

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 радиологической 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>, подразумевающая 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 мкКи введенной в организм активности на 1 г ткани;  $C$  – исходная концентрация введенной активности, мкКи 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 Loevinger; 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] Loevinger 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 неудобоиспользуемой 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 $i^{\text{th}}$ transition	$E_i$	$E_i$	$E_i$	J or MeV
Number of $i^{\text{th}}$ transitions per nuclear transformation	$Y_i$	$n_i$	$Y_i$	(Bq s) <sup>-1</sup>
Mean energy of the $i^{\text{th}}$ 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*	$\tilde{A}(r_s, T_D)$	$\tilde{A}_h$	$U_s$	Bq s
Time-integrated activity coefficient†	$\tilde{a}(r_s, T_D)$	$\tau$	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  $T_{\text{эфф}}$ <sup>64</sup> равен [15, 16, 92]:

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

или же, пропуская промежуточные выкладки:

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

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]:

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

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]:

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

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):

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

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 радах,  $C_0$  – 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. V.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]. При этом 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>:

- Введение параметра захвата ЩЖ активности.
- 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:

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

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

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

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

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

Иногда это уравнение удобнее использовать в другой форме:

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

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

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

<sup>85</sup> Приведена также в [78].

<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 гипертиреозных 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 мКи), 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].

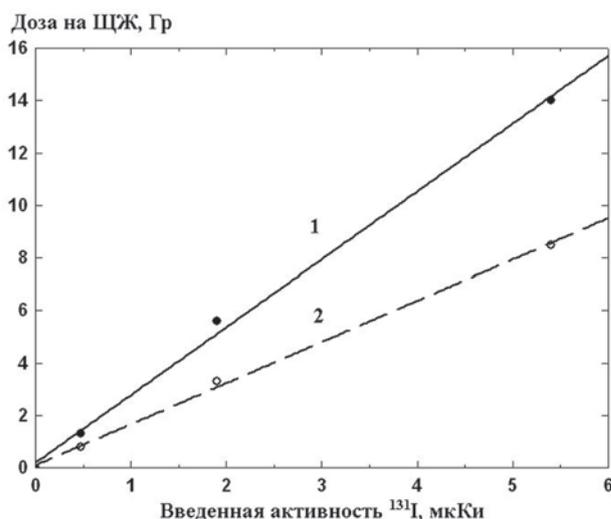


Рис. 4. Определение различными методами дозы на ЩЖ крыс после введения <sup>131</sup>I. По оси абсцисс – введенная активность, мкКи; по оси ординат – доза на ЩЖ, оцененная полуэмпирическим «стандартным» методом Маринелли–Квимби–Хайна (1) и с помощью MIRD-схемы (2). Построено по данным из [69]

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	±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 обыденно-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. Gavrulin 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/PresenterItemTypeID\\_1/2](http://apps.snm.org/docs/CME/PresenterItems/EventID_85/PresenterItemTypeID_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., Лезега 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. тиреоидология. 2015. Т. 11. № 1. С. 50–58.
156. Шестакова Г.В., Ефимов А.С., Стронгин Л.Г. Предикторы исходов радиойодотерапии болезни Грейвса // Клини. и эксперим. тиреоидология. 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 радиостронция 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., Thakurdas 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. Tkanevozozimetricheskiye 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. Metodicheskkiye 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.