369,0
$D_3$	502,3	450,0	587,7/417,0	580,0/353,0
$D_{MQH}$	457,8	416,0	532,1/383,6	549,0/318,0
$D_{MIRD}$	439,4	412,0	511,3/367,5	525,0/314,0

Таблица 3

**Дозы на ШЖ при радиойодной терапии после определения различными методами (по [223])**

Введенная активность $^{131}\text{I}$ , мКи	$D_{MCNP}$ , Гр	$D_{MIRD}$ , Гр	$D_{TLD}$ , Гр
100	33,8	42,0	31,6
150	42,8	46,3	34,8
175	44,9	48,2	36,3

вая рассчитывалась именно стандартным методом. Встретились только немногие исключения [70, 71, 213, 221, 222].

2) В документе 1980 г. Комиссии европейский сообществ<sup>105</sup>, посвященном облучению ШЖ (дозиметрия, клиника, канцерогенез) [194], есть данные по определению поглощенной дозы на ШЖ «традиционным (Маринелли) методом» [194] и по MIRD-схеме. Для концентрации активности в 1 мКи/г ткани ШЖ имеется значительное совпадение (100,9 и 106,2 рад).

3) В японской работе 1998 г. [213] доза  $^{131}\text{I}$  на ШЖ крыс была рассчитана тремя методами: классическим («метод Квимби» [213] со ссылкой на публикацию 1970 г. [218]), методом Монте-Карло и еще одним способом ('based on stopping power' [213]). Значения для так называемой «поглощенной фракции» отличались очень мало: 0,67; 0,68 и 0,71 соответственно.

4) В итальянском исследовании Traino A.C. et al., 2004 [86] для 43 пациентов с болезнью Грейвса был проведен расчет доз на ШЖ пятью методами: MIRD ( $D_{MIRD}$ ), «стандартным» ( $D_{MQH}$ <sup>106</sup>) и с помощью еще трех иных формул (примем обозначения  $D_1$ ,  $D_2$  и  $D_3$ ). На основе приведенных в [86] первичных данных нами были проведены расчеты средних тенденций и пр. для указанных величин<sup>107</sup> (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что никакого превышения дозы при определении по стандартному методу сравнительно со схемой MIRD не наблюдается. Но важное отличие с разобранный выше экспериментальной работой [69] для этого исследования на людях [86] состоит в различающихся на более чем два порядка уровнях доз на ШЖ (ср. рис. 4 и табл. 1).

По нашим расчетам, для данных из [86] также наблюдалась почти абсолютная корреляция Пирсона между  $D_{MIRD}$  и  $D_{MQH}$  ( $r = 0,998$ ;  $p$  практически равна нулю).

<sup>105</sup> Commission of the European Communities.

<sup>106</sup> В [86] способ назван «методом Маринелли–Квимби». Мы же используем здесь аббревиатуру для дозы, отражающую вклад всех трех авторов: Marinelli–Quimby–Hine.

<sup>107</sup> Программа Statistica, version 10.

5) В иранской публикации Shahbazi-Gahrouei D., Ayat S., 2012 [223], хотя и не использовали классическую дозиметрию, тем не менее сравнили дозы при радиойодной терапии, определенные тремя методами: MIRD, Монте-Карло симуляцией ('Monte Carlo N Particle (MCNP) simulation') и после прямой дозиметрии термолюминесцентным дозиметром (TLD). Были исследованы разные органы; данные для ШЖ приведены в табл. 3.

Из представленных в табл. 3 материалов видно, что метод MIRD несколько завышает оценку дозы по сравнению с результатами прямых измерений дозиметром. В то же время, согласно авторам [223], для всех органов парный  $t$ -test не продемонстрировал статистически значимых отличий при сравнении между собой всех трех определений дозы.

Другие данные по сравнению определений дозы на ШЖ разными методами, включая стандартный, нам не известны. В разобранных здесь публикациях 1979–2012 гг. на эту тему [69, 86, 192, 213, 223] никаких уместных ссылок также обнаружено не было. Возможно, имеются соответствующие сведения в некоторых документах МКРЗ, но в доступных нам сообщениях этой комиссии [141] ничего подобного не выявлено. Из многих сообщений MIRD следует, что вряд ли нужный материал имеется и там<sup>108</sup>. В них, как и в публикациях M. Stabin [36–43], могут иметь место, вероятно, сравнения определения доз с помощью различных систем в рамках MIRD- и МКРЗ-формализма.

В тексте BEIR-VII [149] аббревиатура «MIRD», равно как и фамилии 'Marinelli' и 'Loevinger', отсутствуют вовсе. В восьми сообщениях НКДАР за 1962–2008 гг., посвященных медицинскому облучению (последнее [170] и другие), хотя и встречаются краткие разборы систем MIRD, а также МКРЗ, сравнения оценок доз на ШЖ при определении разными методами, судя по компьютерному поиску в этих документах, также нет (впрочем, руководства по дозиметрии входят в компетенцию не НКДАР, а МКРЗ).

Классическое полуэмпирическое определение дозы на ШЖ от введенного радиойода (или, напротив, расчет активности, необходимой для создания требуемой

<sup>108</sup> Основополагающий Pamphlet № 1 [68, 132] недоступен.

терапевтической дозы), проводимое по основной формуле, как можно было убедиться, широко встречается в клинике разных стран до настоящего времени [35, 46, 81, 84, 85, 88–91, 145, 155, 166, 173, 175–177, 186, 189, 192, 203–208, 211, 214–216 и др.]. В свете этого представляется странным, что данные по сравнительной дозиметрии ЩЖ разными методами, по всей видимости, редки.

Что же касается отечественной радиойодной терапии, то, согласно национальному руководству по эндокринологии (Абрамова Н.А. и др., 2009 [145]), «клиническое значение индивидуального планирования радиойодной терапии продолжает оставаться предметом дискуссий». В пособии [145] указывается на два подхода к определению рекомендуемой для терапии активности  $^{131}\text{I}$  («стандартной» величины для всех пациентов и полученной на базе индивидуального расчета с учетом, по сути, всех параметров основной формулы). Но далее из [145] становится понятно, что превалирует, вероятно, все же «упрощенное дозиметрическое планирование» с введением стандартных доз  $^{131}\text{I}$  (200–800 МБк при тиреотоксикозах и 3700–7400 МБк при терапии рака с метастазами; в зависимости от величины 24-часового захвата).

### Заключение

Намеченная цель настоящего цикла исследований, состоящая в аналитическом поиске практического порога канцерогенного эффекта  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ в эксперименте и эпидемиологии (что так и не было сделано окончательно за порядка 70 лет) [1], предусматривает так называемые синтетические, или объединяющие исследования опубликованных данных (наиболее реальными для выполнения среди которых являются обзор, мета- и pooled-анализы) [2–4, 224]. Таким образом, с неизбежностью возникает вопрос о сравнении между собой данных из работ разных лет, с учетом, в нашем случае, почти 70-летнего периода, в течение которого проводились исследования эффектов радиойода [11, 48, 74, 108–111, 114, 125, 126, 153, 157–166, 194]. Причем сравниваться должны не только эффекты, но и дозы, их вызывающие, не говоря уже о сопоставлении методического качества и достоверности результатов различных работ, входящих в единую совокупность, что весьма важно для мета- и/или pooled-анализа данных [4, 224].

Поэтому в каждом случае важно, каким методом определялась или оценивалась доза на ЩЖ в той или иной публикации, насколько этот метод корректен в свете современного положения дел, и насколько полученные данные могут быть сравнимы с данными из других работ в изучаемой базе, которые, возможно, были получены иными методами. Не последнюю роль в изначальной дифференциации играют и различные размерности единиц поглощенной дозы на ЩЖ, используемые в те или иные десятилетия.

Первичный анализ опубликованных радиобиологических, медицинских и эпидемиологических данных в плане дозиметрии ЩЖ после введения  $^{131}\text{I}$  продемонстрировал, что, по всем признакам, нет ничего полностью унифицированного и устоявшегося. Практически одна и та же называемая почти всеми формула для рас-

чета доз внутреннего облучения от инкорпорированных радионуклидов в различных работах имела самое разное собрание придаваемых ей имен (всего насчитано семь), причем в разных сочетаниях, а также самые различные модификации с несовпадающими числовыми коэффициентами. Никаких объяснений при первичном обзоре всей такой литературы, включая, порой, даже фундаментальные пособия или статьи ведущих специалистов по дозиметрии внутреннего облучения [35–40, 46, 81, 144, 145], нами обнаружено не было. Поэтому на первом этапе представленного цикла работ пришлось провести углубленное обзорно-аналитическое исследование на предмет методик определения дозы от внутреннего облучения, с упором, понятно, на дозу в ЩЖ после воздействия  $^{131}\text{I}$ .

Ощутимая, как сказано, эклектика в понятиях, формулах и придаваемых им именах создателей потребовала вначале изложения истории появления и развития дозиметрии инкорпорированных радионуклидов, которая имеет истоком работу Леонидаса Маринелли (L.D. Marinelli) от 1942 г. [11]. Эта работа имела недостатки и незаконченность, и, потому, основы главной формулы внутренней дозиметрии были, как считается, заложены в трех статьях L.D. Marinelli, E.H. Qumby (Эдит Квимби) и G.J. Nine (Джеральд Хайн) в 1948 г. [108–110]. Формула предусматривала учет средней энергии радионуклида, первоначальную введенную активность на 1 г массы интересующего органа и время полужизни изотопа в организме (ткани), которое складывалось из периодов его физического полураспада и биологического полувыведения.

В дальнейшем для ЩЖ в эту формулу был введен параметр захвата ('uptake') радиойода, зависящий от клинических и биологических особенностей конкретного вида организма или конкретного индивидуума (вероятно, такой вклад сделала E.H. Qumby).

Несмотря на признаваемый уже с конца 1940-х – начала 1950-х гг. приоритет L.D. Marinelli, E.H. Qumby и G.J. Nine в создании основной формулы классической дозиметрии в 1948 г., и до этого момента имелись методы оценки дозы внутреннего облучения, в частности от радиойода на ЩЖ. Одни из них были относительно примитивны (метод E.M. Chapman и R.D. Evans, 1946 [96]), но другие, как, к примеру, представленный в работе Hertz S., Roberts A., 1946 [115], оказались практически аналогичными внедренному в более поздние годы основному методу.

В 1953–1956 гг. Роберт Левинджер (R. Loevinger) с соавт. усовершенствовал формулу в плане новых размерностей дозы и ряда модификаций уравнения для расчета доз от  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучения инкорпорированных радионуклидов (в том числе для введения  $^{131}\text{I}$ ) [15, 16, 92, 129]. Увидело свет фундаментальное руководство по дозиметрии (New York: Academic Press, 1956) [15, 16], в котором R. Loevinger с двумя соавторами написали соответствующую главу [92]. Это пособие стало неким руководством на все времена и доныне неоднократно цитируется и используется. В итоге, основная формула так называемой «классической» [67] дозиметрии (или «метода» [36, 38, 39]) окончательно сформировалась в середине 1950-х гг.

Однако эта формула являлась все же упрощенной в плане моделирования реальной ситуации в конкретных органах и тканях, и с 1960-х гг. практически параллельно развивались две более сложные дозиметрические системы – медицинского облучения (MIRD-схема для воздействия излучения только с низкой ЛПЭ) [68, 132]) и система МКРЗ для профессионального облучения всеми видами ионизирующей радиации. Последняя оперировала не дозой, а эквивалентом дозы и взвешивающим фактором [22, 36, 38, 72, 79]. В обеих системах по мере развития использовали все более и более сложный математический аппарат и фантомы, моделирующие отдельные органы и ткани, а также индивидуумов различного возраста, пола и пр. [35, 46, 77, 79, 139].

Согласно ведущему специалисту [36, 38–40] и пособиям из соответствующей области [144], а также документам MIRD [47], обе схемы (MIRD и МКРЗ) основаны на одном и том же уравнении (по-видимому, «классическом»), «абсолютно идентичны и приводят к одним и тем же результатам» [36, 47, 144]. Однако из специально посвященной этому вопросу публикации MIRD [47] следует, что ситуация не столь проста: из 24 используемых в формулах символов не совпадали 19 (по крайней мере на 2009 г. [47]).

Тем не менее, из утверждения в [36, 47, 144] следует, что сравнивать между собой результаты исследований, в которых дозы определены по двум указанным схемам, все же можно, ибо обе они основаны на одном и том же уравнении и выкладках.

Далее в настоящем сообщении нами был проведен детализированный обзор по всем промежуточным этапам, которые приводят к основной формуле классической дозиметрии. Рассматриваемый материал базировался преимущественно на переводе 1958 г. [15] главы R. Loevinger с соавторами [92] из упомянутого пособия по дозиметрии 1956 г. [16], а также на других русскоязычных источниках [24, 35, 46] с привлечением ряда оригинальных работ [20, 48, 77, 80, 114, 128, 129, 153, 157, 169 и др.]. Обнаружено, что, по сути, имеется одно «классическое» уравнение и две его модификации для расчета доз от  $\beta$ - и  $\gamma$ -излучения конкретно  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ. Именно эти три уравнения использовались все последующие десятилетия в тех или иных вариациях в радиобиологии и в клинике радиойодной диагностики и терапии.

Однако наши исследования продемонстрировали значительные и мало объяснимые вариации численных коэффициентов в основных формулах у разных авторов (в основном – терапия гипертиреозидных состояний), причем конечные уравнения почти всегда отличались от базовой формулы 1950-х гг. (публикуемой, тем не менее, до настоящего времени в большинстве руководств и обзоров в оригинальном виде 1956 г.). Равным образом, был отмечен хаос в именных наименованиях формулы и ее модификаций, который не являлся оправданным в плане авторства этих модификаций. Семь встреченных имен фигурировали в самых разнообразных сочетаниях и количествах, и это отражало, видимо, только потерю первоначальной информации от десятилетия к десятилетию. А также – отсутствие устоявшейся номенклатуры или даже обиходно-научного сленга в области дозиметрии внутрен-

него облучения. Наиболее часто встречалось название для основного уравнения «формула Маринелли», хотя на самом деле, учитывая авторство и вклады 1940-х – 1950-х гг., эта формула должна называться «формула Маринелли–Квимби–Хайна», точнее же – «формула Маринелли–Квимби–Хайна–Левинджера».

Отдельным моментом представленного сообщения являлся анализ опубликованных работ, в которых было проведено сравнение величины доз от  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ, определенных разными методами. Помимо фразы из [177], что результаты оценки по основной формуле отличаются от расчетов по MIRD-схеме на 10 % (без дальнейшей конкретики), было обнаружено только пять подобных публикаций, причем имеющиеся данные в целом противоречивы. В опытах на крысах 1979 г. классический метод статистически значимо завысил значение по сравнению с полученным MIRD [69], в то время как при радионуклидной терапии гипертиреоза в 2004 г. никаких отличий в подобной ситуации не обнаружено [86] (дозы в этой работе отличались от уровня экспозиции крыс в [69] более чем на два порядка). Согласно документу 1980 г. Комиссии европейских сообществ [194], ощутимых отличий при определении дозы на ЩЖ человека по схеме MIRD и по классическому методу также не зарегистрировано. Еще в одной публикации, от 2012 г. [223], при прямом определении дозы от  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ человека термомлюминесцентным дозиметром и путем расчета по MIRD-схеме авторы пришли к выводу, что последний способ завышает результаты. В то же время, параллельное определение параметров поглощенной дозы ЩЖ крыс от  $^{131}\text{I}$  классическим методом и методом Монте-Карло продемонстрировало в работе 1998 г. [213] почти полное совпадение.

Воспроизведенные, обобщенные и полученные в настоящем сообщении данные позволяют, во-первых, проводить более адекватный и осмысленный сравнительный анализ использованных в различных работах методик определения дозы от  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ (и, таким образом, самих оцененных доз). Во-вторых, детализированный обзор по становлению и развитию систем внутренней дозиметрии, раскрывающий упрощенную суть основной ее формулы, по всем признакам не имеет аналогов в отечественной литературе. Такой обзор должен был быть написан, учитывая все выявившиеся неопределенности, эклектику, несовпадения, ошибки даже в профильных российских пособиях и явную эзотерику в указанной области. Настоящее сообщение должно послужить неким информационным руководством для других авторов, занимающихся проблемами воздействия радиойода в радиобиологии, медицине и эпидемиологии. Мы постарались как можно яснее указать основные вехи и разъяснить все те проблемы, с которыми столкнулись в своих исследованиях. Хотя на некоторые вопросы ответа так и не было получено.

В следующем сообщении намечен обзор по конкретным использованным способам оценки поглощенных доз от  $^{131}\text{I}$  на ЩЖ и по сопутствующим деталям его метаболизма у различных видов млекопитающих.

Благодарим Б.Я. Наркевича за предоставленные материалы и консультации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Уйба В.В. Риск рака щитовидной железы после воздействия  $^{131}\text{I}$ : объединенный анализ экспериментальных и эпидемиологических данных за семь десятилетий. Сообщение 1. Актуальность проблемы и постановка задач для цикла исследований // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 6. С. 25–49.
2. Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 464 с.
3. World Health Organization Centre for Health Development. A Glossary of terms for Community Health Care and Services for Older Persons. 2004. (Цитировано по: «The Rulebase Foundation». [https://definedterm.com/synthetic\\_study](https://definedterm.com/synthetic_study); дата обращения 11.01.2017.)
4. Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бирюков А.П. Объединенный (pooled) анализ частоты генных перестроек *RET/PTC* в спонтанных и радиогенных папиллярных карциномах щитовидной железы // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. Т. 55. № 4. С. 355–388.
5. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? // Proc. R. Soc. Med. 1965. Vol. 58. P. 295–300.
6. Rothman K.J. Causes // Amer. J. Epidemiol. 1976. Vol. 104. № 6. P. 587–592.
7. Rothman K.J., Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology // Amer. J. Public Health. 2005. Vol. 95. Suppl 1. P. S144–S150.
8. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology // Amer. J. Epidemiol. 1991. Vol. 133. № 7. P. 635–648.
9. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York. 2008. P. 17–322.
10. Hofmann B., Holm S., Iversen J.-G. Philosophy of science // In: 'Research methodology in the medical and biological sciences'. Ed. by P. Laake, H.B. Benestad, B.R. Olsen. – Academic Press, Elsevier. 2007. P. 1–32.
11. Marinelli L.D. Dosage Determination with Radioactive Isotopes // Amer. J. Roentgenol. 1942. Vol. 47. P. 210–216.
12. ICRP Publication 53 (1988). Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals // Ann. ICRP. 1988. Vol. 18. 1988.
13. ICRP Publication 71 (1995). Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part 4. Inhalation dose coefficients // Ann. ICRP 25 (3–4). 1995.
14. NCRP Report No. 164. Uncertainties in internal radiation dose assessment. National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda. 2010.
15. Радиационная дозиметрия. Под ред. Дж. Хайна и Г. Браунелла. Пер. с англ. под ред. Н.Г. Гусева и К.А. Труханова. – М.: Изд. ин. лит. 1958. 760 с.
16. Hine G.J., Brownell G.L. (eds) Radiation dosimetry. – New York: Academic Press. 1956.
17. Radiation Dosimetry: Vol. I: Fundamentals. Ed. by F.H. Attix, W.C. Roesch. – New York: Academic Press. 1968.
18. Radiation Dosimetry: Vol. II: Instrumentation. Ed. by F.H. Attix, W.C. Roesch. – New York: Academic Press. 1966.
19. Radiation Dosimetry: Vol. III: Sources, Fields, Measurements, and Applications. Ed. by F.H. Attix, E. Tochilin. – New York: Academic Press. 1969.
20. Атабек А.А. Радиоактивный йод в терапии тиреотоксикозов. – М.: Медгиз, 1959. 184 с.
21. Loevinger R., Berman M. A formalism for calculation of absorbed dose from radionuclides // Phys. Med. Biol. 1968. Vol. 13. № 2. P. 205–217.
22. Report of ICRP Committee II on permissible dose for internal radiation (1959), with bibliography for biological, mathematical and physical data // Health. Phys. 1960. Vol. 3. P. 1–380.
23. Моисеев А.А., Иванов В.И. Краткий справочник по радиационной защите и дозиметрии. – М.: Атомиздат, 1964. 184 с.
24. Моисеев А.А., Иванов В.И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. Изд. 2-е. – М.: Атомиздат, 1974. 336 с.
25. Моисеев А.А., Иванов В.И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Атомиздат, 1984. 296 с.
26. Моисеев А.А., Иванов В.И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Атомиздат, 1990. 252 с.
27. Кронгауз А.Н., Ляпидевский В.К., Фролова А.В., Физические основы клинической дозиметрии. – М.: Атомиздат. 1969. 304 с.
28. Иванов В.И. Курс дозиметрии. Учебник для вузов. 4-е изд. перераб. и доп. – М.: Энергоатомиздат, 1988. 400 с.
29. Голубев Б.П. Дозиметрия и защита от ионизирующих излучений. Учебник для вузов. Под ред. Е.Л. Столяровой. 4-е изд. – М.: Энергоатомиздат, 1986. 464 с.
30. Осанов Д.П., Лихтарев И.А. Дозиметрия излучений инкорпорированных радиоактивных веществ. – М.: Атомиздат, 1977. 199 с.
31. Шапов В.П. Тканеводозиметрические характеристики основных радиоактивных изотопов. Справочник. – М.: Атомиздат, 1972. 128 с.
32. Наркевич Б.Я., Костылев В.А., Левчук А.В. и соавт. Радиационная безопасность в медицинской радиологии. Часть 2. Обеспечение радиационной безопасности пациентов // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 9. С. 46–57.
33. Наркевич Б.Я., Ширяев С.В. Методические основы радионуклидной терапии // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2004. Т. 49. № 5. С. 35–44.
34. Климанов В.А. Физика ядерной медицины. Часть 1. Физический фундамент ядерной медицины, устройство и основные характеристики гамма-камер и коллиматоров  $\gamma$ -излучения, однофотонная эмиссионная томографии, реконструкция распределений радионуклидов в организме человека, получение радионуклидов. Учебное пособие. – М.: НИЯУ МИФИ. 2012. 308 с.
35. Беляев В.Н., Климанов В.А. Физика ядерной медицины. Часть 2. Позитронно-эмиссионные сканеры, реконструкция изображений в позитронно-эмиссионной томографии, комбинированные системы ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/ПЭТ, кинетика радиофармпрепаратов, радионуклидная терапия, внутренняя дозиметрия, радиационная безопасность. Учебное пособие. – М.: НИЯУ МИФИ. 2012. 248 с.
36. Stabin M.G. Demystifying internal dose calculations // The RADAR site. ([www.doseinfo-radar.com/demystify.doc](http://www.doseinfo-radar.com/demystify.doc); дата обращения 12.12.2016.)
37. Stabin M.G., Siegel J.A. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. Health Phys. 2003. Vol. 85. № 3. P. 294–310.
38. Stabin M. Nuclear medicine dosimetry // Phys. Med. Biol. 2006. Vol. 51. № 13. P. R187–R202.
39. Stabin M.G. Radiation protection and dosimetry. An introduction to Health Physics. – New York: Springer-Verlag. 2007. 384 pp.
40. Stabin M.G., Brill A.B. State of the art in nuclear medicine dose assessment // Semin. Nucl. Med. 2008. Vol. 38. № 5. P. 308–320.
41. Stabin M.G. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine // J. Nucl. Med. 1996. Vol. 37. № 3. P. 538–546.
42. Stabin M.G., Sparks R.B. MIRDOSE4 does not exist // J. Nucl. Med. 1996. Vol. 40. Suppl. P. 306.
43. Stabin M.G., da Luz P.L. New decay data for internal and external dose assessment // Health Phys. 2002. Vol. 83. № 4. P. 471–475.
44. Stabin M.G. Fundamental of nuclear medicine dosimetry. – New York. 2008. Springer.
45. Климанов В.А., Крамер-Агеев Е.А., Смирнов В.В. Радиационная дозиметрия. Часть 1. Передача и поглощение энергии ионизирующих излучений в веществе. Теоретический фундамент радиационной дозиметрии. Интерпретация показаний детекторов. Методы расчета доз от внешних источников. Под ред. В.А. Климанова. – М.: НИЯУ МИФИ. 2014. 286 с.
46. Климанов В.А., Крамер-Агеев Е.А., Смирнов В.В. Радиационная дозиметрия. Часть 2. Методы дозиметрии фотонов, заряженных частиц и нейтронов. Калибровка пучков ионизирующих излучений. Дозиметрия в лучевой терапии и ядерной медицине. Под ред. В.А. Климанова. – М.: НИЯУ МИФИ. 2014. 320 с.
47. Bolch W.E., Eckerman K.F., Sgouros G., Thomas S.R. MIRD Pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry – standardization of nomenclature // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 477–484.

48. Marinelli L.D. Dosage determination in the use of radioactive isotopes // *J. Clin. Invest.* 1949. Vol. 28. № 6. Pt 1. P. 1271–1280.
49. Conard R.A., Rall J.E., Sutow W.W. Thyroid nodules as a late sequela of radioactive fallout in a Marshall Island population exposed in 1954 // *New Eng. J. Med.* 1966. Vol. 274. № 25. 1391–1399.
50. Garner R.J., Sanson B.F., Jones H.G., West L.C. Fission products and the dairy cow. 5. The radiotoxicity of iodine-131 // *J. Comp. Pathol.* 1961. Vol. 71. P. 71–84.
51. Gilbert E.S., Huang L., Bouville A. et al. Thyroid cancer rates and  $^{131}\text{I}$  doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests: an update // *Radiat. Res.* 2010. Vol. 173. № 5. P. 659–664.
52. Shinkarev S.M., Kottenko K.V., Granovskaya E.O. et al. Estimation of the contribution of short-lived radioiodines to the thyroid dose for the public in case of inhalation intake following the Fukushima accident // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2015. Vol. 164. № (1–2). P. 51–56.
53. Gavrillin Y.I., Khrouch V.T., Shinkarev S.M. et al. Chernobyl accident: reconstruction of thyroid dose for inhabitants of the Republic of Belarus // *Health Phys.* 1999. Vol. 76. № 2. P. 105–119.
54. Drozdovitch V., Minenko V., Khrouch V. et al. Thyroid dose estimates for a cohort of Belarusian children exposed to radiation from the Chernobyl accident // *Radiat. Res.* 2013. Vol. 179. № 5. P. 597–609.
55. Likhtarov I., Kovgan L., Vavilov S. et al. Post-Chernobyl thyroid cancers in Ukraine. Report 1: estimation of thyroid doses // *Radiat. Res.* 2005. Vol. 163. № 2. P. 125–136.
56. Kereiakes J.G., Wellman H.N., Tieman J., Saenger E.L. Radiopharmaceutical dosimetry in pediatrics // *Radiology.* 1968. Vol. 90. № 5. P. 925–930.
57. Jacob P., Bogdanova T., Buglova E. et al. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident // *Radiat. Res.* 2006. Vol. 165. № 1. P. 1–8.
58. Bustad L.K., George L.A. Jr, Marks S. Biological effects of  $\text{I}^{131}$  continuously administered to sheep // *Radiat. Res.* 1957. Vol. 6. № 3. P. 380–413.
59. Peterson M.E., Kintzer P.P., Hurley J.R., Becker D.V. Radioactive iodine treatment of a functional thyroid carcinoma producing hyperthyroidism in a dog // *J. Vet. Intern. Med.* 1989. Vol. 3. № 1. P. 20–25.
60. Шведов В.Л. Поглощение радиоактивного йода щитовидной железой и нарушение ее функции в условиях хронического эксперимента // *Мед. радиология.* 1961. Т. 6. № 6. С. 38–41.
61. Walinder G., Sjoden A.M. Effect of irradiation on thyroid growth in mouse foetuses and goitrogen challenged adult mice // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1971. Vol. 10. № 6. P. 579–592.
62. Book S.A., McNeill D.A., Parks N.J., Spangler W.L. Comparative effects of iodine-132 and iodine-131 in rat thyroid glands // *Radiat. Res.* 1980. Vol. 81. № 2. P. 246–253.
63. Moore W., Colvin M. The effect of  $^{131}\text{I}$  on the aberration-rate of chromosomes from Chinese hamster thyroids // *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med.* 1966. Vol. 10. № 4. P. 391–401.
64. Book S.A., McNeill D.A., Spangler W.L. Age and its influence on effects of iodine-131 in guinea pig thyroid glands // *Radiat. Res.* 1980. Vol. 81. № 2. P. 254–261.
65. Prakash P., St Clair L.E., Romack F.E. Localization of radioiodine in the tissues of swine: an autoradiographic study // *Acta Histochem.* 1976. Vol. 57. № 2. P. 282–290.
66. Loevinger R. The dosimetry of beta sources in tissue. The point-source function // *Radiology.* 1956. Vol. 66. № 1. P. 55–62.
67. Van Nostrand D., Atkins F., Yeganeh F. et al. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma // *Thyroid.* 2002. Vol. 12. № 2. P. 121–134.
68. Loevinger R., Berman M. A schema for absorbed-dose calculations for biologically-distributed radionuclides. MIRD Pamphlet No. 1. – New York, NY: Society of Nuclear Medicine, 1968.
69. Lee W., Shleien B., Telles N.C., Chiacchierini R.P. An accurate method of  $^{131}\text{I}$  dosimetry in the rat thyroid // *Radiat. Res.* 1979. Vol. 79. № 1. P. 55–62.
70. Spetz J., Rudqvist N., Forssell-Aronsson E. Biodistribution and dosimetry of free  $^{211}\text{At}$ ,  $^{125}\text{I}$ - and  $^{131}\text{I}$ - in rats // *Cancer Biother. Radiopharm.* 2013. Vol. 28. № 9. P. 657–664.
71. Rudqvist N., Schuler E., Parris T.Z. et al. Dose-specific transcriptional responses in thyroid tissue in mice after ( $^{131}\text{I}$ ) administration // *Nucl. Med. Biol.* 2015. Vol. 42. № 3. P. 263–268.
72. ICRP Publication 60 (1990). – New York: Pergamon Press. 1991.
73. Lyra M., Phinou P. Internal dosimetry in Nuclear Medicine: a summary of its development, applications and current limitations // *RSO Magazine.* 2000. Vol. 5. № 2. P. 17–30.
74. Seidlin S.M., Marinelli L.D., Oshry E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid // *J. Amer. Med. Assoc. (JAMA).* 1946. Vol. 132. № 14. P. 838–847.
75. NCRP Report No. 83. The experimental basis for absorbed-dose calculations in medical uses of radionuclides. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda. 1985. 109 pp.
76. Svegborn S.L. Experimental studies of the biokinetics of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe1-octreotide,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI,  $^{14}\text{C}$ -triolein and  $^{14}\text{C}$ -urea and development of dosimetric models // *Doct. Diss. Dep. Radiat. Phys.* Malmö. Lund University. Malmö University Hospital. Malmö, 1999. 70 pp. ([http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/30/018/30018803.pdf](http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/30/018/30018803.pdf); дата обращения 16.01.2017.)
77. Schlafke-Stelson A.T., Watson E.E., Cloutier R.J. A history of medical internal dosimetry // *Health Phys.* 1995. Vol. 69. № 5. P. 766–782.
78. Zanzonico P.B. Internal radionuclide radiation dosimetry: a review of basic concepts and recent developments // *J. Nucl. Med.* 2000. Vol. 41. № 2. P. 297–308.
79. Potter C.A. Internal dosimetry—a review // *Health Phys.* 2004. Vol. 87. № 5. P. 455–468; *Health Phys.* 2005. Vol. 88. № 6. P. 565–578.
80. Mattsson S., Johansson L., Jonsson H., Nosslin B. Radioactive iodine in thyroid medicine—how it started in Sweden and some of today's challenges // *Acta Oncol.* 2006. Vol. 45. № 8. P. 1031–1036.
81. McParland B.J. Nuclear Medicine Radiation Dosimetry. Advanced Theoretical Principles. – London: Springer-Verlag. 2010. 610 pp.
82. Saenger E.L., Seltzer R.A., Sterling T.D., Kereiakes J.G. Carcinogenic effects of  $\text{I-131}$  compared with X-irradiation – a review // *Health Phys.* 1963. Vol. 9. P. 1371–1384.
83. Greig W.R., Smith J.F., Orr J.S., Foster C.J. Comparative survivals of rat thyroid cells *in vivo* after  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  and X irradiations // *Brit. J. Radiol.* 1970. Vol. 43. № 512. P. 542–548.
84. Read C.H. Jr1, Tansey M.J., Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 9. P. 4229–4233.
85. Kita T., Yokoyama K., Kinuya S. Single dose planning for radioiodine-131 therapy of Graves' disease // *Ann. Nucl. Med.* 2004. Vol. 18. № 2. P. 151–155.
86. Traino A.C., Di Martino F., Lazzeri M. A dosimetric approach to patient-specific radioiodine treatment of Graves' disease with incorporation of treatment-induced changes in thyroid mass // *Med. Phys.* 2004. Vol. 31. № 7. P. 2121–2127.
87. Nakajo M., Tsuchimochi Sh., Tanabe H. et al. Three basic patterns of changes in serum thyroid hormone levels in Graves' disease during the one-year period after radioiodine therapy // *Ann. Nucl. Med.* 2005. Vol. 19. № 4. P. 297–308.
88. Regalbuto C., Marturano I., Condorelli A. et al. Radiometabolic treatment of hyperthyroidism with a calculated dose of  $^{131}\text{I}$ -iodine: Results of one-year follow-up // *J. Endocrinol. Invest.* 2009. Vol. 32. № 2. P. 134–138.
89. Goldsmith S.J. Nuclear Endocrinology. Board Review. Presentation. // SNM Annual Meeting. New York Presbyterian-Weill Cornell Medical Center. New York. 2009. 68 slides. ([http://apps.snm.org/docs/CME/PresenterItems/EventID\\_85/PresenterItemType-1\\_2](http://apps.snm.org/docs/CME/PresenterItems/EventID_85/PresenterItemType-1_2); дата обращения 23.01.2017.)
90. Nakatake N., Fukata S., Tajiri J. Prediction of post-treatment hypothyroidism using changes in thyroid volume after radioactive iodine therapy in adolescent patients with Graves' disease // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* 2011. Vol. 2011. № 14. 6 pp. (<http://www.ijpeonline.com/content/2011/1/14>; дата обращения 26.01.2017.)
91. Szumowski P., Rogowski F., Abdelrazek S. et al. Iodine isotope  $^{131}\text{I}$  therapy for toxic nodular goitre: treatment efficacy parameters // *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* 2012. Vol. 15. № 1. P. 7–13.
92. Loevinger R., Holt J.G., Hine J.G. Chapter 17. Internally administered radioisotopes // In: Hine G.J., Brownell G.L. (eds) *Radiation dosimetry.* New York: Academic Press. 1956. P. 803–875.
93. Климанов В.А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Часть 2. Дистанционная лучевая терапия пучками заряженных частиц и нейтронов. Брахитерапия и радионуклидная терапия. Учебное пособие. – М.: МИФИ. 2008. 328 с.

94. Marinelli L.D., Hill R.F. Radiation dosimetry in the treatment of functional thyroid carcinoma with  $^{131}\text{I}$  // *Radiology*. 1950. Vol. 55. № 4. P. 494–501.
95. Sawin C.T., Becker D.V. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history // *Thyroid*. 1997. Vol. 7. № 2. P. 163–176.
96. Chapman E.M., Evans R.D. The treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine // *J. Amer. Med. Assoc. (JAMA)*. 1946. Vol. 131. P. 86–91.
97. Hertz S., Roberts A., Means J.H., Evans R.D. Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology: II. Iodine collection by normal and hyperplastic thyroids in rabbits // *Trans. Amer. A. Study Goiter*. 1939. P. 260.
98. Hertz S., Roberts A., Means J.H., Evans R.D. Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology. II. Iodine collection by normal and hyperplastic thyroids in rabbits // *Amer. J. Physiol.* 1940. Vol. 128. P. 565–576.
99. Morgan K.Z. The use of the roentgen equivalent physical (rep) // Oak Ridge National Laboratory. Health Physics Division. Contract No W-7405-Eng-26. Report Number; ORNL-783. – Oak Ridge, Tennessee. 1950. 8 pp. (<http://web.ornl.gov/info/reports/1950/3445603608004.pdf>; дата обращения 24.01.2017.)
100. Parker H.M. Health physics, instrumentation and radiation protection // *Health Physics*. 1980. Vol. 38. № 6. P. 957–996.
101. Parker H.M. Health-physics, instrumentation, and radiation protection // *Adv. Biol. Med. Phys.* 1948. Vol. 1. P. 223–285.
102. Swallow A.J. Radiation chemistry of organic compounds: international series of monographs on radiation effects in materials. – Pergamon Press. Oxford. London. New York. Paris. 1960. 380 pp.
103. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. – М., «Высш. школа». 1977. 368 с.
104. NCRP Report No. 156. Development of a Biokinetic Model for Radionuclide-contaminated Wounds for their Assessment, Dosimetry and Treatment. National Council on Radiation Protection and Measurements. Bethesda. 2008.
105. Rem. Unit of measurement // *Encyclopaedia Britannica*. (<https://www.britannica.com/science/rem-unit-of-measurement>; дата обращения 26.01.2017.)
106. Гребенюк А.Н., Стрелова О.Ю., Лезева В.И., Степанова Е.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины. – СПб: «Изд-во ФОЛИАНТ». 2012. 232 с.
107. Дозиметрическое планирование радионуклидной терапии // Сайт Эндокринологического научного центра. Отдел радионуклидной диагностики и терапии. (<https://www.ornl.ru/innovation/26/djozimetricheskoe-planirovanie-radionuklidnoj-terapii-1>; дата обращения 27.01.2017.)
108. Marinelli L.D., Quimby E.H., Hine G.J. Dosage determination with radioactive isotopes I. Fundamental dosage formulae // *Nucleonics*. 1948. Vol. 2. № 4. P. 56.
109. Marinelli L.D., Quimby E.H., Hine G.J. Dosage determination with radioactive isotopes II. Practical considerations in therapy and protection // *Nucleonics*. 1948. Vol. 2. № 5. PT. 1. P. 44–49.
110. Marinelli L.D., Quimby E.H., Hine G.J. Dosage determination with radioactive isotopes. II. Practical considerations in therapy and protection // *Amer. J. Roentgenol. Radiol. Ther.* 1948. Vol. 59. № 2. P. 260–280.
111. Nickson J.J. Dosimetric and protective considerations for radioactive iodine // *J. Clin. Endocrinol.* 1948. Vol. 8. № 9. P. 721–731.
112. Frank H., Gray S.J. The determination of plasma volume in man with radioactive chromic chloride // *J. Clin. Invest.* 1953. Vol. 32. № 10. P. 991–999.
113. Conversion factor // In: *English Living Oxford Dictionaries*. ([https://en.oxforddictionaries.com/definition/conversion\\_factor](https://en.oxforddictionaries.com/definition/conversion_factor); дата обращения 06.01.2017.)
114. Soley M.H., Foreman N. Radioiodine therapy in Graves' disease; a review // *J. Clin. Invest.* 1949. Vol. 28. № 6. Pt. 1. P. 1367–1374.
115. Hertz S., Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology, VII: the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism // *J. Amer. Med. Assoc. (JAMA)* 1946. Vol. 131. P. 81–86.
116. Румянцев П.О., Корнев С.В. История появления терапии радиоактивным йодом // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2015. Т. 11. № 4. С. 55–55.
117. Skanse B.N. The biologic effect of irradiation by radioactive iodine // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1948. Vol. 8. № 9. P. 707–716.
118. Бударков В.А. Влияние  $^{131}\text{I}$  на щитовидную железу кур и их потомков // *Радиц. биология. Радиоэкология*. 2015. Т. 55. № 2. С. 180–196.
119. Brues A.M. Biological hazards in toxicity of radioactive isotopes // *J. Clin. Invest.* 1949. Vol. 28. № 6. Pt. 1. P. 286–296.
120. Maloof F., Dobyns B.M., Vickery A.L. The effect of various doses of radioactive iodine on the function and structure of the thyroid of the rat // *Endocrinology*. 1952. Vol. 50. № 6. P. 612–638.
121. Doniach I. The effect of radioactive iodine alone and in combination with methylthiouracil upon tumour production in the rat's thyroid gland // *Brit. J. Cancer*. 1953. Vol. 7. № 2. P. 181–202.
122. Evans R.D. Tissue dosage in radio-isotope therapy // *Amer. J. Roentgenol. Radium. Ther.* 1947. Vol. 58. № 6. P. 754–756.
123. Hertz B. A daughter's efforts to preserve her physician father's extraordinary legacy (Saul Hertz) // *Сайт EMPOWER*. ([http://www.empoweryourhealth.org/magazine/vol6\\_issue1/a\\_daughters\\_efforts\\_to\\_preserve\\_her\\_physician\\_fathers\\_extraordinary\\_legacy](http://www.empoweryourhealth.org/magazine/vol6_issue1/a_daughters_efforts_to_preserve_her_physician_fathers_extraordinary_legacy); дата обращения 06.02.2017.)
124. Quimby E.H. Dosimetry of internally administered radioactive isotopes // In: *A Manual of artificial radioisotope therapy*. – New York: Academic Press. 1951. P. 36–52.
125. Quimby E.H., McCune D.J. Uptake of radioactive iodine by the normal and disordered thyroid gland in children // *Radiology*. 1947. Vol. 49. № 2. P. 201–205.
126. Quimby E.H., McCune D.J. Uptake of radioactive iodine by the normal and by the disordered thyroid gland in children // *Amer. J. Dis. Child*. 1948. Vol. 75. № 3. P. 440.
127. Quimby E.H., Werner S.C., Schmidt C. Influence of age, sex, and season upon radiiodine uptake by the human thyroid // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1950. Vol. 75. № 2. P. 537–540.
128. Quimby E.H. Radioactive isotopes in clinical diagnosis // In: *Advances in Biological and Medical Physics*: Vol. 2. Ed. by J.H. Lawrence, J.G. Hamilton. – New York: Academic Press. 1951. P. 243–267.
129. Loevinger R. Calculation of radiation dosage in internal therapy with  $^{131}\text{I}$  // In: *Radioisotopes in Medicine*. OSAEC Conference, Sept. 1953. ORO-125. – Oak Ridge TN. Washington, Atomic Energy Commission. 1955. P. 91–102.
130. Loevinger R., Japha E., Brownell G. Chapter 16. Discrete radioisotope processes // In: Hine G.J., Brownell G.L. (eds) *Radiation dosimetry*. – New York: Academic Press. 1956. P. 694–802.
131. Berger M.J. Distribution of absorbed dose around point sources of electrons and beta particles in water and other media. MIRD Pamphlet No. 7 // *J. Nucl. Med.* 1971. Suppl. 5. P. 5–23.
132. Loevinger R., Berman M. A revised schema for calculating the absorbed dose from biologically distributed radionuclides. MIRD Pamphlet No. 1. Revised ed. – New York, NY: Society of Nuclear Medicine. 1976.
133. Berger M. Energy deposition in water by photons from point isotropic sources. MIRD Pamphlet No. 2 // *J. Nucl. Med.* 1968. Vol. 9. Suppl. 1. P. 15–25.
134. Howell R.W., Wessels B.W., Loevinger R. et al. The MIRD perspective 1999 // *J. Nucl. Med.* 1999. Vol. 40. № 1. P. 3S–10S.
135. Wessels B.W. Loevinger-Berman Award presented to Brownell // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47. № 9. P. 20N.
136. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP*. Ed. by J. Valentin. Amsterdam – New York: Elsevier. 2007. 329 pp.
137. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. – М.: Высшая школа. 2004. 549 с.
138. ICRP Publication 2 (1959). Report of committee II on permissible dose for internal radiation. – Pergamon Press: Oxford. 1959.
139. ICRP Publication 23 (1975). Report of the task group on reference man. Pergamon Press. Oxford. 1975.
140. ICRP Publication 30 (1979). Limits for intakes of radionuclides by workers. Part 1. – Pergamon Press: Oxford. 1979.
141. ICRP Publication 56 (1990). Age-dependent doses to members of the public from intake of Radionuclides – Part 1 // *Ann. ICRP*. 1990. Vol. 20. № 2.
142. ICRP Publication 67 (1993). Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides – Part 2. Ingestion Dose Coefficients // *Ann. ICRP*. 1993. Vol. 23. № 3–4.
143. ICRP Publication 80 (2000). Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. – New York: Pergamon. Press. 2000.

144. Степаненко В.Ф., Скворцов В.Г., Орлов М.Ю. и соавт. Дозиметрическое сопровождение создания радиофармацевтических препаратов для радионуклидной диагностики и терапии: учебное пособие по курсу «Основы физической дозиметрии в радиологии и радиобиологии». – Обнинск: ИАТЭ НИЯУ МИФИ. 2013. 28 с. (<http://studopedia.org/3-16987.html>; дата обращения 31.01.2017.)
145. Абрамова Н.А., Александров А.А., Андреева Е.Н. и соавт. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.И. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 1072 с. (Краткое издание (752 с.): <http://fs1.socmedica.com/e2a8d6e140001015a52f92997f4f44df/Эндокринология.pdf>; дата обращения 2.02.2017.)
146. Audia G., Bersillon O., Blachot J., Wapstra A.H. The NUBASE evaluation of nuclear and decay properties // Nucl. Phys. A. 2003. Vol. 729. P. 3–128.
147. ICRP Publication 56 (1989). Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part 1 // Ann. ICRP. 1989. Vol. 20. P. 1–122.
148. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Biological mechanism of radiation action at low doses. – New York. 2012. 35 pp.
149. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, – National Research Council. (<http://www.nap.edu/catalog/11340.html>; <https://www.nap.edu/read/11340/chapter/1>; дата обращения 11.01.2017.)
150. Котеров А.Н. Малые дозы и малые мощности доз ионизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии XXI века // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 3. С. 5–26.
151. Котеров А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21.
152. Котеров А.Н., Вайнсон А.А. Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2015. Т. 60. № 3. С. 5–31.
153. Quimby E.H. Calculation of dosage in radioiodine therapy // In: Brookhaven Conf. Rep., BNL-C-5, July 1948. P. 43.
154. Масалова Н.Н., Захаренко Р.В. Эффективность радиойодотерапии тиреотоксикоза методом двухэтапного курса с использованием стандартной активности  $^{131}\text{I}$  // Дальневост. мед. журнал. 2010. № 3. С. 87–89.
155. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Фарафонова У.В. и соавт. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высокодифференцированного рака щитовидной железы // Клини. и эксперимент. тиреологическая. 2015. Т. 11. № 1. С. 50–58.
156. Шестакова Г.В., Ефимов А.С., Стронгин Л.Г. Прединдикторы исходов радиойодотерапии болезни Грейвса // Клини. и эксперим. тиреологическая. 2010. Т. 6. № 3. С. 48–53.
157. Hertz S., Roberts A., Evans R.D. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology // Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1938. Vol. 38. P. 510–513.
158. Hertz S., Roberts A., Salter W.T. Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology, IV: the metabolism of iodine in Graves' disease // J. Clin. Invest. 1942. Vol. 21. № 1. P. 25–29.
159. Hertz S., Roberts A. Radioactive iodine as indicator in thyroid physiology. Vol. The use of radioactive iodine in the differential diagnosis of two types of Graves' disease // J. Clin. Invest. 1942. Vol. 21. № 1. P. 31–32.
160. Hamilton J.G. The rates of absorption of the radioactive isotopes of sodium, potassium, chlorine, bromine, and iodine in normal human subjects // Amer. J. Physiol. 1938. Vol. 124. P. 667–678.
161. Hamilton G.J., Soley M.H., Relly W.A., Eichorn K.B. Radioactive iodine studies in childhood hypothyroidism // Amer. J. Dis. Child. 1943. Vol. 66. № 5. P. 495–502.
162. Vanderlaan W.P., Bissell A. Effects of propylthiouracil and of potassium thiocyanate on the uptake of iodine by the thyroid gland of the rat // Endocrinology. 1946. Vol. 39. P. 157–160.
163. Skanse B.N. Radioactive iodine. Its use in studying the urinary excretion of iodine by human in various states of the thyroid function // Acta Medica Scand. 1948. Vol. 131. № 3. P. 251–268.
164. Werner S.C., Quimby E.H., Schmidt C. Clinical experience in diagnosis and treatment of thyroid disorders with radioactive iodine; 8-day half-life // Radiology. 1948. Vol. 51. № 4. P. 564–581.
165. Werner S.C., Quimby E.H., Schmidt C. Radioactive iodine, I-131, in the treatment of hyperthyroidism // Amer. J. Med. 1949. Vol. 7. № 6. P. 731–740.
166. Sanchez M.A., de Miliani Y.Z., de Valeri M.P. et al. Evaluacion del tratamiento con radioyodo en el hipertiroidismo // Rev. Venez. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 3. № 1. P. 25–31. (<http://docplayer.es/11967180-Evaluacion-del-tratamiento-con-radioyodo-en-el-hipertiroidismo.html>; дата обращения 29.01.2017.)
167. Walinder G. Determination of the  $^{131}\text{I}$  dose to the mouse thyroid // Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 1971. Vol. 10. № 6. P. 558–578.
168. Holm L.-E. Thyroid cancer after exposure to radioactive  $^{131}\text{I}$  // Acta Oncol. 2006. Vol. 45. № 8. P. 1037–1040.
169. Seltzer R.A., James G. Kereiakes J.G. et al. Radiation exposure from radioiodine compounds in pediatrics // Radiology. 1964. Vol. 82. P. 486–494.
170. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. – United Nations. New York. 2010. P. 23–220.
171. Goldberg R.C., Chaikoff I.L., Lindsay S.T., Feller D.D. Histopathological changes induced in the normal thyroid and other tissues of the rat by internal radiation with various doses of radioactive iodine // Endocrinology. 1950. Vol. 46. № 1. P. 72–90.
172. Шошина Р.Р., Лаврентьева Г.В., Сынзыныс Б.И. Применение концептуальной модели зональности хронического действия ионизирующей радиации при изучении поведения радиострелки в сухопутных экосистемах // Известия ВУЗов. Ядерная энергетика. 2015. № 2. С. 143–148.
173. Васильева А.Н. Эколого-техническая оценка состояния хранилища радиоактивных отходов на примере регионального объекта в бассейне реки Протва на севере Калужской области // Автореф. дис. канд. техн. наук. – М.: Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского. 2007. 18 с.
174. Gross W.G. Empirical expression for beta ray point source dose distribution // Radiat. Protect. Dosimetry. 1997. Vol. 69. № 2. P. 85–96.
175. Swietaszczyk C., Pilecki S.E. Approximation of time-uptake curve to a modified Bateman equation based on three uptake tests – potential value for dosimetry of corpuscular radiation // Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 2015. Vol. 18. № 1. P. 42–45.
176. Swietaszczyk C. Calculation of the dosis of radioiodine (or another radionuclide) with the Marinelli-formula // Nuclear Medicine. Calculator. 2013. ([http://www.nuk.org.pl/index.php?la=en&go=kal&kalk=tar\\_mar#proc](http://www.nuk.org.pl/index.php?la=en&go=kal&kalk=tar_mar#proc); дата обращения 06.01.2017.)
177. Aktolun C., Urhan M. Radioiodine therapy of benign thyroid disease: Grave's disease, Plummer's disease, non-toxic goiter and nodules // In: Nuclear Medicine Therapy, Principles and Clinical Application. Ed. by C. Aktolun, S. Goldsmith. – New York: Springer. 2013. P. 281–314.
178. Berg G.B., Michanek M.K., Holmberg E.C.V., Fink M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements // J. Nucl. Med. 1996. Vol. 37. № 2. P. 228–232.
179. Labhart A. Clinical Endocrinology. Theory and Practice. – Berlin. Heidelberg. New York: Springer-Verlag. 1974. 1092 pp.
180. Oeser H. On the roentgen diagnosis of operable lung diseases // Dtsch. Med. J. 1961. Vol. 12. P. 441–442.
181. Volkert W.A., Hoffman T.J. Therapeutic radiopharmaceuticals // Chem. Rev. 1999. Vol. 99. № 9. P. 2269–2292.
182. Snyder W., Ford M., Warner G., Watson S. 'S' absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs // MIRP Pamphlet No. 11. – New York. NY: Society of Nuclear Medicine. 1975. P. 1–257.
183. Ливергант Ю.Э. Выбор терапевтической дозы при лечении тиреотоксикоза  $^{131}\text{I}$  // Мед. радиология. 1967. Т. 12. № 3. С. 48–55.
184. Бурькина Л.Н., Караджиев Г.Д. Зависимость йодпоглотительной функции щитовидной железы от возраста животных // В кн.: Материалы по токсикологии радиоактивных веществ.

- Под ред. А.А. Летавета, Л.Н. Бурькиной. Вып. 8: Йод-131. – М: Медицина. 1972. С. 12–23.
185. Бурькина Л.Н., Смирнова Е.И., Курнаева В.П., Капитоненко И.П. Эмбриотоксическое действие  $^{131}\text{I}$  при однократном его введении. В кн.: Материалы по токсикологии радиоактивных веществ // Под ред. А.А. Летавета, Л.Н. Бурькиной. Вып. 8: Йод-131. – М: Медицина. 1972. С. 175–202.
  186. Власова О.П. Метод идентификации параметров метаболизма йода и расчет поглощенных доз при радионуклидной терапии щитовидной железы с  $^{131}\text{I}$  // Автореф. дис. канд. биол. наук. Обнинск. – М.: ИАТЭ филиал НИЯУ МИФИ. 2010. 22 с.
  187. Власова О.П., Матусевич Е.С., Клепов А.Н. и соавт. Сцинтиграфия с йодом-123 для дозиметрического планирования радиойодтерапии заболеваний щитовидной железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2007. Т. 52. № 4. С. 53–61.
  188. Власова О.П., Клепов А.Н., Гарбузов П.И. и соавт. Зависимость «доза–эффект» при радионуклидной терапии  $^{131}\text{I}$  пациентов с заболеваниями щитовидной железы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. №1. С. 47–55.
  189. Матвеев А.В., Носковец Д.Ю. Фармакокинетическое моделирование и дозиметрическое планирование радиойодтерапии тиреотоксикоза // Вестн. Ом. ун-та. 2014. № 4. С. 57–64.
  190. Organisation Intergouvernementale de la Convention du Metre. The International System of Units (SI). 8<sup>th</sup> edition. 2006. 88 pp.
  191. UNSCEAR 1977. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Concepts and quantities in the assessment of human exposures. United Nations. – New York. 1977. P. 1–34.
  192. Hahn K., Schnell-Inderst P., Grosche B., Holm L.E. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood // Radiat. Res. 2001. Vol. 156. № 1. P. 61–70.
  193. Quimby E., Feitelberg S. Radioactive isotopes in medicine and biology. – Philadelphia. Pennsylvania: Lea and Febiger, 2d. 1963. P. 123.
  194. Dumont J.G., Malone J.F., Van Herle A.J. Irradiation and thyroid disease: dosimetric, clinical and carcinogenic aspects // Commission of the European Communities. Medicine. EUR 6713 EN. ECSC-EEC-EAEC, Brussels and Luxembourg. 1980. 258 pp. (<http://aei.pitt.edu/43416/>; дата обращения 29.03.2017.)
  195. Beierwaltes W.H., Crane H.R., Wegst A. et al. Radioactive iodine concentration in the fetal human thyroid gland from fall-out // J. Amer. Med. Assoc. (JAMA). 1960. Vol. 173. № 17. P. 1895–1902.
  196. Marks S., Dockum N.L., Bustad L.K. Histopathology of the thyroid gland of sheep in prolonged administration of I-131 // Amer. J. Pathol. 1957. Vol. 33. № 2. P. 219–249.
  197. Marks S., George L.A. Jr., Bustad L.K. Fibrosarcoma involving the thyroid gland of a sheep given  $^{131}\text{I}$  daily // Cancer. 1957. Vol. 10. № 3. P. 587–591.
  198. Marks S.; Bustad L.K. Thyroid neoplasms in sheep fed radioiodine // J. Nat. Cancer Inst. 1963. Vol. 30. № 4. P. 661–673.
  199. Seltzer R.A., Kereiakis J.G., Saenger E.L. Radiation exposure from radioisotopes in pediatrics // N. Engl. J. Med. 1964. Vol. 271. P. 84–90.
  200. Стрельцова В.И., Москалев Ю.И. Отдаленные последствия при поражении  $^{131}\text{I}$  // Мед. радиол. 1968. Т. 13. № 6. С. 17–27.
  201. Pilch B.Z., Kahn C.R., Ketcham A.S., Henson D. Thyroid cancer after radioactive iodine diagnostic procedures in childhood // Pediatrics. 1973. Vol. 51. № 5. P. 898–902.
  202. Listewnik M.H. Analysis of factors affecting treatment results for toxic goiter with radioactive  $^{131}\text{I}$  // Ann. Acad. Med. Stetin. 2000. Vol. 46. P. 109–121 (на польском).
  203. Pirnat E., Zalete K., Gaberscek S. et al. Measured and calculated absorbed dose of  $^{131}\text{I}$  in Graves' patients treated with fixed activity of 550 MBq  $^{131}\text{I}$  // The twenty three years experience of the radionuclide synovectomy. 2005. Vol. 10. № 15. (<http://www.cig-ota.rs/en/medicinski-glasnik/vol-10-iss-15?page=10&header=&footer=&layout=>; дата обращения 06.01.2017.)
  204. Данилова Л.И., Валуевич В.В. Радиойодтерапия функциональной автономии щитовидной железы // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Инструкция по применению. Регистрационный № 122-1005. 27 декабря 2005 г. 9 с. (<http://med.by/methods/pdf/122-1005.pdf>; дата обращения 17.01.2017.)
  205. Bernard D., Desrueta M.D., Wolf M. et al. Radioiodine therapy in benign thyroid disorders. Evaluation of French nuclear medicine practices // Annales d'Endocrinologie. 2014. Vol. 75. P. 241–246.
  206. Merrill S., Horowitz J., Traino A.C. et al. Accuracy and optimal timing of activity measurements in estimating the absorbed dose of radioiodine in the treatment of Graves' disease // Phys. Med. Biol. 2011. Vol. 56. № 3. P. 557–571.
  207. Krohn T., Hanscheid H., Muller B. et al. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after  $^{131}\text{I}$  therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. № 11. P. 4109–4015.
  208. Zare M., Lewis D., Richardson M. Robustness of male treatment failure with I-131 in hyperthyroidism // J. Nucl. Med. 2016. Vol. 57. Suppl. 2. P. 1707
  209. Sukarochana K., Parenzan L., Thakurda N., Kiesewetter W.B. Red cell mass determinations in infancy and childhood, with the use of radioactive chromium // J. Pediatr. 1961. Vol. 59. P. 903–908.
  210. Reddy A.R. Dosimetry of internal emitters: past, present and future // Def. Sci. J. 1990. Vol. 40. № 4. P. 389–399.
  211. Носковец Д.Ю. Математическое моделирование и дозиметрическое планирование радиойодтерапии тиреотоксикоза // Матер. 53-й меж. научн. студ. конфер. «Физические методы в естественных науках». Новосибирск. 11–17 апреля 2015 г. – Новосибирск. 2015. С. 83.
  212. Quimby E.H., Feitelberg S. Radioactive isotopes in medicine and biology // In: Quimby E.H., Feitelberg S., eds. Basic physics and instrumentation. – Philadelphia: Lea and Febiger. 1961. P. 104–128.
  213. Endo S., Nitta Y., Ohtaki M. et al. Estimation of dose absorbed fraction for  $^{131}\text{I}$ -beta rays in rat thyroid // J. Radiat. Res. 1998. Vol. 39. № 3. P. 223–230.
  214. Bauer A.J. Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 3. P. 580–588.
  215. Poste J., Weiss I.A., Mozzor M.H. et al. Clinical outcomes after calculated activity of radioiodine for the treatment of benign hyperthyroid disease at Westchester Medical Center: a retrospective analysis // In: Endocrine Society's 97<sup>th</sup> Annual Meeting and Expo, San Diego, March 5–8. 2015. Poster Board THR-192. (<https://endo.confex.com/endo/2015endo/webprogram/Paper20044.html>; дата обращения 23.01.2017.)
  216. Mizokami T., Hamada K., Maruta T. et al. Painful radiation thyroiditis after  $^{131}\text{I}$  therapy for Graves' hyperthyroidism: clinical features and ultrasonographic findings in five cases // Eur. Thyroid J. 2016. Vol. 5. № 3. P. 201–206.
  217. Waterstram-Rich K.M., Gilmor D. Nuclear medicine and PET/CT. Technology and techniques. Eight edition. Elsevier. 2017. 696 pp.
  218. Quimby E.H., Feitelberg S., Gross W. Chapter 16. Radioactive nuclides in medicine and biology // In: Radionuclides in Medicine and Biology. – Philadelphia: Lea & Febiger. 1970.
  219. Loevinger R. Distributed radionuclide sources // In: Radiation dosimetry (2nd ed., Vol. 3). Attix F.H. & Tochilin E. (Eds.). – New York: Academic Press. 1969. P. 51–89.
  220. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Ю.А. Данилова под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова – М.: Практика. 1998. 459 с.
  221. Van Best J.A. Dose calculations for  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  and  $^{131}\text{I}$  in the thyroid gland of the mouse, rat and man and comparison with thyroid function for mice and rats // Phys. Med. Biol. 1981. Vol. 26. № 6. P. 1035–1053.
  222. Van Best J.A. Comparison of thyroid function in mice after various injected activities of  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  and  $^{131}\text{I}$  // Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1982. Vol. 42. № 5. P. 545–557.
  223. Shahbazi-Gahrouei D., Ayat S. Comparison of three methods of calculation, experimental and Monte Carlo Simulation in investigation of organ doses (thyroid, sternum, cervical vertebra) in radioiodine therapy // J. Med. Signals Sens. 2012. Vol. 2. № 3. P. 149–152.
  224. Chen D.-G., Peace K.E. Applied meta-analysis with R. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. – Boca Raton – London – New York: CRC Press. 2013. 314 pp.

DOI 10.12737/article\_59b10998808b74.63554924

## Risk of Thyroid Cancer after Exposure to $^{131}\text{I}$ : Combined Analysis of Experimental and Epidemiological Data over Seven Decades.

### Part 2. Overview of Methods of Internal Dose Estimation and Thyroid Absorbed Dose Determination

A.N. Koterov<sup>1</sup>, L.N. Ushenkova<sup>1</sup>, E.S. Zubenkova<sup>1</sup>, A.A. Wainson<sup>1,2</sup>, A.P. Biryukov<sup>1</sup>

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia. E-mail: govorilga@inbox.ru;  
2. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

A.N. Koterov – Head of Lab., Dr. Sc. Biol.; L.N. Ushenkova – Leading Researcher, PhD Biol.;  
E.S. Zubenkova – Leading Researcher, PhD Biol.; A.A. Wainson – Head of Group, Dr. Sc. Biol., Prof.;  
A.P. Biryukov – Head of Department, Dr. Sc. Med., Prof.

#### Abstract

The research was done in order to create check-analytical base for future data combining synthetic studies of experimental and epidemiological works on carcinogenesis in the thyroid after  $^{131}\text{I}$  exposure which carried out in different decades on the basis of various dosimetry and dosimetric units.

The information about the history of the origin, development, and essence of three types of internal dosimetry of incorporated radionuclides was present. The first is the 'classic' system, based on the main semi-empirical formula of Marinelli–Quimby–Haine (1942–1948), and further developed by Loevinger et al. (1953–1956). In 1960s the calculated systems providing various types of phantoms which simulated body and individual organs of the human – MIRD scheme ('MIRD-formalism', 1965; calculation of doses from medical exposure of incorporated radionuclides), and ICRP system (1960; calculation of internal doses from professional exposure to radiation with different LET) were appeared.

In details, including a retrospective personalized aspect, the calculations leading to the basic formula of the classical dosimetry of  $\beta$ -sources internal exposure ( $D_{\beta}(\infty) = 73,8E_{\beta}C_0T_{\text{eff}}$ ) and its main modifications were used among other things for the calculation of diagnostic and therapeutic doses of radioiodine to the thyroid were considered. Thoroughly the examples of formula modification from various publications mainly on treatment of hyperthyroidism were investigated. It is revealed is not explained by the authors of original works and unpredictable variations in the numerical constants of the equations, and the imparted 'basic formula' names of its creators and modifiers. The errors in the formula in some Russian sources were found.

The studies on comparing of  $^{131}\text{I}$  doses to the thyroid which were determined by several different methods (on the base 'classic' formula, according to MIRD-scheme, by the Monte Carlo simulation and by direct determination with thermoluminescent dosimeters) were considered; only five such studies have been found and the results were generally inconsistent.

**Key words:** radioiodine, thyroid, history of internal dose dosimetry, formulas of Marinelli–Quimby–Haine and Loevinger, MIRD-scheme, ICRP-system

#### REFERENCES

- Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Uyba V.V. Risk raka shchitovidnoy zhelezy posle vozdeystviya  $^{131}\text{I}$ : obyedinennyy analiz eksperimentalnykh i epidemiologicheskikh dannykh za sem desyatiletiiy. Soobshcheniye 1. Aktualnost problemy i postanovka zadach dlya tsikla issledovaniy // Med. radiologiya i radiats. bezopasnost. 2016. Vol. 61. № 6. P. 25–49.
- Vlasov V.V. Epidemiologiya: uchebnoye posobiye. 2-e izd., ispr. – M.: GEOTAR-Media. 2006. 464 pp. P. 3 see P. 59.
- Ushenkova L.N., Koterov A.N., Biryukov A.P. Obyedinennyy (pooled) analiz chastoty gennykh perestroyek RET/PTC v spon-tannykh i radiogennykh papillyarnykh kartsinomakh shchitovidnoy zhelezy // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2015. Vol. 55. № 4. P. 355–388. Pp. 5–14 see P. 59.
- Radiatsionnaya dozimetriya. Pod red. Dzh. Khayna i G. Braunella. Per. s angl. pod red. N.G. Guseva i K.A. Trukhanova. – M.: Izd. in. lit., 1958. 760 pp. Pp. 16–22 see P. 59.
- Moiseyev A.A., Ivanov V.I. Kratkiy spravochnik po radiatsionnoy zashchite i dozimetrii. – M.: Atomizdat. 1964. 184 pp.
- Moiseyev A.A., Ivanov V.I. Spravochnik po dozimetrii i radiatsionnoy gigiyene. Izd. 2-e. – M.: Atomizdat. 1974. 336 pp.
- Moiseyev A.A., Ivanov V.I. Spravochnik po dozimetrii i radiatsionnoy gigiyene. 3-e izd., pererab. i dop. – M.: Atomizdat. 1984. 296 pp.
- Moiseyev A.A., Ivanov V.I. Spravochnik po dozimetrii i radiatsionnoy gigiyene. 4-e izd., pererab. i dop. – M.: Atomizdat. 1990. 252 pp.
- Krongauz A.N., Lyapidevskiy V.K., Frolova A.V., Fizicheskiye osnovy klinicheskoy dozimetrii. – M.: Atomizdat. 1969. 304 pp.
- Ivanov V.I. Kurs dozimetrii. Uchebnik dlya vuzov. 4-e izd. pererab. i dop. – M.: Energoatomizdat. 1988. 400 pp.
- Golubev B.P. Dozimetriya i zashchita ot ioniziruyushchikh izlucheniyy. Uchebnik dlya vuzov. Pod red. E.L. Stolyarova. 4-e izd. – M.: Energoatomizdat. 1986. 464 pp.
- Osanov D.P., Likhtarev I.A. Dozimetriya izlucheniyy inkorporirovannykh radioaktivnykh veshchestv. – M.: Atomizdat. 1977. 199 pp.
- Shamov V.P. Tkanevodozimetricheskiye kharakteristiki osnovnykh radioaktivnykh izotopov. Spravochnik. – M.: Atomizdat. 1972. 128 pp.
- Narkevich B.Ya., Kostylev V.A., Levchuk A.V. et al. Radiatsionnaya bezopasnost v meditsinskoj radiologii. Chast 2. Obespecheniye radiatsionnoy bezopasnosti patsiyentov // Med. radiologiya i radiats. bezopasnost. 2009. Vol. 54. № 9. P. 46–57.
- Narkevich B.Ya., Shirayev S.V. Metodicheskiye osnovy radionuklidnoy terapii // Med. radiologiya i radiats. bezopasnost. 2004. Vol. 49. № 5. P. 35–44.
- Klimanov V.A. Fizika yadernoy meditsiny. Chast 1. Fizicheskiy fundament yadernoy meditsiny. ustroystvo i osnovnyye kharakteristiki gamma-kamer i kollimatorov ?-izlucheniya. odnofotonnaya emissionnaya tomografiya. rekonstruktsiya raspredeleniy radionuklidov v organizme cheloveka. polucheniy radionuklidov. Uchebnoye posobiye. – M.: NIYaU MIFI. 2012. 308 pp.
- Belyayev V.N., Klimanov V.A. Fizika yadernoy meditsiny. Chast 2. Pozitronno-emissionnyye skanery. rekonstruktsiya izobrazheniy v pozitronno-emissionnoy tomografii. kombinirovannyye sistemy PET/KT i OFEKT/PET. kinetika radiofarmpreparatov. radionuklidnaya terapiya. vnutrennyaya dozimetriya. radiatsionnaya bezopasnost. Uchebnoye posobiye. – M.: NIYaU MIFI. 2012. 248 pp. Pp. 36–44 see P. 59.
- Klimanov V.A., Kramer-Ageyev E.A., Smirnov V.V. Radiatsionnaya dozimetriya. Chast 1. Peredacha i pogloshcheniye energii ioniziruyushchikh izlucheniyy v veshchestve. Teoreticheskiy fundament radiatsionnoy dozimetrii. Interpretatsiya pokazaniy detektorov. Metody rascheta doz ot vneshnikh istochnikov. Pod red. V.A. Klimanova. – M.: NIYaU MIFI. 2014. 286 pp.
- Klimanov V.A., Kramer-Ageyev E.A., Smirnov V.V. Radiatsionnaya dozimetriya. Chast 2. Metody dozimetrii fotonov. zaryazhennykh chastits i neytronov. Kalibrovka puchkov ioniziruyushchikh izlucheniyy. Dozimetriya v luchevoj terapii i yadernoy meditsine. Pod red. V.A. Klimanova. – M.: NIYaU MIFI. 2014. 320 pp. Pp. 47–59 see P. 59–60.
- Shvedov V.L. Pogloshcheniye radioaktivnogo yoda shchitovidnoy zhelezoy i narusheniye eye funktsii v usloviyakh khronicheskogo eksperimenta // Med. radiologiya. 1961. Vol. 6. № 6. P. 38–41. Pp. 61–92 see P. 60.
- Klimanov V.A. Dozimetricheskoye planirovaniye luchevoj terapii. Chast 2. Distantionnaya lucheovaya terapiya puchkami zaryazhennykh chastits i neytronov. Brakhiterapiya i radionuklidnaya terapiya. Uchebnoye posobiye. – M.: MIFI. 2008. 328 pp. Pp. 94–102 see P. 61.

103. Yarmonenko S.P. Radiobiologiya cheloveka i zhivotnykh. – M.: «Vyssh. shkola». 1977. 368 pp.  
Pp. 104–105 see P. 61.
106. Grebenyuk A.N., Strelova O.Yu., Legeza V.I., Stepanova E.N. Osnovy radiobiologii i radiatsionnoy meditsiny. – SPb: OOO «Izdatel'stvo FOLIANT». 2012. 232 pp.
107. Dozimetriceskoye planirovaniye radionuklidnoy terapii // Sayt Endokrinologicheskogo nauchnogo tsentra. Otdel radionuklidnoy diagnostiki i terapii. (<https://www.orndt.ru/innovation/26/djozimetriceskoe-planirovanie-radionuklidnoj-terapii-1>; data obrashcheniya 27.01.2017.)  
Pp. 108–115 see P. 61.
116. Rumyantsev P.O., Korenev S.V. Istoriya poyavleniya terapii radioaktivnym yodom // Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya. 2015. Vol. 11. № 4. P. 55–55.  
Pp. 117 P. 61.
118. Budarkov V.A. Vliyaniye 131I na shchitovidnyuyu zhelezu kur i ikh potomkov // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2015. Vol. 55. № 2. P. 180–196.  
Pp. 119–136 see P. 61.
137. Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Radiobiologiya cheloveka i zhivotnykh. – M.: Vysshaya shkola 2004. 549 pp.  
Pp. 138–143 see P. 61–62.
144. Stepanenko V.F., Skvortsov V.G., Orlov M.Yu., Sokolov V.A., Tsyb A.F. Dozimetriceskoye soprovozhdeniye sozdaniya radiofarmatsevticheskikh preparatov dlya radionuklidnoy diagnostiki i terapii: uchebnoye posobiye po kursu «Osnovy fizicheskoy dozimetrii v radiologii i radiobiologii». – Obninsk: IATE NIYaU MIFI. 2013. 28 pp. (<http://studopedia.org/3-16987.html>; data obrashcheniya 31.01.2017.)
145. Abramova N.A., Aleksandrov A.A., Andreyeva E.N. et al. Endokrinologiya. Natsionalnoye rukovodstvo. Pod red. I.I. Dedova. G.I. Melnichenko. – M.: GEOTAR-Media. 2009. 1072 pp. (Kratkoye izdaniye (752 pp.): <http://fs1.socmedica.com/e2a-8d6e140001015a52f92997f4f44df/Endokrinologiya.pdf>; data obrashcheniya 2.02.2017.)  
Pp. 146–149 see P. 62.
150. Koterov A.N. Malyye dozy i malyye moshchnosti doz ioniziruyushchey radiatsii: reglamentatsiya diapazonov. kriterii ikh formirovaniya i realii XXI veka // Med. radiologiya i radiats. bezopasnost. 2009. Vol. 54. № 3. P. 5–26.
151. Koterov A.N. Ot ochen malykh do ochen bolshikh doz radiatsii: novyye dannyye po ustanovleniyu diapazonov i ikh eksperimentalno-epidemiologicheskoye obosnovaniya // Med. radiologiya i radiats. bezopasnost. 2013. Vol. 58. № 2. P. 5–21.
152. Koterov A.N., Vaynson A.A. Biologicheskoye i meditsinskoye efekty izlucheniya s nizkoy LPE dlya razlichnykh diapazonov doz // Med. radiologiya i radiats. bezopasnost. 2015. Vol. 60. № 3. P. 5–31.  
Pp. 153 see P. 62.
154. Masalova N.N., Zakharenko R.V. Effektivnost radioyodterapii tireotoksikoza metodom dvukhetapnogo kursa s ispolzovaniyem standartnoy aktivnosti 131I // Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2010. № 3. P. 87–89.
155. Semenov D.Yu., Boriskova M.E., Farafonova U.V. et al. Prognosticheskoye znachenie ekspressii natriy-yodnogo simportera dlya vysokodifferentsirovannogo raka shchitovidnoy zhelezy // Klin. i eksperiment. tireoidologiya. 2015. Vol. 11. № 1. P. 50–58.
156. Shestakova G.V., Efimov A.S., Strongin L.G. Prediktory iskhodov radioyodterapii bolezni Greyvsa // Klin. i eksperiment. tireoidologiya. 2010. Vol. 6. № 3. P. 48–53.  
Pp. 157–171 see P. 62.
172. Shoshina R.R., Lavrentyeva G.V., Synzynys B.I. Primeneniye kontseptualnoy modeli zonalnosti khronicheskogo deystviya ioniziruyushchey radiatsii pri izuchenii povedeniya radiostrontsiya v sukhoputnykh ekosistemakh // Izvestiya VUZov. Yadernaya energetika. 2015. № 2. P. 143–148.
173. Vasilyeva A.N. Ekologo-tekhnicheskaya otsenka sostoyaniya khranilishcha radioaktivnykh otkhodov na primere regionalnogo obyektu v bassejne reki Protva na severe Kaluzhskoy oblasti // Avtoref. dis. ... kand. tekhn. nauk. Gosudarstvennyy nauchnyy tsentr RF – Fiziko-energeticheskiy institut im. A.I. Leypunskogo. – M.: 2007. 18 pp.  
Pp. 174–182 see P. 62.
183. Livergant Yu.E. Vybor terapevticheskoy dozy pri lechenii tireotoksikoza J131 // Med. radiologiya. 1967. Vol. 12. № 3. P. 48–55.
184. Burykina L.N., Karadzhiyev G.D. Zavisimost yodpoglotitelnoy funktsii shchitovidnoy zhelezy ot vozrasta zhivotnykh // V kn.: Materialy po toksikologii radioaktivnykh veshchestv. Pod red. A.A. Letaveta. L.N. Burykinoy. Vyp. 8: Yod-131. M: Meditsina. 1972. P. 12–23.
185. Burykina L.N., Smirnova E.I., Kurnayeva V.P., Kapitonenko I.P. Embriotoksicheskoye deystviye 131I pri odnokratnom ego vvedenii. V kn.: Materialy po toksikologii radioaktivnykh veshchestv // Pod red. A.A. Letaveta. L.N. Burykinoy. Vyp. 8: Yod-131. M: Meditsina. 1972. P. 175–202.
186. Vlasova O.P. Metod identifikatsii parametrov metabolizma yoda i raschet pogloshchennykh doz pri radionuklidnoy terapii shchitovidnoy zhelezy s 131I // Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. IATE filial NIYaU MIFI. Obninsk. – M.: 2010. 22 pp.
187. Vlasova O.P., Matusevich E.S., Klepov A.N. et al. Stintigrafiya s yodom-123 dlya dozimetriceskogo planirovaniya radioyodterapii zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy // Med. radiol. i radiats. bezopasnost. 2007. Vol. 52. № 4. P. 53–61.
188. Vlasova O.P., Klepov A.N., Garbuzov P.I. et al. Zavisimost «doza-effekt» pri radionuklidnoy terapii 131I patsiyentov s zabolevaniyami shchitovidnoy zhelezy // Med. radiol. i radiats. bezopasnost. 2009. Vol. 54. № 1. P. 47–55.
189. Matveyev A.V., Noskovets D.Yu. Farmakokineticheskoye modelirovaniye i dozimetriceskoye planirovaniye radioyodterapii tireotoksikoza // Vestn. Om. un-ta. 2014. № 4. P. 57–64.  
Pp. 190–199 see P. 63.
200. Streltsova V.I. Moskalev Yu.I. Otdalennyye posledstviya pri porazhenii 131I // Med. radiol. 1968. Vol. 13. № 6. P. 17–27.  
Pp. 201–203 see P. 63.
204. Danilova L.I., Valuyevich V.V. Radioyodterapiya funktsionalnoy avtonomii shchitovidnoy zhelezy // Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus. Instruktsiya po primeneniyu. Registratsionnyy № 122-1005. 27 dekabrya 2005 g. 9 pp. (<http://med.by/methods/pdf/122-1005.pdf>; data obrashcheniya 17.01.2017.)  
Pp. 205–210 see P. 63.
211. Noskovets D.Yu. Matematicheskoye modelirovaniye i dozimetriceskoye planirovaniye radioyodterapii tireotoksikoza // Mater. 53-y mezhd. nauchn. stud. konfer. «Fizicheskiye metody v estestvennykh naukakh». Novosibirsk. 11–17 aprelya 2015 g. Novosibirsk. 2015. P. 83.  
Pp. 212–219 see P. 63.
220. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Per. s angl. Yu.A. Danilova pod red. N.E. Buzikashvili i D.V. Samoylova – M.: Praktika. 1998. 459 pp.  
Pp. 221–224 see P. 63.

DOI 10.12737/article\_59b10b5ea417a6.00174966

**И.Б. Ушаков<sup>1</sup>, М.В. Васин<sup>2</sup>****ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПРИРОДНЫЕ АНТИОКСИДАНТЫ КАК КОМПОНЕНТЫ ПРОТИВОРАДИАЦИОННЫХ КОНТРОЛЕРОВ В КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru.  
2. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва

И.Б. Ушаков – гл.н.с., академик РАН, д.м.н., проф.; М.В. Васин – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф.

**Реферат**

Радиационная обстановка для космонавтов при длительных космических полетах обусловлена воздействием на космический корабль низкоинтенсивного излучения галактических и солнечных космических лучей, состоящего в основном из потока протонов высоких энергий, а также, в пределах 1–2 %, из тяжелых частиц ( $Z > 10$ ), что представляет угрозу для человека исключительно в виде стохастических эффектов радиации (небольшое увеличение риска развития опухолей и сокращение продолжительности жизни). При небольшой вероятности возникновения периодов высокой солнечной активности при длительном космическом полете, возникающих приблизительно раз в 11 лет, есть угроза облучения космонавтов в дозах, вызывающих детерминированные эффекты радиации, ведущих к развитию заболевания в виде клинических проявлений лучевого поражения. При подобном сценарии необходимо иметь доступные для космического корабля противорадиационные контролеры по защите космонавтов. Среди средств индивидуальной защиты могут быть предусмотрены противолучевые лекарственные препараты и частичное экранирование отдельных участков тела, обеспечивающее наилучшие условия для пострadiационного восстановления радиочувствительных тканей организма. Среди радиопротекторов препарат Б-190 (индралин) наиболее перспективен из небольшого числа других противолучевых препаратов, разрешенных для применения человеком. Помимо своей высокой противолучевой эффективности и большой широты радиозащитного действия препарат Б-190 хорошо переносится, в том числе при воздействии на организм экстремальных факторов полета. Из профилактики и купирования первичной лучевой реакции представляет интерес противорвотное средство латран (ондансетрон). Применение радиомитигаторов (рибоксин и др.) в условиях воздействия протонного излучения повышенной солнечной активности позволяет ускорить пострadiационные восстановительные процессы в клеточной ткани. В качестве средства патогенетической терапии острой лучевой болезни предложен нейпомакс. Обращено внимание на возможные последствия хронического окислительного стресса при длительных полетах. Природные антиоксиданты, препараты и пищевые добавки на их основе в качестве радиомодуляторов, полноценное качественное питание с включением растительных продуктов, обогащенных флавоноидами и витаминами С, Е и каротином, потенциально способствуют предотвращению сокращения биологического возраста космонавтов при длительных полетах под действием солнечных и галактических космических лучей и стрессорных факторов космического полета. Радиомодуляторы малотоксичны и в рекомендуемых дозах не имеют побочных эффектов. Противолучевое действие этих препаратов связано непосредственно с адаптивными реакциями на клеточном и организменном уровнях путем модуляции генной экспрессии, ведущей к повышению неспецифической резистентности организма. Реализация действия радиомодуляторов возможна по «горметическому механизму».

**Ключевые слова:** космическое излучение, пилотируемые космические полеты, противолучевые средства, индралин, латран (ондансетрон), нейпомакс (филграстим), природные антиоксиданты

Поступила: 05.05.2017. Принята к публикации: 12.07.2017

**Введение. Радиационная обстановка и радиационный риск для космонавтов при космических полетах**

При космических полетах радиационные воздействия возможны от радиационного пояса Земли. Вне магнитного поля Земли оно связано с низкоинтенсивным изотропным галактическим космическим излучением (ГКЛ) и с солнечными космическими лучами (СКЛ) во время развития стохастически распределенных солнечных протонных событий (СПС), опасных по своей интенсивности в периоды высокой солнечной активности (СА) с большими величинами суммарного флюенса  $10^8$ – $10^9$  прот/см<sup>2</sup>. СА сопровождается обычно более низкими значениями мощности дозы от ГКЛ приблизительно в 2–3 раза и, наоборот, в периоды минимума СА имеют место максимальные уровни мощности дозы от ГКЛ, которое по мощности дозы своей интенсивности до 1 мГр/мин состоит из протонов (85 %) с энергией от 100 до  $10^{11}$  МэВ, альфа-частиц (14 %), тяжелых частиц с атомным весом до 40 (1 %) с максимальной энергией до 200–500 МэВ и потока электронов (2 %). Среди тяжелых частиц подавляющее место занимают атомы углерода, азота и кислорода (0,83 %) далее следуют атомы лития, бериллия и брома (0,23 %), а к наиболее тяжелым частицам относятся атомы железа (0,05 %) [1, 2].

Периоды максимума СА повторяются с 11-летним циклом. СКЛ состоят из протонов (92–96 %) с энергией

до несколько МэВ, ядер гелия (4–6 %) и тяжелых ядер (1–2 %). Околоземной радиационный пояс представлен в подавляющем числе протонами с энергией до 100 МэВ и электронами до 10 МэВ. При взаимодействии ГКЛ и СКЛ с материалами защиты, в том числе, с обшивкой космического корабля, образуется вторичное излучение, состоящее из нейтронов, протонов, электронов, рентгеновского и гамма-излучения, а также тяжелых ядер. Увеличение толщины защитного материала в противорадиационных укрытиях может привести к возрастанию потока вторичных нейтронов, из-за чего в случае равных поглощенных доз эффективная доза возрастает в 20–40 раз [2–5].

Реальные лучевые нагрузки у космонавтов при самых длительных по продолжительности космических полетах на околоземной орбите (365 и 458 дней, 2,2 года) при средней мощности дозы излучения 0,4 мГр/сут составили 13, 17,5 и 32 сГр соответственно [2]. Эти дозы многократно превышают допустимые годовые дозовые нагрузки для профессионалов, но они находятся в пределах реализации только стохастических эффектов ионизирующей радиации без проявления лучевой патологии. Вследствие неопределенности радиационной обстановки при длительных космических полетах вне магнитного поля Земли на трассе к планете Марс для здоровья космонавтов представляют угрозу не только риск стохастических эффектов ионизирующего излучения, прежде всего, развития опухо-

лей, но и возможность детерминированных эффектов радиации, не исключая проявления острых лучевых поражений. При всей вариабельности вероятности проявления СПС по интенсивности и продолжительности воздействия потока протонов с характерными его колебаниями до несколько суток, нельзя исключить весьма большие радиационные нагрузки на космонавтов, даже при использовании противорадиационных укрытий на космическом корабле [6–10]. При развитии мощных СПС реальные эквивалентные дозы за событие за малой толщиной защиты могут достигать среднелетальных доз  $LD_{50}$  для костномозгового синдрома 3 Зв с учетом ОБЭ протонов, близкого к 1,5 (1–4) при энергии частиц более 30 МэВ [11], поскольку протоны с более низкой энергией не проходят через реальную защиту космического корабля или станции. Уровни прогнозируемой дозы облучения в течение месяца достигают 0,25 Гр-экв, а в течение года 0,5 Гр-экв для небольших соматических проявлений под действием радиации со стороны кроветворной системы. Соответствующие величины для ЦНС при полетах в течение месяца и года установлены равными 0,5 Гр-экв и 1 Гр-экв. Для тяжелых частиц ( $Z > 10$ ) по реакции ЦНС ограничение для годового полета осуществляется по поглощенной дозе, которая должна быть менее 0,1 Гр [12, 13].

Принимая во внимание данные обстоятельства, в литературе последнего десятилетия рассматривается возможность включения в систему обеспечения радиационной безопасности межпланетных космических полетов применение противолучевых лекарственных средств. Противолучевые средства могли бы снизить тяжесть проявления острых лучевых поражений при резких изменениях радиационной обстановки и сократить риск стохастических эффектов радиации [14].

## **2. История поиска и разработки противолучевых средств для снижения поражающего действия ионизирующего излучения при космических полетах**

Вопрос о необходимости иметь индивидуальные медицинские средства защиты от поражающего действия радиации возник, начиная с первых космических полетов. Задачи по разработке противолучевых средств для космонавтов впервые решались в Институте авиационной и космической медицины МО и Институте биофизики Минздрава СССР. У истоков решения данной проблемы стоял отечественный радиационный фармаколог проф. П.П. Саксонов [15–20]. На тот момент был единственным рекомендованным для человека радиопротектор цистамин дихлоргидрат. У него, как и у других в последующем разработанных радиопротекторов из ряда аминотиолов (цистафос, гаммафос, амифостин), обладающими так же, как и цистамин, гипотензивными свойствами [21–24], имели место серьезные побочные эффекты, проявляющиеся в снижении переносимости организма к действию летных перегрузок [17, 25–33], а также отрицательное влияние на качество операторской деятельности человека [34].

Проф. П.П. Саксоновым были предложены радиозащитные рецептуры [35], позволяющие устранить

неблагоприятные побочные эффекты радиопротекторов на переносимость факторов космического полета. Одна из рецептур (РС-5) была первым противолучевым средством, входящим в состав аптечки для космонавтов. П.П. Саксонов впервые установил возможность снижения токсичности радиопротекторов с помощью витаминов при сохранении их противолучевой эффективности [36]. В Институте авиационной и космической медицины МО были начаты исследования по оценке противолучевой эффективности радиопротекторов при воздействии потока протонов высоких энергий, составляющих основную угрозу при летальных дозах радиации в условиях космического полета [16, 37–39].

Вопросу разработки рецептур, повышающих радиорезистентность организма с помощью витаминов-антиоксидантов в комплексе с некоторыми аминокислотами при воздействии длительного низкоинтенсивного излучения протонов высоких энергий, были посвящены исследования проф. В.Д. Рогозкина (Институт биофизики Минздрава СССР) [40–43]. Препарат аминотетравит, состоящий из витаминов  $B_1$ ,  $B_6$ , аскорбиновой кислоты, рутина и аминокислот гистидина и триптофана, был рекомендован для повышения неспецифической резистентности человека, включая условия воздействия низкоинтенсивного излучения при космических полетах, в виде курсового ежедневного применения в течение двух недель. С этой же целью изучались противолучевые свойства аденилатов, АТФ и рибоксина в условиях пролонгированного облучения, в том числе под действием протонов высоких энергий [43–47].

Следующим этапом развития космической радиационной фармакологии в Институте авиационной и космической медицины МО явилось открытие высокоэффективного радиопротектора экстренного действия индралина, синтезированного в Московском химико-технологическом институте им. Д.И. Менделеева (МХТИ) проф. Н.Н. Суворовым с сотр. [48, 49]. При совместном участии Института авиационной и космической медицины МО, МХТИ им. Д.И. Менделеева и Института биофизики Минздрава СССР был разработан препарат Б-190 (индралин) для практического применения в качестве средства медицинской защиты от действия ионизирующего излучения различной природы [50]. Для обеспечения радиационной безопасности при космических полетах важно, что индралин сохраняет высокую противолучевую активность при воздействии потока протонов высокой энергии, в том числе, на крупных животных [51, 52].

## **3. Современные концепции в системе классификации противолучевых средств как проявление стратегии их практического применения**

Ранее З. Баком [53] была предложена классификация радиопротекторов на основе их химической структуры, которая в какой-то мере на тот период отражала возможные механизмы реализации их защитного действия. С позиции клинической фармакологии П.П. Саксонов разделил противолучевые средства на:

1) радиопротекторы, оказывающие выраженный противолучевой эффект при воздействии кратковременных и высокоинтенсивных ионизирующих излучений в смертельных дозах, имеющих место при радиационных катастрофах;

2) на противолучевые средства, проявляющие противолучевую активность в условиях длительного низкоинтенсивного излучения, как правило, в несмертельных дозах, что имеет место при длительных космических полетах или на загрязненной радионуклидами территории вследствие аварийных выбросов из АЭС, а также при реализации угрозы радиационного терроризма при применении «грязной» бомбы;

3) противолучевые средства, предназначенные для снижения лучевого поражения здоровых тканей при радиотерапии онкологических больных [13].

В.Г. Владимировым было предложено разделить противолучевые средства, исходя из их фармакодинамики, на радиопротекторы кратковременного или пролонгированного действия [54]. В дальнейшем на основе существующей практики применения индивидуальных средств медицинской защиты противолучевые препараты нами были разделены на:

- 1) радиопротекторы кратковременного и длительного действия;
- 2) средства, повышающие радиорезистентность организма;
- 3) средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение, включая препараты для ранней детоксикации;
- 4) средства, ограничивающие инкорпорацию организмом радионуклидов за счет адсорбции и усиления их элиминации из организма [55].

К этому времени международным сообществом была предложена классификация противолучевых средств, исходящая из потребности клинической практики лучевой терапии, по которой они делились на:

- 1) радиопротекторы, применяемые до облучения;
- 2) радиомитигаторы, применяемые после облучения до клинических проявлений лучевого поражения;
- 3) лекарственные препараты для лечения лучевого поражения на разных стадиях развития патологического процесса [56].

Принимая во внимание принятую международную терминологию по противолучевым средствам, нами предпринята унификация ранее существующей классификации с акцентом на механизм реализации противолучевого действия препаратов, важным для оценки ожидаемой их эффективности для конкретного сценария поражающего воздействия ионизирующего излучения. Переработанная классификация выглядит следующим образом [57]:

1. Радиопротекторы (radioprotectors, chemical protection) – противолучевые препараты, осуществляющие противолучевое действие на физико-химическом и биохимическом уровне, препятствуя реализации «кислородного эффекта» как радиобиологического феномена в процессе поглощения энергии ионизирующего излучения, прежде всего, при радиоллизе ДНК.

2. Радиомитигаторы (radiomitigators) – противолучевые препараты, которые реализуют свой эффект на системном уровне путем ускорения пострадиационного восстановления радиочувствительных тканей через активацию ряда провоспалительных сигнальных путей и усиление секреции гемопоэтических ростовых факторов, применяемые, в том числе, в ранние сроки после облучения до развития клинических проявлений острого лучевого поражения как лекарственные средства неотложной и ранней терапии радиационных поражений.

3. Радиомодуляторы (radiomodulators, biological protection) – лекарственные средства и пищевые добавки, повышающие резистентность организма к действию неблагоприятных факторов среды, включая ионизирующее излучение со снижением риска его канцерогенного эффекта и сокращения биологического возраста, посредством модуляции генной экспрессии, в том числе через субстратное обеспечение адаптационных сдвигов, влекущих за собой повышение антиоксидантной защиты организма.

4. Лекарственные средства для защиты от инкорпорации в организм техногенных радионуклидов.

5. Лекарственные препараты, предотвращающие (купирующие) проявления первичной реакции на облучение.

Для планирования применения противолучевых препаратов при длительных космических полетах необходимо оценить потенциальные угрозы радиационного воздействия для космонавтов и принятые допустимые предельные риски по радиационному фактору, не приводящие к клиническому проявлению лучевого поражения. Если рассматривать полеты по околоземной орбите, то подобного сценария трудно ожидать с учетом защитного эффекта магнитного пояса Земли. Ниже представлен анализ как возможности применения известных в настоящее время лекарственных средств, обладающих противолучевым действием, так и ожидаемого проявления их эффективности при конкретных угрозах радиационного воздействия на космонавтов во время межпланетных космических полетов.

Как отмечалось выше, противолучевые лекарственные средства по своей фармакодинамике делятся на кратковременные, но обладающие потенциально максимально теоретически возможным радиозащитным действием, и длительно действующие с достаточно ограниченным потенциалом возможности повышения радиорезистентности организма. К первым относятся весьма разнообразные по структуре радиопротекторы, принадлежащие к различным классам химических соединений. Тем не менее, как лекарственные средства в настоящее время в мире применяются три радиопротектора: из ряда аминотиолов – цистамин дихлоргидрат и амифостин (WR-2721), а из группы производных биогенных аминов – препарат Б-190 (индралин).

Важной особенностью реализации противолучевых свойств радиопротекторов является их наличие в биологических структурах клетки и участие в первичных радиационно-химических процессах со снижением их интенсивности на важных для функционирования

ния клетки макроструктурах, прежде всего, на ДНК и митохондриях. При выведении радиопротекторов из организма их благотворное действие заканчивается. Эффективность радиопротекторов измеряется в показателе ФУД (факторе уменьшения дозы), представляющим собой отношение  $LD_{50}$  ионизирующего излучения при применении средств защиты к  $LD_{50}$  радиации в контрольной группе без воздействия радиопротекторов. Теоретически возможное максимальное проявление действия радиопротекторов ограничено колебаниями в реализации кислородного эффекта по различным тканям в зависимости от их васкуляризации и величины ЛПЭ ионизирующего излучения. При оптимальных благоприятных условиях ФУД радиопротекторов для кровотоковой ткани достигает величины 3, а для желудочно-кишечного тракта и кожи – до 2. При действии потока нейтронов и тяжелых ядер ФУД радиопротекторов снижается.

Реально известные радиопротекторы (цистамин и амифостин) в применяемых дозах у человека, как было установлено при лечебном фракционированном облучении онкологических больных, способны снижать лучевое поражение здоровых тканей (кожи, слюнных желез) с ФУД, близким к величине 1,3–1,4 [58, 59]. Препарат Б-190 по вызываемому им гипоксическому эффекту в радиочувствительных тканях обладает у человека противолучевым действием при оптимальных условиях его реализации, равным по ФУД 1,3–1,5 [60]. Рассматривая вопрос об ожидаемой эффективности радиопротекторов в экстремальных по радиационной обстановке условиях, необходимо отметить, что они теоретически не могут перекрыть по своей фармакокинетике и фармакодинамике продолжительность СПС. Если говорить о препарате Б-190, им можно перекрыть временной интервал в пределах 2 ч с учетом его повторного применения через 1 ч. По приблизительным оценкам, исходя из его эффективности в опытах на собаках, при воздействии протонов высокой энергии ФУД индралина у человека, как можно ожидать в этих условиях, не превысит 1,3.

#### **4. Противолучевые лекарственные средства и нутриенты в системе обеспечения радиационной безопасности при космических полетах**

По тактике применения радиопротекторов проф. П.П. Саксонов [17] выделял противолучевые средства для специалистов, выполняющих свою профессиональную деятельность в условиях, потенциально представляющих угрозу высокоинтенсивного кратковременного воздействия ионизирующего излучения и длительного низкоинтенсивного облучения при космических полетах. Если для лечения онкологических больных допустимо применение лекарственных средств в дозах с проявлением достаточно тяжелых побочных эффектов для достижения большего лечебного эффекта фармакотерапии, то к препаратам, предназначенным для применения в качестве медицинских средств защиты, предъявляются более жесткие требования. Радиопротектор, входящий в состав индивиду-

альной аптечки, не должен вызывать развитие каких-либо выраженных токсических или побочных реакций, снижать физическую и умственную работоспособность человека, влиять на координацию движений, навыки и остроту зрения, нарушать иммунитет, т.е. он не должен нарушать профессиональную деятельность и устойчивость организма к экстремальным факторам, сопровождающим профессиональную деятельность [17].

Проведенные исследования на добровольцах с оценкой возможного действия цистамин в дозе 1,2 г при пероральном применении на процессы операторской деятельности позволили установить, что радиопротектор не влиял на скорость двигательной реакции человека, однако введение в цепь инерционной задержки в реализации управления приводит к нарушению процессов прогнозирования ситуации [34]. В отношении другого радиопротектора из ряда аминотиолов амифостина выявлено, что у человека при внутривенном введении данного препарата в дозах более 500 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела в 20–30 % случаев вызывает сонливость [23, 24]. По этой причине при парентеральном применении амифостина в дозе 800 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела, вызывающей рвоту и резкое снижение АД, космонавты при угрожающей радиационной обстановке должны учитывать, что при данных обстоятельствах могут быть, хотя и кратковременно, серьезно нарушено их общее состояние и работоспособность в экстремальных условиях. Отмеченные побочные эффекты серосодержащих радиопротекторов (тошнота, рвота, снижение АД) не позволяют рассматривать их как средства фармакологической противолучевой защиты при космических полетах [61]. Тем не менее, поиск и открытие новых радиопротекторов из ряда аминотиолов, лишенных отмеченных побочных эффектов, не закрывает вопрос их потенциального использования в будущем [62].

В этом отношении для профилактики острых лучевых поражений в настоящее время наилучшим средством является радиопротектор экстренного действия препарат Б-190 (индралин), который обладает высокой эффективностью и большой шириной радиозащитного действия как при гамма-, гамма-нейтронном и протонном облучении. Его противолучевой эффект установлен на 6 видах животных, включая крупных (собаки, обезьяны) [50, 51, 63–65]. Препарат Б-190 не снижает работоспособность человека, оцениваемой по сдвигам в деятельности нейромоторного аппарата (способность к динамической работе, статическая выносливость, тремор покоя и движения, сенсомоторная реакция). Радиопротектор не оказывал влияния на работоспособность оператора, которую оценивали по управлению в режиме одномерного компенсаторного слежения с регистрацией ошибок управления. Препарат Б-190 не оказывал влияния на качество пилотирования летчиков. Препарат не изменял точность и качество пилотирования по дисперсии управляющих движений в поперечном и продольном каналах управления. Препарат Б-190 не снижает переносимость тепловых нагрузок в пределах до 40°C при невысокой влажности и физической нагрузке средней тяжести [50]. Препарат Б-190 не снижает устойчивости человека к воздействию продольных пе-

перегрузок «голова-таз» величиной до 5g и поперечно-направленных перегрузок «грудь-спина» до 15g, к гипоксии на высоте 5 км в течение 30 мин. Функциональное состояние испытателей, их умственная работоспособность в условиях умеренной степени кислородного голодания на фоне приема препарата Б-190 не претерпели существенных изменений. Препарат не снижает вестибулярную устойчивость человека при оценке переносимости пробы непрерывного кумулятивного воздействия ускорений Кориолиса [50, 66].

По механизму фармакологического действия препарат Б-190 относится к прямым альфа(1)-адреномиметикам [67, 68], снижает острое лучевое поражение костного мозга, кишечника, кожи и семенников [63, 69, 70]. Препарат Б-190 у человека вызывает повышение артериального давления за счет роста периферического сопротивления кровотоку вследствие вазоконстрикции на уровне прекапилляров, рефлекторное на данный эффект урежение частоты сердечных сокращений и, в итоге, снижение напряжения кислорода в подкожной клетчатке, кровеносных органах, кишечнике. В рекомендованной дозе для профилактики лучевых поражений 0,45 г при пероральном применении радиопротектор вызывает повышение систолического и диастолического АД в течение полутора часов с максимумом сдвигов АД (на 15–22 %) в интервале 15–55 мин после приема препарата. Небольшую гипертензию под действием препарата Б-190 практически здоровые люди ее не ощущают. В условиях физической нагрузки при гипертермии до 40° С отмечена тенденция к менее выраженной брадикардии и большей частоте повышения диастолического артериального давления, отсутствуют случаи нарушения ритма сердечных сокращений [50].

Препарат сохраняет эффективность при его повторном применении. Чтобы пролонгировать противолучевое действие радиопротектора, возможно его повторное применение через 1 ч. Обоснованием его применения может служить обнаружение интенсивности протонного излучения более 1 сГр/мин. Если необходимо, препарат Б-190 применяется повторно через 1 ч в дозе 0,45 г внутрь (по 3 табл., тщательно их разжевывая и запивая водой). Для перекрытия всей продолжительности СПС необходимо предусмотреть комплексное применение противолучевых препаратов и индивидуальных средств защиты (локальное экранирование радиочувствительных тканей). Одним из рассмотренных вариантов является через полчаса после препарата Б-190 прием таблеток рибоксина в дозе 0,8 г внутрь (по 4 табл., тщательно их разжевывая и запивая водой) через каждые 8 ч в течение нескольких дней, пока не завершится СПС. Максимально ожидаемая эффективность рибоксина у человека в дозе 2,4 г (максимальная суточная доза) близка по ФУД 1,2 [47, 59]. Тем не менее, можно ожидать, что при снижении дозы до 0,8 г противолучевой эффект рибоксина не будет превышать по ФУД 1,1. Учитывая вероятность кумуляции фармакологического эффекта рибоксина при повторном применении, возможно повышение его противо-

лучевых свойств по ФУД до 1,15 при суммарной дозе облучения в диапазоне от 2 до 4 Гр.

Как было отмечено выше, рибоксин относится к средствам, повышающим неспецифическую резистентность организма, действуя при низкоинтенсивном излучении как радиомодулятор, он эффективен при применении до и после облучения, а при повторном применении повышает свои противолучевые свойства [47, 71–74]. Рибоксин обладает антиоксидантными свойствами в основном за счет блокады ядерного фермента поли(АДФ-рибоза) полимеразы [75–78]. Относясь к пуриновым соединениям, он участвует в субстратной терапии поврежденных тканей, тем самым поддерживая синтез белка, РНК и ДНК. В клинической практике он применяется для лечения хронической сердечной патологии. Из других радиомодуляторов может применяться аминотетралин, эффективность которого изучена при моделировании СПС, в том числе, в опытах на собаках [41]. Препарат назначают внутрь по 3 таблетки 2 раза в день в течение 14 дней. Повторный курс проводят после 3–4-недельного перерыва.

Третьим компонентом защиты при СПС является применение локального экранирования отдельных участков тела (прежде всего, в области таза и верхней трети живота), наиболее благоприятствующим репаративным процессам после облучения. Факт потенцирования противолучевого эффекта радиопротекторов при экранировании верхней четверти живота был установлен Б.Л. Разговоровым и соавт. в Институте авиационной и космической медицины МО [79]. Механизм потенцирования эффекта радиопротекторов при экранировании отдельных участков тела связан, по всей вероятности, с возможностью стимулировать фармакологическим путем миграцию и расселение оставшихся неповрежденных в участке экранирования стволовых клеток костного мозга по всему организму, что способствует ускорению восстановления системы крови и ЖКТ после облучения [80].

Потенцирующее влияние экранирования на эффективность препарата Б-190 в условиях облучения мелких и крупных животных (собак) было подтверждено при сверхсмертельных дозах гамма-облучения и потока протонов высокой энергии [50–52, 81]. Для экранирования области живота можно использовать пояса, заполненные водой, что обуславливает снижение дозы облучения за экраном в 2 раза. При достижении кумуляции дозы протонного излучения выше 0,5 Гр возможны проявления первичной лучевой реакции. В этом случае для профилактики проявления тошноты и рвоты принимается антиэметик лантан (ондансетрон) по 1 таблетке 8 мг каждые 8 ч не более 5 сут. Латран относится 5-НТ<sub>3</sub>-серотониновым блокаторам, предупреждая рвоту центрального и периферического генеза [82]. Диарея при первичной лучевой реакции встречается у 20 % пострадавших при тяжелых формах заболевания. Для ее устранения принимают латран или периферические М-холинолитики.

Помимо отмеченного выше рибоксина, в качестве радиомитигатора может также рассматриваться бета-

лейкин (рекомбинантный человеческий ИЛ-1-бета), рекомендованный для применения в пределах 2 ч после облучения [83, 84]. Недостаточно ясны его преимущества перед рибоксином при пролонгированном облучении от СПС. Кроме того, беталейкин применяется только парентерально (подкожно или внутримышечно), но в месте введения он вызывает воспалительную реакцию и повышение температуры тела – побочные эффекты, ограничивающие его использование в экстремальных условиях космического полета [85]. Как радиомитигатор в перспективе интересен препарат НемаМах (рекомбинантный человеческий ИЛ-12), который показал хорошие результаты в опытах на обезьянах при однократном применении в течение 1 сут после облучения в смертельной дозе в условиях отсутствия поддерживающей терапии острой лучевой болезни (ОЛБ) [86]. В таком же качестве может рассматриваться Neulasta (пегфилграстим, рекомбинантный человеческий гранулоцит-колонии стимулирующий фактор – Г-КСФ), который вводится двукратно на 1-ый и 8-ой день после облучения [87, 88].

При развитии ОЛБ в качестве средства патогенетической терапии применяется нейпомакс (филграстим, рекомбинантный человеческий гранулоцит-колонии стимулирующий фактор), который вводится подкожно ежедневно на фоне антибиотикотерапии до начала выздоровления больного при угрозе снижения содержания в крови лейкоцитов менее 1 тыс/мл [89–92]. Г-КСФ предопределяет усиление миелопоэза и способен снизить выраженность лейкопении (нейтропении до уровня агранулоцитоза) радиационной и химической природы.

Принятая тактика лечения ОЛБ на основе антибиотикотерапии без применения ростовых факторов позволяет, по оптимистическим оценкам, в специализированных терапевтических отделениях лечебных учреждений обеспечить выживаемость больных с тяжелой формой заболевания, близкой по ФУД к 1,2–1,3. Ростовые факторы в терапии ОЛБ существенно повышают ее эффективность: по фактору ФУД до 1,6–1,7 [93, 94]. В экстремальных условиях длительного космического полета эффективность комплексной терапии ОЛБ может снизиться более чем в 2 раза, особенно при тяжелой форме заболевания. По этой причине сочетанное применение противолучевых средств защиты и современной терапии при возникновении СПС может существенно снизить риск тяжелых форм ОЛБ с учетом возможного колебания продолжительности интенсивного воздействия радиации с предварительной оценкой по ФУД, близкому к 1,5–2,0. Перечисленные выше противолучевые мероприятия, возможные для выполнения в порядке само- и взаимопомощи, явно недостаточны при крайне тяжелых формах ОЛБ, включая также проявления пострadiационной токсемии, кишечного или церебрального синдрома. Но принимая во внимание ничтожность вероятности подобного сценария при полетах на Марс (0,1 % при дозе 10 Гр), угрозу подобных случаев можно исключить.

Необходимо обратить внимание также на лучевые поражения кожи под действием протонов широкого

спектра энергий, проявляющихся в виде гиперкератоза, пигментации, снижения плотности сосудистого ложа кожи и местного иммунитета с возможностью инфекционных осложнений, которые требуют своевременной профилактики и терапии [95].

В условиях низкоинтенсивного воздействия ГКЛ и СКЛ при преодолении дозового порога, близкого 100 мЗв/год с учетом комплексного воздействия факторов полета, можно ожидать развития хронического окислительного стресса, характеризующегося перенапряжением и срывом антиоксидантной системы организма [96]. При более низких уровнях лучевого воздействия возможен горметический эффект, сопровождающийся повышением радиорезистентности. Комплексный хронический окислительный стресс является предтечей развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, повышения риска заболеваемости раком и нейродегенеративных заболеваний, что реализуется в сокращении биологического возраста человека как итог его старения.

Старение организма связано с неизбежными биологическими изменениями в структуре и функции клеток: с укорочением теломеры, аккумуляции мутаций ДНК при снижении с возрастом иммунологического надзора, биологическими часами, предопределяющими время жизни различных типов клеток и другими еще недостаточно изученными процессами [97].

Потенциальный механизм действия экзогенных и эндогенных антиоксидантов на уровне регуляции клеточного гомеостаза еще недостаточно изучен. До недавнего времени ряд исследователей рассматривал механизм действия антиоксидантов на уровне организма как реализацию их прямого антиоксидантного потенциала [98, 99]. Регуляция экспрессии генов, ответственных за синтез глутатиона и антиоксидантных ферментов, связана с взаимодействием ядра, митохондрий и пероксида.

Большая часть эндогенных клеточных антиоксидантов представлена в виде восстановленного глутатиона, концентрация которого в печени и почках достигает до 5 мМ. Лимитирующим по скорости биосинтеза глутатиона является фермент глутамат цистеин лигаза, которая активизируется под действием ядерного фактора NF-каппа В. В клетках также представлены такие антиоксиданты, как аскорбиновая кислота (цитозоль) и токоферолы (мембраны клеток). Окисленные формы эндогенных и экзогенных антиоксидантов на первом этапе могут восстанавливаться биофлавоноидами, обладающими большим антиоксидантным потенциалом. Кверцетин может накапливаться в митохондриях и ДНК клеток, препятствуя их пероксидации [100, 101].

Триоредоксин и глутаредоксин вместе с пероксиредоксином образуют регуляторную защитную клеточную систему, поддерживающую антиоксидантный гомеостаз. Декомпенсация антиоксидантной системы на клеточном уровне может формироваться за счет необратимой гипероксидации активных сайтов пероксиредоксина с образованием сульфоновой кислоты [102]. В то же время, нитрооксид (NO) может в определенной степени содействовать защите от окислительного

стресса, предотвращая сульфинацию пероксиредоксина через активацию Sestrine 2 [103]. Под действием окислительного стресса, прежде всего, страдают тиолы, цистеиновые компоненты митохондриальных белков, что приводит к нарушению переноса электронов в дыхательной цепи со снижением синтеза АТФ [104]. Показателями окислительного стресса являются также образование в процессе окисления белков, в том числе белковых карбониллов, 3-нитротирозина, сульфоксида метионина, дисульфидов, а также образование ковалентных связей 4-гидрокси-2-ноненала в процессе липопероксидации [105], что приводит к нарушению функции убиквитин-протеосомной системы, основного регулятора белкового пула клеток [106].

Непрямое действие природных антиоксидантов может осуществляться также через торможение редокс-чувствительных транскрипционных факторов (NF- $\kappa$ B, activator protein-1, STAT1) и прооксидантных ферментов (iNOS, циклооксигеназы, ксантин оксидаза), и через активацию антиоксидантных ферментов (глутатион-S-трансфераза, супероксид дисмутаза) [107–109]. Например, генистеин и кверцетин способны повышать экспрессию генов металлотионеина, глутатион пероксидазы и супероксид дисмутазы при отсутствии действия на каталазу [110–112]. Всестороннее изучение механизма противолучевых свойств гамма-токотриенола из группы витамина Е позволило установить его стимулирующее действие на ключевые гемопоэтические цитокины (Г-КСФ, ИЛ-6) по мобилизации и расселению стволовых кроветворных клеток [113].

Природные антиоксиданты способны находить свою реализацию также на системном уровне, например, через гипофиз-адреналовую ось. Аскорбиновая кислота является важным кофактором для синтеза адреналина и глюкокортикоидов в надпочечниках, где ее концентрация достигает максимальных значений по сравнению с другими тканями [114]. Механизм антиатерогенного, противовоспалительного, антиаллергического, антибактериального и антиканцерогенного действия природных антиоксидантов интенсивно изучается [115–119].

Для достижения оптимального эффекта требуется время и повторное их применение. Известно, что аскорбиновая кислота, биофлавоноиды эпигаллакахетин-3-галлат, лютеолин, кверцетин, кемпферол, апегенин и таксифолин способны блокировать синтез жирных кислот, тем самым препятствуя развитию ожирения, одного из рассматриваемых неблагоприятных факторов, способствующих онкогенезу [120, 121]. Флавоноиды блокируют различные протеинкиназы, моделируют активность МАРК-пути, что препятствует развитию нейродегенеративных и аутоиммунных процессов и сердечно-сосудистых заболеваний [122–124].

В последние десятилетия уделялось большое внимание эпидемиологическим исследованиям по влиянию структуры питания у различных народов со свойственными им национальными традициями и предпочтениями, выработанными в течение многих столетий и благотворно влияющими на продолжительность жизни, которые снижают интенсивность возрастных изменений, связанных с развитием атеро-

склероза, сердечно-сосудистых заболеваний и риска появления рака. Пища является источником восстановительных эквивалентов, обеспечивающих работу митохондрий по синтезу АТФ. Известно, что восточные традиции чаепития, употребление сухого вина с древнейших времен на Средиземноморье, питание рыбопродуктами, богатыми омега-ненасыщенными кислотами, овощами, фруктами, источниками биофлавоноидов, витаминов-антиоксидантов и пищевых растительных волокон, способствовали сохранению здоровья и жизнеспособности популяций людей, включая проживание в экстремальных условиях внешней среды. Все это необходимо учитывать при организации питания космонавтов при длительных полетах, необходима, например, разработка оптимальной технологии выращивания зелени на космических кораблях. Экстремальный режим с резкой сменой температуры и влажности в оранжереях способствует накоплению в овощах кверцетина, отсутствующий в них при парниковых условиях их произрастания [125, 126]. При длительных космических полетах необходимо обеспечить полноценное обогащенное витаминами, пищевыми волокнами и полноценными животными белками питание. Важно особое внимание на продукты, обеспечивающие поступление в организм наиболее активных природных антиоксидантов из группы биофлавоноидов [127].

Помимо высококачественного питания для снижения риска стохастических эффектов ГКЛ и СКЛ (при отсутствии повышенной СА) целесообразна тактика проведения субстратной терапии, включая лекарственные средства, поддерживающие антиоксидантную систему организма в условиях возможного развития радиационного окислительного стресса [128]. Получены экспериментальные данные об эффективности селенометионина, мелатонина и ряд природных антиоксидантов при облучении животных тяжелыми частицами ГКЛ [129–134]. Данное направление исследований весьма перспективно для снижения риска реакций со стороны ЦНС на действие тяжелых частиц высоких энергий и возможных отдаленных последствий ее поражения в виде церебрального атеросклероза.

К средствам, повышающим неспецифическую резистентность организма к низкоинтенсивному излучению космической природы (радиомодуляторам), относят природные антиоксиданты и компоненты антиоксидантной системы клеток (витамины С, Е, А, биофлавоноиды, микроэлементы и др.), природные стимуляторы синтеза белка и нуклеиновых кислот (нуклеозиды, инозин), аминокислоты, пищевые добавки в виде белковых гидролизатов, антигипоксанты (мелатонин, мексидол и др.). Рибоксин, аминотетравит, тетрафолевит и другие аналогичные препараты целесообразно принимать в виде ежедневного курса до 1 мес с возможным повторением через 1–2 мес. [47, 70]. Радиомодуляторы малотоксичны и в рекомендуемых дозах не имеют побочных эффектов. Их противолучевое действие связано с непосредственным участием в адаптивных реакциях на клеточном и организменном уровнях с модуляцией генной экспрессии компонентов антиоксидантной системы. Реализация

эффекта радиомодуляторов, возможно, происходит по гормональному механизму. Сравнительная оценка противолучевых свойств данных соединений усложнена тем фактом, что судить объективно о последствиях их применения можно только по снижению или устранению сокращения продолжительности жизни организма под действием несмертельных доз длительного низкоинтенсивного ионизирующего излучения в комплексе с другими благоприятными факторами космического полета. Принципиальная возможность радиомодуляторов увеличить продолжительность жизни облученных животных была экспериментально установлена Эпперли с соавт. при применении диеты с пищевыми добавками из большого числа известных компонентов антиоксидантной системы [135].

### Выводы

1. При длительных межпланетных космических полетах помимо риска стохастических эффектов ГКЛ и СКЛ существует опасность (хотя и весьма ничтожная по своей вероятности) лучевого поражения с развитием соматогенной патологии, прежде всего, ОЛБ за счет возникновения высокоинтенсивного потока протонов высокой энергии.

2. Радиопротектор экстренного действия препарат Б-190 (индралин) позволяет снизить степень тяжести острой лучевой болезни в условиях воздействия потока протонов высокой энергии в случае возникновения СПС во время межпланетного космического полета, не снижая при этом переносимость организмом других неблагоприятных факторов полета.

3. Частичное экранирование радиочувствительных тканей потенцирует противолучевую эффективность препарата Б-190 в условиях сверхсмертельных доз протонного излучения СПС.

4. Применение средств патогенетической терапии (нейпомакс) на фоне антибактериальной схемы лечения острой лучевой болезни позволяет существенно снизить смертность при тяжелых формах заболевания в условиях протонного излучения СПС большой интенсивности.

5. Применение радиомитигаторов (рибоксин и др.) в условиях воздействия протонного излучения СКЛ позволяет ускорить пострadiационные восстановительные процессы в клеточной ткани.

6. Природные антиоксиданты, препараты и пищевые добавки на их основе, полноценное качественное питание с включением растительных продуктов, обогащенных флавоноидами и витаминами С, Е и каротином, потенциально способствуют предотвращению сокращения биологического возраста космонавтов при длительных полетах под действием СКЛ и ГКЛ и стрессорных факторов космического полета.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comstock G.M., Fan C.Y., Simpson J.A. Energy spectra and abundances of the cosmic-ray nuclei helium to iron from the OGO-1 satellite experiment // *Astrophys. J.* 1969. Vol. 155. P. 609–617.
2. Maalouf M., Durante M., Foray N. Biological effects of space radiation on human cells: history, advances and outcomes. A general review // *J. Radiat. Res.* 2011. Vol. 52. P. 126–246.

3. Durante M. Physical and biomedical countermeasures for space radiation risk // *Z. Med. Phys.* 2008. Vol. 18. P. 244–252.
4. Durante M., Cucinotta F. A. Heavy ion carcinogenesis and human space exploration // *Nature Rev. Cancer.* 2008. Vol. 8. P. 465–472.
5. Шафиркин А.В. Биологическая эффективность нейтронного спектра деления и протонов с энергией 60–126 МэВ при остром и протяженном облучении // *Авиакосм. эколог. мед.* 2015. Т. 49. № 6. С. 5–13.
6. Шафиркин А.В., Коломенский А.В., Митрикас В.Г., Петров В.М. Дозовые нагрузки и величины радиационного риска для космонавтов при экспедиции к Марсу на основе реальных конструкторских разработок марсианского корабля // *Авиакосм. эколог. мед.* 2010. Т. 44. № 1. С. 5–14.
7. Petrov V.M. Problems and conception of ensuring radiation safety during Mars missions // *Adv. Space Res.* 2004. Vol. 34. № 6. P. 1451–1454.
8. Ушаков И.Б., Петров В.М., Шафиркин А.В., Штемберг А.С. Проблемы обеспечения радиационной безопасности человека в условиях межпланетных полетов // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 2011. Т. 51. № 5. С. 595–610.
9. Shafirkin A.V., Grigoriev Yu. G. Radiobiological foundation of crew radiation risk for Mars mission to the problem of the space flight safety // *Amer. J. Life Sci. Special issue: Space flight factors: from cell to body.* 2015. Vol. 3. № 1–2. P. 32–42. doi: 10.11648/j.ajls.s.2015030102.16
10. Carnell L., Blatting S., Hu S. et al. Evidence Report: Risk of Acute Radiation Syndromes due to Solar Particle Events. – NASA Technical Report JSC-CN-35747. 2016. 66 pp.
11. Haskin F.E., Harper F.T., Gooseens L.H. et al. Probabilistic accident consequence uncertainty analysis: Early health effects uncertainty assessment // *Main Report. NUREG/CR-6545, EUR 15855 Vol. 1* – Washington: US Nuclear Regulatory Commission, DC. 1997.
12. Kim M.Y., De Angelis G., Cucinotta F.A. Probabilistic assessment of radiation risk for astronauts in space missions // *Acta Astronautica.* 2011. Vol. 68. P. 747–759.
13. Romero-Weaver A.L., Wan X.S., Diffenderfer E.S. et al. Effect of SPE-like proton and photon radiation on the kinetics of mouse peripheral blood cells and radiation biological effectiveness determinations // *Astrobiology.* 2013. Vol. 13. P. 570–577.
14. Ушаков И.Б., Васин М.В. Противолучевые средства в системе радиационной безопасности при длительных межпланетных полетах // *Авиакосм. эколог. мед.* 2011. Т. 45. № 3. С. 3–12.
15. Frank G.M., Saksonov P.P., Antipov V.V., Dobrov N.N. Radiobiological problems in space flights. // In: Proc. First Internat. Symposium on “Basic environmental problems of man in space”. Paris. 19.10–2.11 1962. Ed. By H. Bjurstadt. – N.Y.: Springer-Verlag. 1965. P. 240–264.
16. Saksonov P.P., Antipov V.V., Shashkov V.S. et al. On the biological effects high-energy protons // 14th Int. Astronautical Congress. Paris. 25.09–1.10 1963. – Washington: NASA Report CR 15202. 1963.
17. Саксонов П.П., Антипов В.В., Давыдов Б.И. Очерки космической радиобиологии. Проблемы космической биологии. Т. 9. – М.: Наука. 1968. 532 с.
18. Саксонов П.П., Антипов В.В., Давыдов Б.И., Добров Н.Н. Защита космонавтов от космической радиации радиопротекторами // *Косм. биол. мед.* 1970. Т. 4. № 5. С. 17–19.
19. Saksonov P.P. Protection against radiation (biological, pharmacological, chemical, physical). // In: *Foundation of Space Biology and Medicine.* Vol. 3. Ed. by M. Calvin, O.G. Gzenko. – Washington: NASA. 1975. P. 316–347.
20. Саксонов П.П., Шашков В.С., Сергеев П.В. Радиационная фармакология. – М.: Медицина. 1976. 255 с.
21. Кузнецов В.И., Танк Л.И. Фармакология и клиническое применение аминотиолов. – М.: Медицина. 1966. 169 с.
22. Шашков В.С., Васин М.В., Саксонов П.П., Козлов В.А. Фармакологические свойства противолучевых средств // *Фармакол. токсикол.* 1967. Т. 30. № 1. С. 109–117.

23. Torrissi A.T., Kligerman P., Glover D.J. et al. I phase of clinical investigation of WR-2721 // In: Radioprotectors and Anticarcinogens. Ed. by O.F.Nygaard. – N.Y.: Acad. Press. 1983. P. 681–694.
24. Glick J.H., Glover D.J., Torrissi A.T. Phase I trials of WR-2721 // In: Radioprotectors and Anticarcinogens. Ed. by O.F. Nygaard. – N.Y.: Acad. Press. 1983. P. 719–734.
25. Антипов В.В., Васин М.В., Давыдов Б.И., Саксонов П.П. Влияние перегрузок на чувствительность организма животных к цистамину // Известия АН СССР. Сер. биол. 1969. № 3. С. 434–437.
26. Antipov V.V., Vasin M.V., Davydov B.I. et al. Study of reactivity of the organism exposed to transverse accelerations and radioprotectants // *Aerosp. Med.* 1971. Vol. 42. № 8. P. 837–839.
27. Васин М.В., Антипов В.В., Давыдов Б.И., Саксонов П.П. Чувствительность мышечных радиопротекторов из ряда индолилалкиламинов и аминотиолов в период последствие поперечно-направленных перегрузок // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 53–57.
28. Давыдов Б.И., Гайдамакин Н.А. Влияние противолучевых препаратов из группы меркаптоалкиламинов (цистамин, S, b-аминоэтилизиотирурион) на реактивность животных к поперечным перегрузкам // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 1–29.
29. Давыдов Б.И., Козлов В.А. Влияние мононитрат соли g-аминоэтилизофосфорной кислоты на резистентность животных к поперечным перегрузкам // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 30–32.
30. Козлов В.А., Давыдов Б.И. Влияние радиопротекторов из группы аминотиолов на сердечную функцию морских свинок при действии перегрузок // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 33.
31. Давыдов Б.И. Реактивность облученных животных, защищенных меркапто- (цистамин, цистафос) и индолилалкиламины (мексамин, серотонин) к поперечным перегрузкам // В кн. “Проблемы космической биологии”. Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 410.
32. Колемеева Л.Я., Шашков В.С., Егоров Б.Б. Противолучевой эффект мексамина и цистамина на животных во время гипокинезии и воздействия ионизирующего излучения // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1975. Т. 9. № 6. С. 78–79.
33. Воробьев Е.И., Ефимов В.И., Карсанова С.К. Действие радиопротекторов на реактивность организма при воздействии факторов космического полета // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1982. Т. 16. № 1. С. 4–12.
34. Васин М.В., Лебедева Н.Н. Влияние цистамина на работоспособность человека-оператора // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1975. Т. 9. № 5. С. 54–57.
35. Бадюгин И.С., Забродский П.Ф., Поляруш В.П. и соавт. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения. Под ред. И.С. Бадюгина. – М.: Военное изд-во. 1992. 336 с.
36. Белай В.Е., Васильев П.В., Саксонов П.П. Материалы к сравнительной фармакологической характеристике различных солей меркамина // *Фармакол. токсикол.* 1960. Т. 23. С. 450–453.
37. Ярмоненко С.П., Аврунина Г.А., Шашков В.С., Говорун Р.Д. Изучение биологической защиты от облучения протонами высоких энергий // *Радиобиология.* 1962. Т. 2. С. 188–192.
38. Шашков В.С., Саксонов П.П., Антипов В.В. Сравнительные противолучевые эффекты меркапто- и индолилалкиламинов при гамма-облучении и облучении протонами с энергией 660 и 120 МэВ // *Фармакол. токсикол.* 1965. Т. 28. № 3. С. 350–351.
39. Shashkov V.S., Morosov V.S. Injurious effect of 660 and 120 MeV protons and the efficacy of pharmacological and chemical protection // *NASA Technical Report № 66-1926609-04.* 1966.
40. Рогозкин В.Д., Сбитнева М.В. О профилактическом и лечебном действии витаминов группы В при острой лучевой болезни // В кн.: «Вопросы патогенеза, экспериментальной терапии и профилактики лучевой болезни». – М.: Медгиз. 1960. С. 182–190.
41. Рогозкин В.Д. Применение витаминно-аминокислотного комплекса при облучении протонами при несмертельных дозах // В кн.: «Биологическое действие протонов высоких энергий». – М.: Атомиздат. 1967. С. 417–433.
42. Рогозкин В.Д., Сбитнева М.В., Шапиро Г.А. и соавт. Опыт применения средств профилактики при облучении, имитирующим радиационное поражение в условиях космического полета // *Косм. биол. мед.* 1970. Т. 4. № 2. С. 20–24.
43. Рогозкин В.Д., Тихомирова М.В., Давыдова С.А. и соавт. Эффективность аминотетравита и аденозин трифосфорной кислоты в условиях пролонгированного облучения // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1974. Т. 8. № 3. С. 11–14.
44. Тихомирова М.В., Рогозкин В.Д. Эффективность использования АТФ, антибиотиков и витаминов при пролонгированном облучении обезьян // *Радиобиология.* 1977. Т. 17. № 3. С. 400–403.
45. Тихомирова М.В., Яшкин П.Н. Сравнительная противолучевая активность аденилатов при кратковременном и пролонгированном облучении // *Радиобиология.* 1983. Т. 23. № 1. С. 100–104.
46. Тихомирова М.В., Яшкин П.Н., Федоренко Б.С., Чертков К.С. Противолучевая эффективность АТФ и аденозина от протонов высоких энергий // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1984. Т. 18. № 5. С. 75–77.
47. Чертков К.С., Петров В.М. Фармакохимическая защита и заместительное лечение как составные части системы радиационной безопасности космонавтов при экспедиции к Марсу // *Авиакосм. и экол. мед.* 1993. Т. 27. № 5–6. С. 27–32.
48. Васин М.В. Поиск и исследование новых эффективных средств фармакохимической защиты организма от поражающего действия ионизирующего излучения. Дисс. докт. мед. наук. М.: ГНИИИ авиационной и космической медицины. 1977. 510 с.
49. Ильин Л.А. Реалии и мифы Чернобыля. – М.: ALARA Lmtd. 1994. 448 с.
50. Ильин Л.А., Рудный Н.М., Суворов Н.Н. и соавт. Индралин – радиопротектор экстренного действия. Противолучевые свойства, фармакология, механизм действия, клиника. – М. 1994. 436 с.
51. Шашков В.С., Ефимов В.И., Васин М.В. и соавт. Индралин как новый эффективный радиопротектор при воздействии протонов высоких энергий // *Авиакосм. и экол. мед.* 2010. Т. 44. № 1. С. 15–20.
52. Шашков В.С., Карсанова С.К., Яснецов В.В. Защитное действие радиопротекторов и экранирования при воздействии протонов высоких энергий в экспериментах на крысах // *Авиакосм. и экол. мед.* 2008. Т. 42. № 2. С. 58–60.
53. Bacq Z. Chemical protection against ionizing radiation. Springfield: Tomas Press. 1965. Пер. на рус.яз. Бак З. Химическая защита от ионизирующего излучения. – М.: Атомиздат. 1968. 263 с.
54. Владимиров В.Г. Радиопротекторы и их современная классификация // *Военно-мед. журн.* 1978. № 6. С. 39–43.
55. Васин М.В. Классификация средств профилактики лучевых поражений как формирование концептуального базиса современной радиационной фармакологии // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 1999. Т. 39. № 2–3. С. 212–222.
56. Stone H., Moulder J., Coleman C. et al. Models for evaluating agents intended for the prophylaxis, mitigation and treatment of radiation injuries. Report of an NCI Workshop, Dec. 3–4. 2003. // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 162. № 6. P. 711–728.
57. Васин М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // *Радиацион. биол. Радиоэкол.* 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.
58. Владимиров В.Г., Джаракян Т.Г. Радиозащитные эффекты у животных и человека. – М.: Энергоатомиздат. 1982. 88 с.
59. Васин М.В. Лекарственные противолучевые средства. – М.: РМАПО. 2010. 180 с.

60. Васин М.В., Ушаков И.Б., Королева Л.В., Антипов В.В. Роль клеточной гипоксии в противолучевом эффекте радиопротекторов // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1999. Т. 39. № 2–3. С. 238–248.
61. Wasserman T.H., Brizel D.M. The role of amifostine as a radioprotector // *Oncol. (Williston Park)* 2001. Vol. 15. P. 1349–1354.
62. Copp R.R., Peebles D.D., Soref C.M. et al. Radioprotective efficacy and toxicity of a new family of aminothiols analogs // *Int. J. Radiat. Biol.* 2013. Vol. 89. № 7. P. 485–492.
63. Васин М.В., Антипов В.В., Чернов Г.А. и соавт. Исследование радиозащитного эффекта индралина на кровяной системе у различных видов животных // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1996. Т. 36. № 2. С. 168–189.
64. Васин М.В., Чернов Г.А., Антипов В.В. Ширина радиозащитного действия индралина в сравнительных исследованиях на различных видах животных // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1997. Т. 37. № 6. С. 896–904.
65. Vasin M.V., Semenov L.F., Suvorov N.N. et al. Protective effect and the therapeutic index of indralin in juvenile monkeys // *J. Radiat. Res.* 2014. Vol. 55. № 6. P. 1048–1055. doi: 10.1093/jrr/rru046.
66. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений. – М.: РМАПО. 2006. 340 с.
67. Васин М.В., Чернов Г.А., Королева Л.В. и соавт. К механизму противолучевого действия индралина // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1996. Т. 36. № 1. С. 36–46.
68. Васин М.В., Ушаков И.Б., Семенова Л.А., Ковтун В.Ю. К фармакологическому анализу противолучевого действия индралина // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2001. Т. 41. № 3. С. 307–309.
69. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. Радиопротектор индралин при ранних и поздних проявлениях местных лучевых поражений // *Вопросы онкологии*. 2016. Т. 62. № 3. С. 406–412.
70. Померанцева М.Д., Рамайя Л.К., Васин М.В., Антипов В.В. Влияние индралина на генетические нарушения, индуцированные радиацией у мышей // *Генетика*. 2003. Т. 39. № 9. С. 1293–1296.
71. Вартарян Л.П., Крутовских Г.Н., Пустовалов Л.Ю., Гормаева Г.Ф. Противолучевое действие рибоксина (инозина) // *Радиобиология*. 1989. Т. 29. № 5. С. 707–709.
72. Легеза В.И., Абдуль Ю.А., Антушевич А.Е. и соавт. Клинические и экспериментальные исследования противолучевого эффекта рибоксина при низких дозах фракционированного облучения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1993. Т. 33. № 6. С. 800–807.
73. Gudkov S.V., Gudkova O.Y., Chernikov A.V., Bruskov V.I. Protection of mice against X-ray injuries by the post-irradiation administration of guanosine and inosine. // *Int. J. Radiat. Biol.* 2009. Vol. 85. № 2. P. 116–125.
74. Попова Н.Р., Гудков С.В., Брусков В.И. Природные пуриновые соединения как радиозащитные средства // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014. Т. 54. № 1. С. 38–49.
75. Virag L., Scabo C. Purines inhibit poly (ADP-ribose) polymerase activation and modulate oxidant induced cell death // *FACEB J.* 2001. Vol. 15. P. 99–107.
76. Buckley S., Barsky L., Weinber K. In vivo inosine protects alveolar epithelial type 2 cells against hyperoxia induced DNA damage through MAP kinase signaling // *Amer. J. Physiol.* 2005. Vol. 288. P. L569–L575.
77. Гудков С.В., Брусков В.И. Гуанозин и инозин (рибоксин). Антиоксидантные и радиозащитные свойства. – Saarbrücken: LAMBERT Acad. Publ. 2011. 177 с.
78. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Smirnova V.S. et al. Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA in vitro from oxidative damage induced by reactive oxygen species, and serve as radioprotectors in mice. // *Radiat. Res.* 2006. Vol. 165. P. 538–545.
79. Разговоров Б.Л., Саксонов П.П., Антипов В.В. и соавт. Изменение реактивности животных к некоторым фармакологическим препаратам при экранировании частей тела во время общего облучения // В кн.: «Проблемы космической биологии». Т. 14. Под ред. П.П. Саксонова, Б.И. Давыдова. – М.: Наука. 1971. С. 175–185.
80. Васин М.В. Потенциальная роль фактора неравномерности поглощения энергии ионизирующего излучения в организме в эффективности противолучевых препаратов // *Мед. радиол. радиацион. безоп.* 2011. Т. 56. № 4. С. 60–70.
81. Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и соавт. Противолучевые свойства радиопротектора экстренного действия индралина при его применении после облучения в условиях частичного экранирования живота крыс // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2008. Т. 48. № 2, С. 199–201.
82. King G.L., Rabin V.M., Weatherspoon J.K. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists ameliorate emesis in the ferret evoked by neutron or proton radiation // *Aviat. Space Environ. Med.* 1999. Vol. 70. P. 485–492.
83. Рождественский Л.М. Цитокины в аспекте патогенеза и терапии острого лучевого поражения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 1997. Т. 37. № 4. С. 590–596.
84. Рождественский Л.М., Коровкина Э.Р., Дешевой Ю.Б. Применение рекомбинантного человеческого интерлейкина-1бета (беталейкина) для экстренной терапии острой лучевой болезни тяжелой степени у собак // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2008. Т. 48. № 2. С. 185–194.
85. Гребенюк А.Н., Легеза В.И. Противолучевые свойства интерлейкина-1 – СПб: Фолиант. 2012. 215 с.
86. Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L.A. Recombinant interleukin-12, but not granulocyte-colony stimulating factor, improves survival in lethally irradiated nonhuman primates in the absence of supportive care: evidence for the development of a frontline radiation medical countermeasure // *Amer. J. Hematol.* 2014. Vol. 89. № 9. P. 868–873.
87. Farese A.M., Cohen M.V., Stead R.B. et al. Pegfilgrastim administered in an abbreviated schedule, significantly improved neutrophil recovery after high-dose radiation-induced myelosuppression in rhesus macaques // *Radiat. Res.* 2012. Vol. 178. № 5. P. 403–413. doi: 10.1667/RR2900.1.
88. Hankey K.G., Farese A.M., Blaauw E.C. et al. Pegfilgrastim improves survival of lethally irradiated nonhuman primates // *Radiat. Res.* 2015. Vol. 183. № 6. P. 643–655.
89. Farese A.M., Cohen M.V., Katz B.P. et al. Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates // *Radiat. Res.* 2013. Vol. 179. № 1. P. 89–100. doi: 10.1667/RR3049.1.
90. Рождественский Л.М., Шлякова Т.Г., Щеголева Р.А. и соавт. Оценка лечебной эффективности отечественного препарата Г-КСФ в опытах на собаках // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013. Т. 53. № 1. С. 47–54.
91. Селидовкин Г.Д. Современные методы лечения больных острой лучевой болезнью в специализированном стационаре // *Медицина катастроф*. 1995. № 1–2. С. 135–149.
92. Селидовкин Г.Д., Барабанова А.В. Лечение острой лучевой болезни от равномерного и неравномерного облучения // В кн.: «Радиационная медицина». Т. 2. Под ред. Л.А. Ильина. – М.: Изд. АТ. 2001. С. 108–129.
93. Li M., Holmes V., Ni H. et al. Broad-spectrum antibiotic or G-CSF as potential countermeasures for impaired control of bacterial infection associated with an SPE exposure during space flight // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 3. e0120126. doi: 10.1371/journal.pone.0120126.
94. Wu H., Huff J.L., Casey R. et al. Risk of acute radiation syndrome due to solar particle events // In: Human Research Program Requirements Document HRP-47052.4.5. 2009. Chapter 5. P. 171–190.
95. Sanzari J.K., Diffenderfer E.S., Hagan S. et al. Dermatopathology effects of simulated solar particle event radiation exposure in the porcine model // *Life Sci. Space Res. (Amst)*. 2015. Vol. 6. P. 21–28. doi: 10.1016/j.lssr.2015.06.003.
96. Langel J., Jennings R., dark J., Ward J.B. Jr. Pharmacological agents for the prevention and treatment of toxic radiation exposure in spaceflight // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. Vol. 79. № 7. P. 651–660.
97. Shin D.M., Kucia M., Ratajczak M.Z. Nuclear and chromatin reorganization during cell senescence and aging: A mini review // *Gerontology*. 2011. Vol. 57. № 1. P. 76–84. doi: 10.1159/000281882

98. Кольтовер В.К. Антиоксидантная биомедицина: от химии свободных радикалов к системно биологическим механизмам // Известия Акад. наук. Сер. хим. 2010. № 1. С. 37–43.
99. Meyers K.J., Rudolf J.L., Mitchell A.E. et al. Influence of dietary quercetin on glutathione redox status in mice // *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56. № 3. P. 830–838.
100. Fiorani M., Guidarelli A., Blasa M. Mitochondria accumulate large amounts of quercetin: prevention of mitochondrial damage and release upon oxidation of the extramitochondrial fraction of the flavonoid // *J. Nutr. Biochem.* 2010. Vol. 21. № 5. P. 397–404. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.014.
101. Janjua N.K., Siddiqa A., Yaqub A. Spectrophotometric analysis of flavonoid–DNA binding interactions at physiological conditions // *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* 2009. Vol. 74. № 5. P. 1135–1143.
102. Lim J.C., Choi H.L., Park Y.S. et al. Irreversible oxidation of the active site cysteine of peroxiredoxin to cysteine sulfonic acid for enhanced molecular chaperone activity, // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. № 43. P. 28873–28880. doi: 10.1074/jbc.M804087200.
103. Essler S., Dehne N., Brune B. et al. Role of sestrin2 in peroxide signaling in macrophages // *FEBS Lett.* 2009. Vol. 583. № 21. P. 3531–3539.
104. Smith M.R., Vayalil P., Zhou F. et al. Mitochondrial thiol modification by a targeted electrophile inhibits metabolism in breast adenocarcinoma cells by inhibiting enzyme activity and protein levels // *Redox Biol.* 2016. Vol. 8. P. 136–148. doi: 10.1016/j.redox.2016.01.002.
105. Butterfield A., Perluigi M. Redox Proteomics: A key tool for new insights into protein modification with relevance to disease // *Antioxid. Redox Signal.* 2017. Vol. 26. № 7. P. 277–279. doi:10.1089/ars.2016.6919.
106. Höhn A., König J., Jung T. Metabolic syndrome, redox state, and the proteasomal system // *Antioxid. Redox Signal.* 2016. Vol. 25. No. 16. P. 902–917.
107. Frei B., Higdon J.V. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: Evidence from animal studies // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. № 10. P. 3275S–3284S.
108. Chen J.C., Ho F.M., Pei Dawn L.C. et al. Inhibition of iNOS gene expression by quercetin is mediated by the inhibition of I $\kappa$ B kinase, nuclear factor kappa b and STAT1, and depends on heme oxygenase 1 induction in mouse BV 2 microglia // *Eur. J. Pharma Col.* 2005. Vol. 521. № 1–3. P. 9–20.
109. Ivanov V., Cha J., Ivanova S., Kalinovsky, T. Essential nutrients suppress inflammation by modulating key inflammatory gene expression // *Int. J. Mol. Med.* 2008. Vol. 22. № 6. P. 731–741.
110. Chung M.J., Kang A.Y., Lee K.M. et al. Water soluble genistin glycoside isoflavones upregulate antioxidant metallothionein expression and scavenge free radicals // *J. Agric. Food Chem.* 2006. Vol. 54. № 11. P. 3819–3826.
111. Dröse S., Brandt U., Wittig I. Mitochondrial respiratory chain complexes as sources and targets of thiol-based redox-regulation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1844. № 8. P. 1344–1354. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.02.006.
112. Ullmann K., Wiencierz A.M., Muller C. et al. A high throughput reporter gene assay to prove the ability of natural compounds to modulate glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase gene promoters in V79 cells // *Free Radic. Res.* 2008. Vol. 42. № 8. P. 746–753. doi: 10.1080/10715760802337273
113. Singh V.K., Beattie L.A., Seed T.M. Vitamin E: tocopherols and tocotrienols as potential radiation countermeasures // *J. Radiat. Res.* 2013. Vol. 54. № 6. P. 973–988. doi: 10.1093/jrr/rrt048
114. Patak P., Willenberg H.S., Bornstein S.R. Vitamin C is an important cofactor for both adrenal cortex and adrenal medulla // *Endocr. Res.* 2004. Vol. 30. № 4. P. 871–875.
115. Hafidh R.R., Abdulmir A.S., Abu Bakar F. Antioxidant research in Asia in the period from 2000–2008 // *Amer. J. Pharmacol. Toxicol.* 2009. Vol. 4. № 3. P. 48–66.
116. Batra P., Sharma A.K. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives // *Biotech.* 2013. Vol. 3. № 6. P. 439–459. doi: 10.1007/s13205-013-0117-5
117. Lee J.H., Khor T.O., Shu L. et al. Dietary phytochemicals and cancer prevention: Nrf2 signaling, epigenetics, and cell death mechanisms in blocking cancer initiation and progression // *Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 137. № 2. P. 153–171.
118. Izzi V., Masuelli L., Tresoldi I. et al. The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks // *Front. Biosc.* 2012. Vol. 17. P. 2396–2418.
119. Schmidt H.H., Stocker R., Vollbracht C. et al. Antioxidants in translational medicine // *Antioxid. Redox Signal.* 2015. Vol. 23. № 14. P. 1130–1143. doi: 10.1089/ars.2015.6393.
120. Yokozawa T., Kim H.Y., Kim H.J. et al. Amla (*Emblca officinalis* Gaertn.) prevents dyslipidaemia and oxidative stress in the ageing process // *Brit. J. Nutr.* 2007. Vol. 97. № 6. P. 1187–1195.
121. Brusselmans K., Vrolix R., Verhoeven G., Swinnen J.V. Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 80. № 7. P. 5636–5645.
122. Schroeter H., Boyd C., Spencer J.P. et al. MAPK signaling in neurodegeneration: influences of flavonoids and of nitric oxide // *Neurobiol. Aging.* 2002. Vol. 23. P. 861–880.
123. Yoshizumi M., Tsuchiya K., Suzaki Y. et al. Quercetin glucuronide prevents VSMC hypertrophy by angiotensin II via the inhibition of JNK and AP-1 signaling pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 293. P. 1458–1465.
124. Ahn S.C., Kim G.Y., Kim J.H. et al. Epigallocatechin-3-gallate, constituent of green tea, suppresses the LPS-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mitogen-activated-protein kinases and NF- $\kappa$ B // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 313. P. 148–155.
125. Berkovich Y.A., Krivobok N.M., Sinyak Y.Y. et al. Developing a vitamin greenhouse for the life support system of the International Space Station and for future interplanetary missions // *Adv. Space Res.* 2004. Vol. 34. № 7. P. 1552–1557.
126. Oh M.M., Carey E.E., Rajashekar C.B. et al. Environmental stresses induce health promoting to chemicals in lettuce // *Plant. Physiol. Biochem.* 2009. Vol. 47. № 7. P. 578–583. doi: 10.1016/j.plaphy.2009.02.008
127. Guan, J., Wan, X.S., Zhou Z. Effects of dietary supplements on space radiation induced oxidative stress in Sprague–Dawley rats // *Radiat. Res.* 2004. Vol. 162. № 5. P. 572–579.
128. Kennedy A.R., Guan J., Ware J.H. Countermeasures against space radiation induced oxidative stress in mice // *Radiat. Environ. Biophys.* 2007. Vol. 46. № 2. P. 201–203.
129. Rabin B.M., Shukitt-Hale B., Joseph J., Todd P. Diet as a factor in behavioral radiation protection following exposure to heavy particles // *Gravit. Space Biol. Bull.* 2005. Vol. 18. № 2. P. 71–77.
130. Yang T.C., Tobias C.A. Neoplastic cell transformation by energetic heavy ions and its modification with chemical agents // *Adv. Space Res.* 1984. Vol. 4. № 10. P. 207–213.
131. Kennedy A.R. Biological effects of space radiation and development of effective countermeasures // *Life Sci. Space Res.* 2014. Vol. 1. P. 10–43.
132. Kennedy A.R., Todd P. Biological countermeasures in space radiation health // *Gravit. Space Biol. Bull.* 2003. Vol. 16. № 2. P. 37–44.
133. Kennedy A.R., Zhou Z., Donahue J.J., Ware J.H. Protection against adverse biological effects induced by space radiation by the Bowman–Birk inhibitor and antioxidants // *Radiat. Res.* 2006. Vol. 166. № 2. P. 327–332.
134. Langell J., Jennings R., Clark J., Ward J. Pharmacological agents for the prevention and treatment of toxic radiation exposure in spaceflight // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. Vol. 79. № 7. P. 651–660.
135. Epperly M.W., Wang H., Jones J.A. et al. Antioxidant chemoprevention diet ameliorates late effects of total body irradiation and supplements radioprotection by MnSOD-plasmid liposome administration // *Radiat. Res.* 2011. Vol. 175. P. 759–765.

DOI 10.12737/article\_59b10b5ea417a6.00174966

## The Drugs and Natural Antioxidants as the Components of Anti-Radiation Countermeasures during Space Flights

I.B. Ushakov<sup>1</sup>, M.V. Vasin<sup>2</sup>

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.

E-mail: mikhail-v-vasin@yandex.ru. 2. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Moscow

I.B. Ushakov – Chief Scientific Researcher, Member of RAS, Dr. Sc. Med., Prof., M.V. Vasin – Honoured Science Worker of the Russian Federation, Dr. Sc. Med., Prof.

### Abstract

Radiation situation for cosmonauts over long-term space flights is caused by low-rate radiation of galactic cosmic rays and solar cosmic rays consisting of high-energy proton as well as heavy particles ( $Z>10$ ) within 1–2 % that is exclusively a threat of stochastic radiation effects (small increase of cancer risk and decrease of mean life span) for men. During interplanetary expedition periods the small probability of raised solar activity occurring approximately every 11 years there is a threat of exposure to astronauts at doses that cause deterministic radiation effects leading to the development of the disease as a clinical manifestation of radiation injuries. In a similar scenario it is necessary to have available to spaceship anti-radiation countermeasures for astronaut protection. Among personal radioprotective equipment can be provided with radiation protective agents and partial shielding of body separate section providing the best condition for post-radiation repair of radiosensitive body tissues. Preparation B-190 (indralin) is the most perspective from a small number of other radioprotectors permitting for men administration. Besides high radioprotective efficacy and large broadness of radioprotective action B-190 is well tolerated including the impact of extreme flight factors. Antiemetic agent latran (ondansetron) is most interesting among preparation for prophylaxis and reduction of prodromal radiation reaction. To accelerate post-radiation hematopoietic recovery after raised solar activity an administration of radiomitigators (riboxin et al.) is substantiated. Neupomax (neupogen) is recommended as a preparation for pathogenesis therapy of acute radiation syndrome. Possible consequences of long-term space voyages for oxidative stress development are taken into consideration. On their basis of natural antioxidants, preparations and nutrients as radiomodulators, fully qualitative nutrition including vegetable food enriched flavonoids, vitamins C, E and carotene potentially prevent a shorten of cosmonaut biological age induced by solar cosmic rays and galactic cosmic rays and stress factors of long-term cosmic voyages. Radiomodulators are low and non-toxic and have not side effects in recommended doses. Their radioprotective effect is directly induced by adaption reaction on cellular and organismic levels through gene expression modulation and in that way the increase of non-specific body tolerance. The implementation of radiomodulator action is possible through hormesis mechanism.

**Key words:** space radiation, manned space flights, radiation protective agents, indralin, latran (ondansetron), neupomax (filgrastim), natural antioxidants

### REFERENCE

Pp. 1–4 see P. 73.

- Shafirkin A.V. [Biological effectiveness of fission spectrum neutrons and protons with energies 60–126 MeV during acute and prolonged irradiation] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2015. Vol. 49. № 6. P. 5–13.
- Shafirkin A.V., Kolomenskiĭ A.V., Mitrikas V.G., Petrov V.M. [Dose loads on and radiation risk values for cosmonauts on a mission to Mars estimated from actual Martian vehicle engineering development] // *Aviacosm. Ekolog. Med.* 2010. Vol. 44. № 1. P. 5–14.
- Petrov V.M. Problems and conception of ensuring radiation safety during Mars missions // *Adv. Space Res.* 2004. Vol. 34. № 6. P. 1451–1454.
- Ushakov I.B., Petrov V.M., Shafirkin A.V., Shtemberg A.S. [Problems of ensuring human radiation safety during interplanetary flights] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2011. Vol. 51. № 5. P. 595–610. Pp. 9–13 see P. 73.
- Ushakov I.B., Vasin M.V. [Radiation protectors within the radiation safety system for extended duration exploration missions] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2011. Vol. 45. № 3. P. 3–12. Pp. 15–16 see P. 73.
- Saksonov P.P., Antipov V.V., Davydov B.I. [Essay of space radiobiology. Problems of space biology]. Vol. 9. – Moscow: Nauka. 1968. 532 pp.
- Saksonov P.P., Antipov V.V., Davydov B.I., Dobrov N.N. [Protection of cosmonauts from cosmic radiation by radioprotectors] // *Kosm. Biol. Med.* 1970. Vol. 4. № 5. P. 17–19. P. 19 see P. 73.
- Saksonov P.P., Shashkov V.S., Sergeev P.V. [Radiation pharmacology]. – Moscow: Medistina. 1976. 255 pp.
- Kuznestov V.I., Tank L.I. [Pharmacology and clinic application of aminothiols] – Moscow: Medistina. 1966. 169 pp.
- Shashkov V.S., Vasin M.V., Saksonov P.P., Kozlov V.A. [Pharmacological properties of radioprotective agents] // *Farmakol. Toksikol.* 1967. Vol. 30. № 1. P. 109–117. Pp. 23, 24 see P. 74.
- Antipov V., cystamine V., Vasin M.V., Davydov B.I., Saksonov P.P. [The influence of overloads to cystamine sensitivity] // *Izvestiia AN SSSR Ser. Biol.* 1969. № 3. P. 434–437. P. 26 see P. 74.
- Vasin M.V., Antipov V.V., Davydov B.I., Saksonov P.P. [Mouse sensitivity to radioprotectors from family of indolylalkylamines and aminothiols during afteraction of tranverse accelerations] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 53–57.
- Davydov B.I., Daidamakin N.A. [The influence of radioprotective agents from the family of mercapthoalkylamines (cystamine S, b-aminoethylisothiuronium) to animal reactivity transverse acceleration] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 1–29.
- Davydov B.I., Kozlov V.A. [The influence of mononitrate salt g-amineethylthiophosphoric acid to animal resistance with transverse acceleration] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 30–32.
- Kozlov V.A., Davydov B.I. [The influence of radioprotectors from the family of aminothiols to guinea pig heart function during overloads] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 33–39.
- Davydov B.I. [Reactivity of irradiated animals protected by mercapto-(cystamine, cystafos) and indolylalkylamines (mexamine, serotonin) to transverse acceleration] // In. “Problems of space biology”. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. Vol. 14. P. 410–421.
- Kolemeeva L.Ya., Shashkov V.S., Egorov B.B. [Radioprotective effect of mexamine and cystamine in animals during hypokinesia and ionizing irradiation] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1975. Vol. 9. № 6. P. 78–79.
- Vorobyev E.I., Efimov V.I., Karsanova S.K. [Radioprotector effect on body reactivity during space flight factors] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1982. Vol. 16. № 1. P. 4–12.
- Vasin M.V., Lebedeva N.N. [Cystamine influence to men-operator capacity] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1975. Vol. 9. № 5. P. 54–57.
- Badyugin I.S., Zabrodskii P.F., Polyarush V.P. et al. [Military toxicology, radiology and protection from weapon of mass defeat]. Ed. I.S. Badyugin. Moscow: Military publishers. 1992. 336 pp.
- Belay V.E., Vasilyev P.V., Saksonov P.P. [Material to comparative pharmacological characteristic of various salts of mercamine] // *Farmakol. Toksikol.* 1960, Vol. 23. P. 450–453.
- Yarmonenko S.P., Avrunina G.A., Shashkov V.S., Govorun R.D. [Study of biological protection from high energy proton irradiation] // *Radiobiologiya.* 1962. Vol. 2. P. 188–192.
- Shashkov V.S., Saksonov P.P., Antipov V.S. [Comparative radioprotective effects of mercapto- and indolylalkylamines during gamma-irradiation and proton irradiation of high energy 660 and 120 MeV] // *Farmakol. Toksikol.* 1965. Vol. 28. № 3. P. 350–351. P. 39 see P. 74.

40. Rogozkin V.D., Sbitneva M.V. [To prophylactic and therapeutic effect of vitamins from family of B during acute radiation disease // In: Question of pathogenesis, experimental therapy and prophylaxis of radiation disease]. – Moscow: Medgiz. 1960. P. 182–190.
41. Rogozkin V.D. [The use of vitamin-amino acid complex during proton irradiation in non-lethal doses // In: Biological effect of high energy proton]. Moscow: Atomizdat. 1967. P. 417–433.
42. Rogozkin V.D., Sbitneva M.V., Shapiro G.A. et al. [The experience of prophylactic agent use during irradiation imitated radiation injury in space flight] // *Kosm. Biol. Med.* 1970. Vol. 4. № 2. P. 20–24.
43. Rogozkin V.D., Tikhomirova M.V., Davydova S.A. et al. [The effectiveness of aminotetravit and adenosine triphosphate acid in the condition of prolonged irradiation] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1974. Vol. 8. № 3. P. 11–14.
44. Tikhomirova M.V., Rogozkin V.D. [The effectiveness of use of ATP, antibiotics and vitamins during prolonged monkey irradiation] // *Radiobiologiya.* 1977. Vol. 17. № 3. P. 400–403.
45. Tikhomirova M.V., Yashkin P.N. [Comparative radioprotective efficacy of adenylates during short-term and prolonged irradiation] // *Radiobiologiya.* 1983. Vol. 23. № 1. P. 100–104.
46. Tikhomirova M.V., Yashkin P.N., Fedorenko B.S., Chertkov K.S. [Radioprotective efficacy of ATP and adenosine at high energy proton irradiation] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1984. Vol. 18. № 5. P. 75–77.
47. Chertkov K.S., Petrov V.M. Pharmacological protection and substitutive therapy as composite part of cosmonaut radiation safety system during an expedition to Mars // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 1993. Vol. 27. № 5–6. P. 27–32.
48. Vasin M.V. Search and study of new effective agents of pharmacological body protection from ionizing radiation injury. – Diss. D. Sc. Med. Moscow: State Sc test Institute of aviation and space medicine. 1977. 510 pp.
49. Ilyin L.A. Reality and myth. – Moscow: ALARA Limited. 1994. 448 pp.
50. Ilyin L.A., Rudny N.M., Suvorov N.N. et al. [Indralin – radioprotector of emergency action. Radioprotective properties, pharmacology, mechanism of action, clinic]. – Moscow. 1994. 436 pp.
51. Shashkov V.S., Efimov V.I., Vasin M.V. et al. [Indralin as new effective radioprotector during high energy proton irradiation] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2010. Vol. 44. № 1. P. 15–20.
52. Shashkov V.S., Karsanjva S.K., Yasnestov V.V. [Protective effect of radioprotectors and shielding during high energy proton irradiation on experiments with rats] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2008. Vol. 42. № 2. P. 58–60.  
P. 53 see P. 74.
54. Vladimirov V.G. [Radioprotectors and their modern classification] // *Voenn-Med. Zhurn.* 1978. № 6. P. 39–43.
55. Vasin M.V. [Classification of radiation protective agents as a basis of modern radiation pharmacology]. *Radiats. Biol. Radioecol.* 1999. Vol. 39. № 2–3. P. 212–222.  
P. 56 see P. 74.
57. Vasin M.V. [Classification of radiation protective agents as a reflection up-to-day state and perspective of radiation pharmacology development] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2013. Vol. 53. № 5. P. 459–467.
58. Vladimirov V.G., Dzharakyan T.G. Radioprotective effects on animal and men. Moscow: Energoatomizdat. 1982. 88 pp.
59. Vasin M.V. Radioprotective drugs. Moscow: Russian medical academy of post-graduated education. 2010. 180 pp.
60. Vasin M.V., Ushakov I.B., Koroleva L.V., Antipov V.V. [The role of cell hypoxia in the effect of radiation protectors] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 1999. Vol. 39. № 2–3. P. 238–248.  
P. 61 see P. 75.
62. Copp R.R., Peebles D.D., Soref C.M. et al. Radioprotective efficacy and toxicity of a new family of aminothiols // *Int. J. Radiat. Biol.* 2013. Vol. 89. № 7. P. 485–492.
63. Vasin M.V., Antipov V.V., Chernov G.A. et al. [Studies of the radiation-protective effects of indralin on the hematopoietic system of different species of animals]. // *Radiats. Biol. Radioecol.* 1996. Vol. 36. № 2. P. 168–189.
64. Vasin M.V., Chernov G.A., Antipov V.V. [Width of radiation protective effects of indralin in comparative studies using different animal species] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 1997. Vol. 37. № 6. P. 896–904.  
P. 65 see P. 75.
66. Vasin M.V. Medicine for prophylaxis and therapy of radiation injuries. – Moscow: Russian medical academy of post-graduated education. 2006. 340 pp.
67. Vasin M.V., Chernov G.A., Koroleva L.V. et al. [Mechanism of the radiation-protective effect of indralin] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 1996. Vol. 36. № 1. P. 36–46.
68. Vasin M.V., Ushakov I.B., Semenova L.A., Kovtun V.Iu. [Pharmacologic analysis of the radiation-protecting effect of indralin] // *Radiats Biol Radioecol.* 2001. Vol. 41. № 3. P. 307–309.
69. Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Iu. Radioprotector indralin at early and late manifestation of local radiation injuries // *Vopr. Onkol.* 2016. Vol. 62. № 3. P. 406–412.
70. Pomerantseva M.D., Ramaia L.K., Vasin M.V., Antipov V.V. [Effect of indralin on genetic disruption induced by radiation in mice] // *Genetika.* 2003. Vol. 39. № 9. P. 1293–1296.
71. Vartanian L.P., Krutovskikh G.N., Pustovalov Iu.I., Gornaeva G.F. [The radioprotective effect of riboxine (inosine)] // *Radiobiologiya.* 1989. Vol. 29. № 5. P. 707–709.
72. Legeza V.I., Abdul Iu.A., Antushevich A.E. et al. [Clinical and experimental investigation on the radioprotective effect of riboxine in low-dose fractionated irradiation]. *Radiats. Biol. Radioecol.* 1993. Vol. 33. № 6. P. 800–807.  
P. 73 see P. 75.
74. Popova N.R., Gudkov S.V., Bruskov V.I. [Natural purine compounds as radioprotective agents] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2014. Vol. 54. № 1. P. 38–49.  
Pp. 75, 76 see P. 75.
77. Gudkov S.V., Bruskov V.I. [Guanosine and inosine (riboxin). Antioxidative and radioprotective properties. – Saarbrücken: LAMBERT Acad. Publ. 2011. 177 c.  
P. 78 see P. 75.
79. Rasgovorov P.L., Saksonov P.P., Antipov V.V. et al. [Modification of animal reactivity to some pharmacologic agents at the shielding of body part during whole irradiation. In. “Problems of space biology”]. Eds. P.P. Saksonov, B.I. Davydov. Moscow: Nauka. 1971. Vol. 14. P. 175–185.
80. Vasin M.V. Potential role of non-uniformity of body absorption of ionizing radiation energy in the efficacy of radiation protective drugs // *Med. Radiol. Radiat. Bezop.* 2011. Vol. 56. № 4. P. 60–70.
81. Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Iu. et al. [Radioprotective properties of a radioprotector of emergency action indralin at its administration after irradiation in conditions of local shielding of a rat abdomen] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2008. Vol. 48. № 2. P. 199–201.  
Pp. 82 see P. 75.
83. Rozhdestvenskii L.M. [Cytokines in the aspect of pathogenesis and therapy of acute radiation sickness]. *Radiats. Biol. Radioecol.* 1997. Vol. 37. № 4. P. 590–596.
84. Rozhdestvenskii L.M., Korovkina E.P., Deshevoi Iu.B. [Recombinant human interleukine-1beta (betaleukine) usage for acute radiation sickness of severe degree treatment at canines] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2008. Vol. 48. № 2. P. 185–194.
85. Grebenyuk A.N., Legeza V.I. Radioprotective properties of interleukin-1. – S.Peterburg: Foliant. 2012. 215 pp.  
Pp. 86–89 see P. 75.
90. Rozhdestvenskii L.M., Shliakova T.G., Shchegoleva R.A. et al. [Evaluation of the treatment effectiveness of domestic G-SCF preparations in experiments on irradiated dogs] // *Radiats. Biol. Radioecol.* 2013. Vol. 53. № 1. P. 47–54.
91. Selidovkin G.D. [Modern methods of therapy of the patients with acute radiation disease in specialized hospital] // *Medicine Catastrophe.* 1995. № 1–2. P. 135–149.
92. Seligovkin G.D., Barabanjva A.V. [Therapy of acute radiation disease from uniform and non-uniform irradiation. Radiation medicine.] Ed. L.A. Ilyin. – Moscow: Izd.AT. 2001. Vol. 2. P. 108–129.  
Pp. 93–97 see P. 75.
98. Koltover V.K. [Antioxidative medicine: from chemistry of free radical to system biological mechanism] // *Izvestiia Akad. Nauk. Ser. Chim.* 2010. № 1. P. 37–43.  
Pp. 99–135 see P. 76.

**А.П. Бирюков<sup>1</sup>, Ю.С. Романко<sup>2</sup>**  
**МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ**  
**«РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ»,**  
**Обнинск, Калужская область, 20–21 июня 2017 г.**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва. E-mail: abirukov@fmbcfmba.ru;  
 2. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ», Калужская область, Обнинск  
 А.П. Бирюков – д.м.н., проф.; Ю.С. Романко – д.м.н.

Поступила: 03.07.2017. Принята к публикации: 12.07.2017

В Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба 20–21 июня 2017 г. проходила Международная научная конференция «Радиобиологические основы лучевой терапии».

Организаторами научного форума выступили Научный совет РАН по радиобиологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России и институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН.

На пленарном заседании заместитель директора Центра, д.м.н. Л.П. Жаворонков напомнил постоянным участникам и сообщил новым слушателям цели и задачи этого научного форума.

Он сделал краткий экскурс в историю широкого рассмотрения проблем радиобиологии и представил критический взгляд на проблемы состояния и развития этой современной экспериментальной науки, объединяющей усилия представителей различных научных дисциплин, как фундаментальных, так и прикладных, для решения важных задач по созданию, в конечной цели, высокоэффективных способов диагностики и лечения онкологических и неонкологических больных. Л.П. Жаворонков подчеркнул, что МРНЦ им. А.Ф. Цыба традиционно удается поддерживать высокий уровень фундаментальных научных исследований в области фундаментальной и прикладной радиобиологии с использованием современных технологий на молекулярном, клеточном, тканевом, организменном и популяционном уровнях, результаты которых реализуются в создании новых методов диагностики и лечения больных.

С Мемориальным докладом об основоположнике радиационной генетики, бывшем сотруднике МРНЦ Н.В. Тимофееве-Ресовском выступил проф. В.Г. Петин (МРНЦ им. А.Ф. Цыба, Обнинск).

Проблемам изучения механизма радиосенсибилизирующего действия мезенхимальных стволовых клеток человека при экспериментальной лучевой терапии посвятил своё выступление руководитель лаборатории экспериментальной патоморфологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба В.В. Южаков.

Проблеме внутренней противоречивости данных об индукции раков щитовидной железы после радио-йодной терапии было посвящено выступление проф. А.П. Бирюкова (ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, г. Москва).

Продолжение обсуждений состоялось в рамках работы секций и круглых столов.

Подводя итоги конференции, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба проф. В.Н. Галкин отметил, что на конференции были обсуждены результаты фундаментальных и клинических исследований, лежащие в основе лучевой терапии злокачественных заболеваний и диагностики, современный взгляд на методы и схемы применения излучений для лечения и диагностики различных заболеваний, современные научные и медицинские достижения в этой области.

Большое внимание было уделено рассмотрению проблем радиочувствительности нормальных и опухолевых клеток и тканей и ее модификации, последствий лучевой терапии, андронной терапии, прогнозирования эффективности лучевой терапии, оптимизации



Рис. 1. Выступление заместителя директора Центра, д.м.н. Л.П. Жаворонкова



Рис. 2. Выступление проф. В.Г. Петина



Рис. 3. Выступление руководителя лаборатории экспериментальной патоморфологии В.В. Южакова



Рис. 4. Выступление проф. А.П. Бирюкова



Рис. 5. Выступление директора МРНЦ им. А.Ф. Цыба проф. В.Н. Галкина



Рис. 6. Закрытие конференции

режимов лучевой терапии, тканевой и бинарной лучевой терапии, использованию радиофармпрепаратов в диагностике и терапии. Особое внимание было уделено обсуждению вопросов подготовки специалистов в области лучевой терапии и медицинских физиков.

Был проведен конкурс устных докладов и тезисов, представленных молодыми учеными. Первое место в обеих номинациях получили молодые сотрудники МРНЦ им. А.Ф. Цыба

Всего для участия в конференции зарегистрировались около 200 человек. Традиционно обширна география конференции. В этом году участники представили 25 российских городов, в том числе из Обнинска, Москвы, Пущино, Дубны, Санкт-Петербурга, Томска и других городов. Приняли участие в проведении форума учёные из ближнего (Белоруссии) и дальнего зарубежья (Великобритании, Германии и Чехии).

**International Scientific and Practical Conference "Radiobiological basis of radiotherapy",  
Obninsk, June 20–21, 2017**

**A.P. Biryukov<sup>1</sup>, Yu.S. Romanko<sup>2</sup>**

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow Russia. E-mail: abiryukov@fmbcfmba.ru.

2. A.F. Tsib Medical Radiological Research Center, Kaluga Region, Obninsk

A.P. Biryukov – Dr. Sc. Med., Prof.; Yu.S. Romanko – Dr. Sc. Med.

DOI 10.12737/article\_59b10d1ea229a0.59653865

**А.Ю. Бушманов<sup>1</sup>, Ю.Д. Удалов<sup>1</sup>, Н.Н. Рыжман<sup>2</sup>, В.А. Башарин<sup>2</sup>, С.В. Воронин<sup>2</sup>, М.А. Карамуллин<sup>2</sup>,  
А.В. Язенок<sup>2</sup>, А.С. Кретов<sup>1</sup>, И.В. Власова<sup>1</sup>**

## **СИСТЕМА ОРГАНИЗАЦИИ ЭКСПЕРТИЗЫ СВЯЗИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ИНВАЛИДНОСТИ И СМЕРТИ ГРАЖДАН С ВОЗДЕЙСТВИЕМ РАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ**

1. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва. E mail: i\_v\_vlasova@mail.ru  
2. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

А.Ю. Бушманов – первый зам. ген. директора ФМБЦ, д.м.н., проф.; Ю.Д. Удалов – зам. ген. директора ФМБЦ, к.м.н.;  
Н.Н. Рыжман – зам. начальника Военно-мед. академии по клин. работе, к.м.н.; В.А. Башарин – глав. токсиколог-радиолог,  
начальник кафедры, д.м.н.; С.В. Воронин – председатель ВВК ВМедА, доцент; М.А. Карамуллин – ВМедА, профессор, д.м.н.,  
А.В. Язенок – доцент, д.м.н.; А.С. Кретов – зав. центральным орг. метод. отделом ФМБЦ; И.В. Власова – врач-профпатолог

### **Реферат**

На территории Российской Федерации существуют две системы экспертных советов – Межведомственный экспертный совет (МЭС) и Военно-врачебная комиссия (ВВК), куда могут обратиться граждане для установления причины связи заболевания, инвалидности и смерти с воздействием ионизирующего излучения.

Рассмотрены нормативные документы и законодательная база, регламентирующие работу как МЭС, так и ВВК по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся радиационному воздействию вследствие Чернобыльской катастрофы.

Определены категории граждан, имеющие право подавать документы для проведения экспертизы по установлению причинной связи заболевания, инвалидности и смерти в результате воздействия ионизирующего излучения в МЭС и ВВК.

В ВВК могут обратиться только военнослужащие, сотрудники, граждане, проходившие военную службу (приравненную к ней службу), службу в органах и организациях прокуратуры, в действиях подразделений особого риска, принимавшие участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. В МЭС могут обратиться как ветераны подразделений особого риска, так и все остальные граждане, подвергшиеся радиационному воздействию вследствие Чернобыльской катастрофы.

**Ключевые слова:** радиационные факторы, радиационно-индуцированные поражения, межведомственные экспертные советы (МЭС), военно-врачебная комиссия (ВВК), законодательная база, организационная структура, ЧАЭС

Поступила: 05.05.2017. Принята к публикации: 12.07.2017

### **Введение**

В рамках реализации мер социальной защиты лиц, получивших (перенесших) лучевую болезнь и другие заболевания, связанные с радиационным воздействием вследствие Чернобыльской катастрофы или с работами по ликвидации последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС, создана сеть межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболевания с воздействием радиации (МЭС) [1, 2].

Кроме того, в отношении военнослужащих, сотрудников, граждан, проходивших военную службу (службу, приравненную к военной), службу в органах и организациях прокуратуры, в действиях подразделений особого риска, данная связь устанавливается военно-врачебными комиссиями (далее – ВВК).

В настоящее время имеются определенные трудности в экспертизе состояния здоровья лиц, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений, и аргументации причинной связи с воздействием радиации [3–5].

Анализ литературных данных, результатов работы межведомственных экспертных советов и ВВК свидетельствует об исключительной сложности ретроспективной диагностики лучевых поражений и их экспертизы [6–7]. В экспертной практике нередки случаи постановки диагноза острой и хронической лучевой болезни при данных радиационного анамнеза, исключающих накопление доз облучения, превышающих порог для развития соответствующих тканевых реакций. Известны случаи ошибочной постановки диагноза онкологического заболевания в медицинских учреждениях общего профиля, которое впоследствии не подтверждалось результатами патологоанатомического или судебно-медицинского исследований [3–5].

### **Организация работы межведомственных экспертных советов**

Экспертные советы в Российской Федерации (РФ) были организованы в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ № 475 от 28.07.2005 (с изменениями на 26.01.2012) «О создании и организации деятельности межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов» и приказа Минздравсоцразвития РФ от 21 апреля 2005 г. № 289 «Об утверждении Положения о межведомственном экспертном совете по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов». В этом документе определены регламент деятельности, персональный состав межведомственных экспертных советов (МЭС) и состав специалистов, входящих в рабочую группу МЭС.

В настоящее время в РФ функционируют шесть межведомственных экспертных советов (МЭС) с закрепленной за ними зоной ответственности:

1. Российский МЭС создан на базе Федерального государственного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, г. Москва) и обслуживает население Центрального федерального округа.

2. Новосибирский региональный МЭС создан на базе Государственного Новосибирского областного клинического диагностического центра (ГБУЗ НСО «ГНОКДЦ», г. Новосибирск) и обслуживает население Дальневосточного федерального округа и Сибирского федерального округа.

3. Ростовский региональный МЭС создан на базе Ростовского медицинского университета (ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону) и обслуживает население Южного федерального округа.

4. Санкт-Петербургский региональный МЭС создан на базе Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России (ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, г. Санкт-Петербург) и обслуживает население Северо-Западного федерального округа и Приволжского федерального округа.

5. Челябинский региональный МЭС создан на базе федерального государственного учреждения науки «Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России» (ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России, г. Челябинск) и обслуживает население Уральского федерального округа.

6. Федеральный МЭС создан на базе федерального государственного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва) и обслуживает население Российской Федерации в целом.

Нормативно-правовая база, обеспечивающая деятельность межведомственных экспертных советов, включает 12 основных регламентирующих документов (в их действующей редакции):

1. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

2. Закон РФ № 1244-1 от 15.05.1991 «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС».

3. Федеральный закон № 175-ФЗ от 26.11.1998 «О социальной защите граждан Российской Федерации, подвергшихся воздействию радиации вследствие аварии в 1957 году на производственном объединении «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Течу».

4. Федеральный Закон № 2 от 10.01.2002 «О социальных гарантиях гражданам, подвергшимся радиационному воздействию вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне».

5. Закон РФ № 3061-1 от 18.06.1992 «О внесении изменений и дополнений в Закон РФ «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС».

6. Постановление Верховного Совета РФ № 2123-1 от 27.12.1991 г. «О распространении действия Закона РСФСР «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» на граждан из подразделений особого риска».

7. Постановление Правительства РФ № 592 от 04.11.2004 «Об утверждении списка заболеваний, возникновение или обострение которых обусловлено воздействием радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС, аварии в 1957 г. на ПО «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Течу».

8. Постановление Правительства РФ № 728 от 02.10.2002 «О порядке установления межведомственными экспертными советами причинной связи развившихся у детей заболеваний с последствиями ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне».

9. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 289 от 21.04.2005 «Об утверждении Положения о межведомственном экспертном совете по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов».

10. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 475 от 28.07.2005 «О создании и организации деятельности межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов».

11. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 386н от 07.08.2008 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 июля 2005 года № 475 «О создании и организации деятельности межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов».

12. Письмо Минздравсоцразвития РФ № 916-18 от 28.03.2006 «Перечень документов для представления в экспертный Совет ликвидатором аварии на ЧАЭС».

В МЭС ежегодно проводится экспертиза по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов вследствие аварий на Чернобыльской АЭС, на производственном объединении «Маяк», испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, а также жителей загрязненных радионуклидами территорий, ветеранов подразделений особого риска, потомков 1-го и 2-го поколения лиц, облученных в результате радиационных аварий.

Под причинной связью развившихся заболеваний и инвалидности лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, понимается связь между наступлением вредных последствий для здоровья указанных лиц и воздействием на них радиационных факторов вследствие Чернобыльской катастрофы.

### **Порядок обращения граждан в межведомственные экспертные советы**

При наличии подозрения на связь возникшего заболевания с радиационным воздействием вследствие Чернобыльской катастрофы, в т.ч. с работами по ликвидации последствий катастрофы, пациент имеет право пройти экспертизу сначала в региональном МЭС по месту жительства, в соответствии с описанным выше прикреплением. В случаях несогласия пациента с решением регионального совета, он имеет право

обратиться для повторной экспертизы в Федеральный МЭС.

Необходимые документы и заявление пациента о проведении экспертизы направляются в МЭС органом здравоохранения субъекта РФ. По результатам рассмотрения поступивших документов МЭС принимает решение об установлении (отказе в установлении) причинной связи заболеваний (инвалидности и смерти) гражданина с воздействием радиационных факторов, или об отложении рассмотрения дела в связи с необходимостью получения дополнительных сведений и (или) документов.

Действующий перечень заболеваний, возникновение или обострение которых обусловлено воздействием радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС в настоящий момент включает следующие нозологии:

1. Детерминированные эффекты (заболевания развиваются только при превышении установленного порога полученной дозы ионизирующего излучения):

- Острая и хроническая лучевая болезнь (Т66)
- Местное лучевое поражение (лучевые ожоги, L58)
- Лучевая катаракта (H26.8)
- Лучевой гипотиреоз (E 03.8)

2. Стохастические эффекты (порог дозы не установлен; заболевания регистрируются среди необлученного населения; воздействие ионизирующего излучения увеличивает частоту возникновения заболевания):

- Апластическая анемия (D 61.2)
- Новообразования (C 00-D 48)

Дополнительно, МЭС имеют возможность учитывать современные научно-клинические данные о радиобиологических эффектах патогенного воздействия ионизирующего излучения и устанавливать связь отдельных заболеваний, не включенных в перечень, с воздействием радиационных факторов вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС.

### **Военно-врачебная экспертиза лиц, подвергшихся воздействию радиации, порядок ее проведения**

Военно-врачебная экспертиза (ВВЭ) – один из видов медицинской экспертизы в РФ (п.2 ст.58 № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»). ВВЭ проводится в мирное и военное время в Вооруженных Силах (ВС) Российской Федерации (РФ), других войсках, воинских формированиях, органах исполнительной власти, государственных учреждениях, в которых федеральным законом предусмотрена военная служба (приравненная к ней служба) в соответствии с Положением о военно-врачебной экспертизе (утв. постановлением Правительства РФ № 565 от 4.06.2013)).

Целями ВВЭ, в соответствии с п.1 ст.61 № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», являются:

- определение годности к военной службе (приравненной к ней службе), обучению (службе) по конкретным

военно-учетным специальностям (специальностям в соответствии с занимаемой должностью);

- установление причинной связи увечий (ранений, травм, контузий), заболеваний у военнослужащих (приравненных к ним лиц, граждан, призванных на военные сборы) и граждан, уволенных с военной службы (приравненной к ней службы, военных сборов), с прохождением военной службы (приравненной к ней службы);
- решение других вопросов, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Основными регламентирующими проведение ВВЭ в РФ документами (в действующей редакции) являются:

1. Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

2. Закон РФ № 4468-1 от 12.02.1993 «О пенсионном обеспечении лиц, проходивших военную службу, службу в органах внутренних дел, Государственной противопожарной службе, органах по контролю за оборотом наркотических средств и психотропных веществ, учреждениях и органах уголовно-исполнительной системы, Федеральной службе войск национальной гвардии Российской Федерации, и их семей».

3. Федеральный закон № 52-ФЗ от 28.03.1998 «Об обязательном государственном страховании жизни и здоровья военнослужащих, граждан, призванных на военные сборы, лиц рядового и начальствующего состава органов внутренних дел Российской Федерации, Государственной противопожарной службы, сотрудников учреждений и органов уголовно-исполнительной системы, сотрудников войск национальной гвардии Российской Федерации».

4. Постановление Правительства РФ № 855 от 29.07.1998 «О мерах по реализации Федерального закона «Об обязательном государственном страховании жизни и здоровья военнослужащих, граждан, призванных на военные сборы, лиц рядового и начальствующего состава органов внутренних дел Российской Федерации, Государственной противопожарной службы, органов по контролю за оборотом наркотических средств и психотропных веществ, сотрудников учреждений и органов уголовно-исполнительной системы»».

5. Постановление Правительства РФ № 592 от 04.11.2004 «Об утверждении перечня заболеваний, возникновение или обострение которых обусловлено воздействием радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, аварии в 1957 году на производственном объединении «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Течу».

6. Постановление Правительства РФ № 565 от 04.07.2013 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе».

7. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 475 от 28.07.2005 «О создании и организации деятельности межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиации».

онных факторов» (вместе с «Регламентом деятельности межведомственного экспертного совета по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов»).

8. Приказ Министра обороны РФ № 765 от 20.10.2014 «Об утверждении порядка выдачи справки о травме в Вооруженных Силах Российской Федерации, формы справки о травме и правил ее заполнения».

9. Приказ Министра обороны РФ № 770 от 20.10.2014 «О мерах по реализации в Вооруженных Силах Российской Федерации правовых актов по вопросам проведения военно-врачебной экспертизы» (вместе с «Требованиями к состоянию здоровья отдельных категорий граждан»).

10. Приказ Министра обороны РФ № 615 от 14.10.2015 «Об определении форм документации (кроме унифицированных форм медицинской документации), необходимых для деятельности военно-врачебных комиссий, созданных в Вооруженных Силах Российской Федерации».

11. Методические рекомендации Главного центра военно-врачебной экспертизы Министерства обороны Российской Федерации. «Об организации военно-врачебной экспертизы в Вооруженных Силах Российской Федерации» (исх № 1/1/399 от 11.04.2016). Москва. 2016. 135 с.

Обследование и освидетельствование военнослужащих (и приравненных к ним лиц), работающих с радиоактивными веществами и источниками ионизирующих излучений, проводится ВВК в соответствии с требованиями разделов VI, VIII приложения к приказу МО РФ № 770 от 2014 г. Определение годности к работе на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, выполняется в соответствии с требованиями раздела II приложения № 1 того же приказа.

Кроме того, органам ВВЭ предписывается определение тяжести полученного в период военной службы (военных сборов) увечья (в том числе вследствие воздействия проникающей радиации), а также причинной связи увечий, заболеваний у военнослужащих, граждан, призванных на военные сборы, граждан, проходивших военную службу, военные сборы, вызванных воздействием радиации, с исполнением обязанностей военной службы.

Категории граждан, подвергшихся радиационному воздействию и подлежащих, в соответствии с Положением о военно-врачебной экспертизе (утв. Постановлением Правительства РФ № 565 от 04.07.2013 (ред. от 19.07.2016), определению годности к военной (и приравненной к ней) службе в связи с получением увечий (ранений, травм, контузий), заболеваний:

- военнослужащие и приравненные к ним лица;
- граждане, призванные на военные сборы;
- граждане, уволенные с военной службы, приравненной службы и военных сборов;
- прокурорские работники (в ред. Постановления Правительства РФ № 1005 от 01.10.2014).

Освидетельствование с определением годности к военной службе проводится ВВК медицинских организаций только в очной форме.

Причинная связь увечий, заболеваний у военнослужащих, граждан, проходящих военные сборы, граждан, проходивших военную службу, граждан, проходивших военные сборы, а также увечий, заболеваний, приведших к смерти военнослужащих, граждан, проходящих военные сборы, в том числе приведших к смерти лиц, застрахованных в соответствии с законодательством РФ, определяется (пересматривается или отменяется) на основании обращения граждан, органов социальной защиты, отделов военных комиссариатов субъектов Российской Федерации, военных комиссариатов субъектов Российской Федерации, органов, осуществляющих пенсионное обеспечение, командования, кадрового органа, а также правоохранительных органов.

Определению причинной связи увечий, заболеваний с воздействием радиационного фактора подлежат лица, пенсионное обеспечение которых осуществляется в соответствии с Законом Российской Федерации № 4468-1 от 12.02.1993 (ред. от 03.07.2016, с изм. от 19.07.2016) «О пенсионном обеспечении лиц, проходивших военную службу, службу в органах внутренних дел, Государственной противопожарной службе, органах по контролю за оборотом наркотических средств и психотропных веществ, учреждениях и органах уголовно-исполнительной системы, и их семей»:

- военнослужащие;
- сотрудники министерств и ведомств;
- граждане, проходящие военные сборы;
- граждане, проходившие военную службу (приравненную службу);
- граждане, проходившие военные сборы;
- прокуроры, научные и педагогические работники органов и организаций прокуратуры Российской Федерации (далее – органы и организации прокуратуры);
- граждане, уволенные из органов и организаций прокуратуры, (далее – прокурорские работники).

Также определению причинной связи с воздействием радиационного фактора подлежат случаи увечий, заболеваний, приведших к смерти военнослужащих, сотрудников, граждан, проходящих военные сборы, прокурорских работников, в том числе приведших к смерти лиц, застрахованных по обязательному государственному страхованию в соответствии с законодательством Российской Федерации (в ред. Постановления Правительства РФ № 1005 от 01.10.2014).

Определение военно-врачебной комиссией причинной связи увечий, заболеваний военнослужащих, граждан, призванных на военные сборы, сотрудников, граждан, проходивших военную службу и приравненную службу, военные сборы, и прокурорских работников проводится заочно (по документам). (Постановление Правительства РФ № 565 от 04.07.2013 (ред. от 19.07.2016) «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе»).

### **Основные виды заключений военно-врачебной комиссии о причинной связи увечья, заболевания с радиационным воздействием**

ВВК выносит заключение о причинной связи увечья, заболевания в формулировке «военная травма» на основании справки о травме, выданной командиром воинской части (руководителем органа, подразделения, организации или учреждения), в которой гражданин проходил военную службу (приравненную службу), службу в органах и организациях прокуратуры, военные сборы в момент получения увечья, заболевания, в случаях возникновения при исполнении обязанностей военной службы (служебных обязанностей) заболевания в результате поражений, обусловленных воздействием радиоактивных веществ, источников ионизирующего излучения. В справке указываются обстоятельства получения увечья, заболевания. При этом определяющим для вынесения заключения о военной травме является документальное подтверждение факта аварийного переоблучения (превышения пределов дозы, установленных действующими нормами радиационной безопасности [8, 9]) во время исполнения обязанностей военной службы.

При вынесении военно-врачебными комиссиями заключения о причинной связи заболевания в отношении военнослужащих, граждан, проходивших военную службу (военные сборы), подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, в результате радиационного воздействия при исполнении обязанностей военной службы (служебных обязанностей), связанных с непосредственным участием в действиях подразделений особого риска, согласно методическим рекомендациям Главного центра военно-врачебной экспертизы МО РФ и предписано руководствоваться «Перечнем заболеваний, возникновение или обострение которых обусловлено воздействием радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, аварии в 1957 году на производственном объединении «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Течу».

Гражданин, не согласный с заключением ВВК о причинной связи увечий и заболеваний с последствиями катастрофы на Чернобыльской АЭС, а также с воздействием радиационных факторов вследствие непосредственного участия в действиях подразделений особого риска, имеет право обратиться в межведомственный экспертный совет с просьбой о повторном рассмотрении соответствующего вопроса.

### **Заключение**

Таким образом, на территории РФ существуют две системы экспертных советов (МЭС и ВВК), куда могут обратиться граждане для установления причинной связи заболевания, инвалидности и смерти с воздействием ионизирующего излучения. Категории граждан, имеющих право на проведение указанной экспертизы, порядок обращения граждан и место об-

ращения (МЭС зоны территориальной ответственности или ВВК), порядок обжалования решений МЭС и ВВК четко регламентированы нормативно-правовыми документами РФ.

В ВВК для проведения экспертизы по установлению причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти в результате воздействия ионизирующего излучения могут обратиться только военнослужащие, сотрудники, граждане, проходившие военную службу (приравненную службу), службу в органах и организациях прокуратуры, в действиях подразделений особого риска, принимавшие участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

МЭС проводят экспертизу по установлению причинной связи заболевания, инвалидности и смерти граждан, пострадавших от воздействия ионизирующего излучения в результате аварии на Чернобыльской АЭС, аварий на производственном объединении «Маяк», испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне, а также жителей загрязненных радионуклидами территорий, ветеранов подразделений особого риска, потомков 1-го и 2-го поколения лиц, облученных в результате радиационных аварий

При вынесении заключения МЭС и ВВК учитывают Перечень заболеваний, возникновение или обострение которых обусловлено воздействием радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, аварии в 1957 году на производственном объединении «Маяк» и сбросов радиоактивных отходов в реку Течу, утвержденный постановлением Правительства Российской Федерации № 592 от 4.11.2004.

В то же время, перечни заболеваний и патологических состояний, используемые при проведении экспертизы связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан, подвергшихся воздействию радиационных факторов в РФ, не в полной мере соответствуют современным представлениям о формировании радиационно-обусловленной патологии [10] и требуют пересмотра и уточнения с целью формирования единых подходов к проведению данного вида экспертизы МЭС и ВВК.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Сборник нормативных документов к Закону Российской Федерации «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС». – М.: Энергоатомиздат. 1993. 238 с.
2. Бушманов А.Ю., Гуськова А.К., Краснюк В.И., Галстян И.В. Методическое пособие по установлению связи заболеваний с воздействием ионизирующего излучения. – М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. 2009. 27 с.
3. Гуськова А.К. Трудности в экспертизе при установлении связи заболеваний с воздействием радиации в отдаленные сроки после облучения и методы по их преодолению // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 1. С. 81–85.
4. Гуськова А.К. Трудности и ошибки в интерпретации данных о связи заболеваемости и смертности различных категорий лиц с воздействием ионизирующего излучения // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 6. С. 72–74.
5. Туков А.Р., Гуськова А.К. Анализ опыта и источников ошибок в оценке состояния здоровья лиц, вовлеченных в ради-

- ационные аварии // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1997. Т. 42. № 5. С. 5–10.
- Бушманов А.Ю., Бирюков А.П., Коровкина Э.П., Кретов А.С.. Анализ нормативно-правовой базы и результаты деятельности межведомственных экспертных советов по установлению причинной связи заболевания, инвалидности и смерти граждан России, подвергшихся воздействию радиационных факторов вследствие Чернобыльской катастрофы // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 3. С. 103–108.
  - Бушманов А.Ю., Рожко А.В., Бирюков А.П. и соавт. Анализ нормативно-правовой базы, используемой экспертными советами при установлении причинной связи заболеваний, инвалидности и смерти граждан Союзного государства, подвергшихся радиационному воздействию вследствие Чернобыльской катастрофы // Медицина экстремальных ситуаций. 2016. Т. 58. № 4. С. 8–17.
  - Санитарные правила 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности» (НРБ-99/2009).
  - Санитарные правила 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010) в редакции 2013 г.
  - Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах – пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты // Труды МКРЗ. Публикация 118. Ред. Ф.А. Стюарт и др. – Челябинск: Книга. 2012. 384 с.

DOI 10.12737/article\_59b10d1ea229a0.59653865

## Organization System of the Causal Relationship between Diseases, Disability and Death of the Citizens Affected by Radiation Factors

**A.Yu. Bushmanov<sup>1</sup>, Yu.D. Udalov<sup>1</sup>, N.N. Ryzhman<sup>2</sup>, V.A. Basharin<sup>2</sup>, S.V. Voronin<sup>2</sup>, M.A. Karamullin<sup>2</sup>, A.V. Yazenok<sup>2</sup>, A.S. Kretov<sup>1</sup>, I.V. Vlasova<sup>1</sup>**

1. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia.  
E-mail: i\_v\_vlasova@mail.ru; 2. S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

A.Yu. Bushmanov – First Deputy Director General, Dr. Sc. Med., Prof.; Yu.D. Udalov – Deputy Director General of Medical Department, PhD Med.; N.N. Ryzhman – Deputy Head, PhD Med.; V.A. Basharin – Chief Toxicologist-radiologist, Head of the Dep., Dr. Sc. Med.; S.V. Voronin – Assoc. Prof. of the Naval-Therapy Dep., Chairman of the Military Physician Board; M.A. Karamullin – Dr. Sc. Med., Prof.; A.V. Yazenok – Assoc. Prof. the Military-medical Academy, Dr. Sc. Med.; A.S. Kretov – Head of the Central Organizational and Methodology Dep.; I.V. Vlasova – Occupational Disease Doctor.

### Abstract

There are two Advisory councils on the territory of the Russian Federation: the Interdepartmental Advisory Council (IAC) and Military Medical Commission (MMC) – where citizens may apply to establish the cause of a disease, disability and death from exposure to ionizing radiation.

The article describes the normative documents and the legislative base which regulates work of IAC and MMC on the establishment of a causal relationship between diseases, disability and death of the citizens, exposed to radiation from the Chernobyl accident.

Categories of citizens who are eligible to apply for the examination to establish causation of the disease, disability and death as a result of exposure to ionizing radiation in IAC and MMC are defined.

MMC can treat only military servants, personnel and citizens, passing military service (equal service), service in bodies and organizations of Prosecutor's office, the actions of high-risk units, who took part in liquidation of consequences of the Chernobyl accident. Veterans of special risk subdivisions, and all other citizens exposed to radiation due to the Chernobyl accident may apply to IAC.

**Key words:** radiation factors, radiation-induced effects, interdepartmental Advisory Councils (IAC), Military-Medical Commission (MMC), legislative base, organizational structure, Chernobyl nuclear power plant (CNPP)

### REFERENCES

- Sbornik normativnykh dokumentov k Zakonu Rossijskoj Federacii «O social'noj zashchite grazhdan, podvergnshihsvya vozdeystviyu radiacii vsledstvie katastrofy na Chernobyl'skoj AEHS». – M.: Energoatomizdat. 1993. 238 pp.
- Bushmanov A.Yu., Gus'kova A.K., Krasnyuk V.I., Galstyan I.V. Metodicheskoe posobie po ustanovleniyu svyazi zabojevanij s vozdeystviem ioniziruyushchego izlucheniya. – M.: FMBC im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii. 2009. 27 pp.
- Gus'kova A.K. Trudnosti v ehkspertize pri ustanovlenii svyazi zabojevanij s vozdeystviem radiacii v otdalennye sroki posle oblucheniya i metody po ih preodoleniyu // Med. Radiol. i Radiac. Bezopasnost'. 2010. T. 55. № 1. P. 81–85.
- Gus'kova A.K. Trudnosti i oshibki v interpretacii dannyh o svyazi zabojevaemosti i smertnosti razlichnyh kategorij lic s vozdeystviem ioniziruyushchego izlucheniya // Med. Radiol. i Radiac. Bezopasnost'. 2010. T. 55. № 6. P. 72–74.
- Tukov A.R., Gus'kova A.K. Analiz opyta i istochnikov oshibok v ocenke sostoyaniya zdorov'ya lic, vovlechennyh v radiacionnye avarii // Med. Radiol. i Radiac. Bezopasnost'. 1997. T. 42. № 5. P. 5–10.
- Bushmanov A.Yu., Biryukov A.P., Korovkina E.H.P., Kretov A.S.. Analiz normativno-pravovoj bazy i rezul'taty deyatelnosti mezhhvedomstvennyh ehkspertnyh sovetov po ustanovleniyu prichinnoj svyazi zabojevaniya, invalidnosti i smerti grazhdan Rossii, podvergnshihsvya vozdeystviyu radiacionnyh faktorov vsledstvie chernobyl'skoj katastrofy // Med. Radiol. i Radiac. Bezopasnost'. 2016. T. 61. № 3. P. 103–108.
- Bushmanov A.Yu., Rozhko A.V., Biryukov A.P. i soavt. Analiz normativno-pravovoj bazy, ispol'zueмой ehkspertnymi sovetami pri ustanovlenii prichinnoj svyazi zabojevanij, invalidnosti i smerti grazhdan Soyuznogo gosudarstva, podvergnshihsvya radiacionnomu vozdeystviyu vsledstvie Chernobyl'skoj katastrofy // Medicina Ekstremal'nyh Situacij. 2016. T. 58. № 4. P. 8–17.
- Sanitarnye pravila 2.6.1.2523-09 «Normy Radiacionnoj Bezopasnosti» (NRB-99/2009).
- Sanitarnye pravila 2.6.1.2612-10 «Osnovnye Sanitarnye Pravila Obespecheniya Radiacionnoj Bezopasnosti» (OSPORB-99/2010)
- Otchet MKRZ po tkanevym reakcijam, rannim i otdalennym ehffektam v normal'nyh tkanyah i organah – porogovye dozy dlya tkanevnyh reakcij v kontekste radiacionnoj zashchity // Trudy MKRZ. Publikacija 118. Red. F.A. Styuart i dr. – Chelyabinsk: Kniga. 2012. 384 pp.

**К 80-ЛЕТИЮ И.П. КОРЕНКОВА**

29 июня 2017 г. исполнилось 80 лет со дня рождения главного научного сотрудника отдела радиационной безопасности населения ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России профессора, доктора биологических наук, кандидата технических наук Игоря Петровича Коренкова.

И.П. Коренков родился и вырос в Москве 29 июня 1937 г. Детство и юность прошли в тяжелые военные и послевоенные годы. Становление пришлось на годы «оттепели».

После окончания геофизического факультета МГРИ в 1959 г. начал свой трудовой путь в качестве старшего инженера-физика радиологической лаборатории СЭС г. Москвы. С этого момента началась его трудовая и научная деятельность.

В 1966 г. защитил кандидатскую диссертацию на соискание ученой степени кандидата технических наук под руководством В.П. Шамова в Институте биофизики МЗ СССР и получил приглашение от академика Ф.Г. Кроткова работать на кафедре радиационной гигиены ЦОЛИУ врачей, которая сейчас переименована в Российскую медицинскую академию непрерывного последиplomного образования (РМАНПО). На этой кафедре проработал 28 лет, в 1983 г. защитил докторскую диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности «Гигиена», в 1987 г. получил звание профессора. Вся его деятельность в эти годы была направлена на становление радиационной гигиены совместно с ведущими учеными и специалистами из своего и других научных учреждений СССР и других стран.

За время работы в ЦОЛИУ врачей И.П. Коренков впервые в мире осуществил ретроспективную оценку доз облучения рентгенологов и дефектоскопистов, работающих в период 1945–1955 гг. Полученные данные были использованы в клинике № 6 Института биофизики

МЗ СССР для оценки отдаленных последствий воздействия хронического облучения на персонал. В составе коллектива авторов И.П. Коренков разработал методику повышения специфической и неспецифической резистентности организма, которая была защищена 6 авторскими свидетельствами, успешно применялась на кафедрах хирургии, инфекционных болезней ЦОЛИУ врачей, в клинических городских больницах им. Боткина, №13, МПС и др.

В 1997 г. Игорь Петрович перешел работать в ФГУП «Радон», где проработал 17 лет на разных должностях, был начальником отдела радиоэкологии и дозиметрии, директором научно-исследовательского центра геоэкологии и реабилитации территорий, директором по эколого-аналитической деятельности предприятия. В эти годы И.П. Коренков успешно занимался производственной и научно-исследовательской деятельностью в области радиационной гигиены, радиоэкологии и радиобиологии, вопросами защиты окружающей среды, персонала и населения от радиационных и нерадационных факторов, вопросами экологической и гигиенической оценки состояния окружающей среды.

Игорь Петрович Коренков занимался разработкой радиационно-гигиенических подходов к реабилитации территорий, аналитическим обеспечением обращения с радиоактивными отходами, вопросами радиоэкологической безопасности при выводе из эксплуатации радиационно-опасных объектов, и является одним из ведущих специалистов страны в данном направлении.

С 2015 г. активно работает главным научным сотрудником в отделе радиационной безопасности населения ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, является научным руководителем ряда научно-исследовательских работ по направлению обеспечения радиационной безопасности персонала, населения и защиты окружающей среды.

И.П. Коренков имеет большой научный и педагогический стаж – более 45 лет. Он активно вкладывает накопленные знания в подготовку молодых ученых. Под его руководством сформирована большая научная школа из 26 кандидатов наук и 3 докторов наук. Практически все работы находятся на стыке разных областей наук, основанных на большом теоретическом и практическом материале.

Игорь Петрович Коренков является членом ученого совета ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, членом двух диссертационных советов.

Он автор более 350 научных публикаций, 22 монографий, справочников и учебников, соавтор 17 санитарно-законодательных документов, 7 авторских свидетельств. В соавторстве с академиком Л.А. Ильиным и профессором Б.Я. Наркевичем в 2017 г. был выпущен учебник «Радиационная гигиена», где впервые опубликованы современные подходы к нормированию радиационного воздействия на персонал, население и защиту окружающей среды.

За комплекс работ по радиационной защите он награжден Почетным дипломом Российской медицинской академии наук (1999 г.), является Лауреатом премии Правительства РФ по науке и технике (2002 г.). Активно участвует в работе российских и международных конференций.

И.П. Коренков принимал активное участие в работах по ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, за что в 1986 г. был награжден Орденом Трудового Красного Знамени. И.П. Коренков был научным руководителем и активным участником

работ по ликвидации радиационной аварии в Грозном в 1998 г., и награжден за комплекс этих работ Орденом Мужества.

И.П. Коренков является Лауреатом премии РАМН имени академика Ф.Г. Кроткова за комплекс работ о защите персонала, населения и окружающей среды от воздействия радиационных и нерадиационных факторов.

Всегда активно занимался и занимается общественной работой. Активная работа в профсоюзах отмечена нагрудным знаком ВЦСПС (1990) и «Отличник здравоохранения СССР» (1985). Является экспертом Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору, экспертом Министерства природных ресурсов, 25 лет являлся членом экспертного совета по медико-гигиеническим специальностям Высшей аттестационной комиссии РФ. Является действующим членом редколлегии журналов «Гигиена и санитария», «Медицинская радиология и радиационная безопасность» и «АНРИ».

Примите искренние поздравления с юбилеем! Желаем Вам, Игорь Петрович, крепкого здоровья, бодрости духа и долгих лет плодотворной творческой деятельности!

*Руководство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
Коллектив отдела  
радиационной безопасности населения,  
Редакционная коллегия журнала «Медицинская радиология  
и радиационная безопасность»*