

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Исследование кинетики обмена йода в норме и при заболеваниях щитовидной железы методом динамической радиометрии всего тела и отдельных органов

Матвеев Е.Г.

Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

Для изучения возможностей метода радиометрии всего тела и отдельных органов (щитовидной железы, области сердца, бедра, печени) были проведены исследования у 559 человек, среди которых 304 составляли больные с различной патологией ЩЖ. На основании исследований получены следующие результаты: разработан метод комплексного исследования обмена йода в организме человека в неорганической и органической его фазах, основанный на динамической радиометрии всего тела, ЩЖ, области сердца, бедра и печени после однократного введения радиоактивного ^{131}I ; получено математическое описание процессов обмена йода и тиреоидных гормонов, позволяющее рассчитать содержание радиоактивного йода во всем теле и в отдельных органах в любое время после однократного введения изотопа, на основании чего практический врач может судить о функции ЩЖ и состоянии обмена йода в организме.

Study of kinetics of iodine metabolism for a norm and thyroid disorders using the method of dynamic radiometry of the whole body and separate organs

Matveenko E.G.

Medical Radiological Research Centre of RAMS, Obninsk

For exploring the potential of the radiometry of whole body and separate organs (thyroid, and regions of heart, thigh and liver) 559 persons were examined, of whom 304 were patients with different thyroid pathology. Results of this work were the following. A method was developed for integrated study of human body metabolism of iodine in organic and inorganic phases based on the radiometry of whole body, thyroid and regions of heart, thigh and liver after one-time administration of radioactive ^{131}I . A mathematical description is proposed for metabolism of iodine and thyroid hormones making possible to calculate the content of radioactive iodine in whole body and separate organs at any time after one-time administration of isotope, which provides a basis for a practitioner to draw conclusions about the status of thyroid and iodine metabolism in a patient's body.

Применение радиоактивного йода открыло широкие возможности функциональных динамических исследований, позволивших проследить основные пути обмена йода как между всем организмом и окружающей средой (для уточнения патогенеза эндемического зоба), так и между отдельными этапами его обмена в организме человека, оценить количественную характеристику в норме и при заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ).

Основной принцип использования радиоактивного йода для выявления нарушения метаболизма тиреоидных гормонов состоит в том, что динамика обмена стабильного йода может быть прослежена с помощью его радиоактивного изотопа, точно следующего по его путям обмена. Схема радиондикации обмена йода и тиреоидных гормонов заключается в том, что пациенту вводят определенную активность радиоактивного йода и затем проводят наблюдение за кинетикой обменных процес-

сов по определенной временной программе с помощью радиометрической аппаратуры.

Первые методики радиоизотопного исследования функции ЩЖ были предложены для изучения процента накопления йода в ней, выведения его с мочой и изучения клиренса крови. Несмотря на всю относительную простоту, эти методики определяли лишь неорганическую фазу обмена тиреоидных гормонов. Именно поэтому с усовершенствованием радиометрической аппаратуры получили большее одобрение у клиницистов методики радиоизотопного исследования гормонообразовательной функции ЩЖ (методы изучения органической фазы обмена йода - определение в крови белково-связанного ^{131}I , степени конверсии неорганического йода в органический и т.д.) и исследование распределения изотопа в ЩЖ (скенирование и скintiграфия). Последние 20-30 лет широко внедряются "ин витро" радиоиммунологи-

ческие, иммуноферментные, иммунофлуоресцентные методики определения в крови гормонов ЩЖ и гипофиза.

Такой комплекс исследований не учитывает обмен тиреоидных гормонов непосредственно в тканях, где в конечном счете осуществляется их влияние. Необходимость учета тканевого обмена гормонов для распознавания того или иного заболевания подчеркивает и тот факт, что за последние годы выяснилось, что в патологии многих желез внутренней секреции играет роль нарушение не столько качества и количества секретируемых гормонов, сколько изменение скорости их утилизации в тканях. Более того, повышение уровня гормонов в крови может быть проявлением компенсаторного механизма более длительного удержания их на этом уровне для обеспечения нормального протекания процессов метаболизма на тканевом уровне [27]. Именно вышеуказанными причинами, по-видимому, объясняются трудности диагностики легких и стертых форм заболеваний ЩЖ, при которых процент расхождений радиоидных тестов с клиникой пока еще составляет от 12 до 25 и более процентов [23, 2, 16].

Диагностическим ошибкам способствует общность многих жалоб неврологического характера как у больных с действительной гиперфункцией ЩЖ, так и с неврозами и вегетососудистыми дистониями (раздражительность, плаксивость, сердцебиения, тремор и др.). Почти все симптомы, встречающиеся при тиреотоксикозе, возможны при других заболеваниях нервной системы, а также в начальном периоде гипертонической болезни, климаксе и др.

Тем не менее, даже при проведении "батарей" тестов в настоящее время мы не имеем надежных методов диагностики начальных форм нарушений обмена тиреоидных гормонов как при тиреотоксикозах, так и при снижении функции ЩЖ. Важность обнаружения начальных форм снижения гормональной активности ЩЖ диктуется не только необходимостью своевременной диагностики ее заболеваний и необходимостью заместительной терапии после оперативных вмешательств или лечения радиоактивным йодом. В последние годы появились сообщения о важной роли гипофункции ЩЖ в патогенезе ряда гормонально-зависимых опухолей, а также в рецидивировании и метастазировании различных опухолей при проведении лучевой терапии и содружественном ее облучении [44].

В настоящее время особый интерес представляют также выявления ранних изменений ЩЖ в связи со значительным распространением эндемического зоба и радиационными эффектами после аварии на ЧАЭС.

Комплексное исследование обмена йода и тиреоидных гормонов, даже при условии последовательного проведения исследования обеих фаз, не позволяет в ряде случаев получить надежную информацию для дифференциальной диагностики в клинических условиях.

Поэтому исследователи 60-х годов XX века обратили свое внимание на интересные перспективы изучения обмена меченых соединений с помощью

установок для измерения радиоактивности всего тела [6].

Разработка установок такого типа сделала возможным проведение большого количества принципиально новых клинических исследований. Вновь разработанная методика изучения обмена ряда меченых соединений с помощью радиометрии всего тела и отдельных органов является более точной, менее трудоемкой и обременительной для пациента. Наиболее существенным преимуществом данной методики является возможность длительного наблюдения за динамикой процесса обмена после однократного введения изотопа. Получаемая информация при этом может быть подвергнута более сложным приемам математической обработки, в частности, математическому моделированию процесса обмена того или иного соединения [6, 17].

Метод радиометрии всего тела первоначально разрабатывался и использовался для определения количеств инкорпорированных в организм естественных и искусственных изотопов. Первые попытки такого измерения были предприняты для измерения содержания в теле человека радия еще в 1929 году [37].

Опубликовано некоторое количество работ о применении счетчиков всего тела для изучения обмена йода и тиреоидных гормонов. Первые работы были выполнены для решения вопросов геометрии расположения датчиков установки относительно тела пациента при измерении радиоактивности всего тела в условиях неравномерного распределения изотопа в организме [39-41]. Однако уже тогда исследователи подчеркнули, что этот метод может быть полезен для клинического применения при диагностике различных нарушений обмена йода [31, 42]. Значительное уменьшение при этом количества вводимого изотопа позволило высказать предположения о полезности применения методов радиоиндикации обмена йода у детей с помощью этих установок [36]. Большинство указанных выше авторов считали, что получаемая информация позволяет оценить лишь неорганический этап обмена тиреоидных гормонов и не исключает необходимости проведения обычных традиционных тестов для диагностики различных заболеваний.

Более интересные для клиники данные с помощью установки для радиометрии всего тела удалось получить отечественным исследователям [6, 8, 11, 17].

Разработанный Д.Г.Палинкаши [20] метод радиоиндикации тканевого метаболизма тиреоидных гормонов с помощью однодатчикового счетчика всего тела позволил получить характеристику конечного этапа обмена гормонов ЩЖ, обмена йода на тканевом уровне. Опыт использования такого метода изучения органической фазы обмена йода в организме был обобщен в лаборатории, руководимой проф. Линденбратеном Л.Д. [15, 16]. В результате авторам удалось значительно улучшить диагностику нарушений обмена тиреоидных гормонов при различных заболеваниях ЩЖ и наметить пути патогенетической терапии.

В нашем распоряжении находилась установка фирмы "Nuclear Enterprises". Она представляет собой 5-детекторный гамма-спектрометр с 512-канальным амплитудным анализатором. 4 датчика этой установки предназначены для радиометрии всего тела и пятый - коллимированный - для радиометрии отдельных органов. Счетчики установлены в низкофоновой стальной защитной камере.

Ценным преимуществом такой установки является возможность получения информации о радиоактивности не только во всем теле, но и в отдельных органах, играющих важную роль в обмене тиреоидных гормонов в динамике после однократного введения меченого препарата.

В настоящей работе была поставлена задача:

- разработать методику радиоизотопного исследования, обеспечивающую получение наиболее полной информации об обмене йода в динамике с особым вниманием к скоростным количественным характеристикам метаболизма тиреоидных гормонов,

- рекомендовать наиболее оптимальный вариант математической обработки экспериментальных данных, обеспечивающий обобщенное компактное представление получаемой информации.

Для изучения возможностей метода радиометрии всего тела и отдельных органов были проведены исследования у 559 человек, среди которых 304 составляли больные с различной патологией ЩЖ, в том числе: 38 больных с эутиреоидным узловым зобом, 39 - с диффузным эутиреоидным зобом, 210 - с тиреотоксикозами тяжелой, средней и легкой степени, 17 - с гипотиреозами в результате оперативного лечения и лечения радиоактивным йодом, 40 составили контрольную группу.

У всех больных проводили изучение обмена йода и тиреоидных гормонов традиционными методами и с помощью установки для радиометрии всего тела и отдельных органов после однократного введения ^{131}I активностью от 4 до 25 мКи через рот.

Исследования показали, что при изучении обмена йода и тиреоидных гормонов с помощью установок для радиометрии всего тела и отдельных органов наиболее удобно выполнять измерения в следующие промежутки времени после введения изотопа: через 2,6-8, 24 часа, а затем - однократно ежедневно до 10 суток. Практика показала, что именно эти сроки позволяют получить максимальную информацию для характеристики всех фаз обмена йода и применить современные методы математической обработки, в частности, провести аппроксимацию кривых радиоактивности суммой экспонент.

На основании современных представлений об основных путях обмена йода и тиреоидных гормонов [25] проводилась динамическая радиометрия следующих участков тела:

1. Всего тела - для характеристики степени удержания радиоактивного йода в организме в целом;

2. ЩЖ - как органа, накапливающего этот элемент, синтезирующий йодированные гормоны, депонирующий, а затем, по мере необходимости, секретирующий их в кровь;

3. Области сердца - как показателя транспортного звена процесса метаболизма йода и тиреоидных гормонов;

4. Области бедра - как показателя метаболизма тиреоидных гормонов в тканях;

5. Области печени - как органа, являющегося временным депо избытка йода и тиреоидных гормонов в крови; здесь же происходит утилизация излишков гормонов ЩЖ и выведение продуктов их метаболизма в тканях.

Информация, получаемая с помощью установки для измерения общей радиоактивности всего тела и отдельных органов, выдается в виде последовательности цифр, на основании которых после соответствующей математической обработки (выражение в процентах к введенной дозе изотопа и внесение поправки на распад) могут быть построены кривые динамики радиоактивности всего тела и измеряемых органов. При оценке этих показателей учитывались: процент удержания радиоактивного йода на определенные промежутки времени, величину потери радиоактивности за первые и вторые сутки, иногда и третьи, а затем вычисляли потерю изотопа в среднем за каждый день до десятого дня исследования.

Значительный объем этой информации не позволяет охватить ее полностью и затрудняет интерпретацию.

Использование полученной информации для целей диагностики требует разработки методов компактного представления данных. Исходя из биологических и математических предпосылок [5, 13, 33-35], наиболее адекватным способом такого представления полученных данных был признан метод аппроксимации кривых радиоактивности суммой экспонент:

$$A_{(t)} = \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{\frac{-t}{T_i}},$$

где: A_i - амплитуды экспонент;

T_i - период полувыведения (полунакопления).

В наших исследованиях мы использовали графические способы аппроксимации кривых радиоактивности. В известной автору литературе графические методы были проанализированы в основном применительно к монотонным кривым, не имеющим точек перегиба.

Поскольку не все полученные кривые радиометрии относились к этому классу, понадобилось разработать модификацию методов графической аппроксимации применительно к кривым, имеющим минимум, в частности, кривым радиометрии области сердца, печени и бедра.

Как показали исследования, с достаточной для клинической практики точностью оказалось возможным ограничиться тремя экспоненциальными составляющими, которые определялись при помощи несложных графических приемов:

$$A_{(t)} = A_1 \cdot e^{\frac{-0,693 \cdot t}{T_{01}}} + A_2 \cdot e^{\frac{-0,693 \cdot t}{T_{02}}} + A_3 \cdot e^{\frac{-0,693 \cdot t}{T_{03}}}.$$

В результате были получены значения трех амплитуд (A) и трех величин периодов полувыведения (полунакопления) (T) радиоактивного йода в том или ином органе или организме в целом [18].

Анализ биологического смысла этих величин показал, что амплитуда и период полувыведения ^{131}I первой экспоненты (A_1 и T_{01}) характеризует неорганическую фазу обмена йода в организме и оценивает долю усвоенного изотопа в основном ЩЖ фактически за 1-й день. Величины амплитуды и периода полувыведения (полунакопления) второй экспоненты (A_2 и T_{02}) оценивают частично обмен неорганического йода, ушедшего в межтканевые пространства и постепенно возвращающегося оттуда в кровь и участвующего в конкурирующих процессах накопления его ЩЖ и выведению почками.

Кроме этого, в состав частично входит обмен меченых тиреоидных гормонов, синтезируемых в самые ранние сроки после его поступления в ЩЖ и секретированных сразу же в кровь.

Показатели амплитуд и периодов полувыведения третьей экспоненты (A_3 и T_{03}) позволяют оценивать метаболизм тиреоидных гормонов в организме в целом и на отдельных звеньях их метаболизма, дать им количественную характеристику.

Материал по исследованию функции ЩЖ обычными радиоизотопными тестами и методом радиометрии всего тела и отдельных органов у здоровых лиц и больных с различной патологией были подвергнуты статистической обработке методом Стьюдента-Фишера. Анализ проведен по специальной программе на ЭВМ типа "Урал-3". При графическом разложении кривых радиоактивности и проведении в дальнейшем моделирования обмена йода в норме и патологии, для обработки полученной информации использовалась "БЭСМ-4". Программирование для проведения соответствующих расчетов выполнялось с использованием алгоритмического языка "Алгол-60".

Сопоставлены возможности изучения обмена йода и тиреоидных гормонов различными способами их исследования у здоровых лиц и у больных различных групп. Эти данные свидетельствуют о том, что информация о функциональном состоянии ЩЖ, полученная при изучении величин основного обмена, данных накопления ^{131}I ЩЖ через 2 и 24 часа после введения изотопа, выведения радиоактивности с мочой за двое суток и содержания в плазме крови белково-связанного ^{131}I у тех же обследованных при различных заболеваниях имеет те же достоинства и недостатки, которые отмечались многими исследователями [17].

Ниже приводятся материалы изучения обмена йода и тиреоидных гормонов с помощью установки для радиометрии всего тела.

В таблицах 1-5 представлены показатели радиоактивности всего тела и отдельных органов в течение десяти дней после однократного введения изотопа у здоровых лиц и при изучаемых нами патологиях.

Показано, что у **здоровых лиц** (таблица 1) 56% введенного ^{131}I обменивается в организме с периодом полувыведения в 9 часов и характеризует долю неусвоенного йода (здесь и далее показана

тели даны с поправкой на распад). 5,8% изотопа обменивается с периодом полувыведения в 32 часа и включает в себя обмен той части йода, которая после поступления в кровь уходит в межтканевые пространства и затем постепенно поступает обратно в кровь, а также обмен небольшого количества меченого гормона, поступившего из ЩЖ сразу же после его синтеза. 38,2% радиоактивного йода обменивается в организме с периодом полувыведения в 101,4 дня и характеризует обмен тиреоидных гормонов.

При этом в **ЩЖ** (таблица 2) 7% изотопа обменивается с периодом полунакопления в 9 часов и 5,5% - с периодом полувыведения в 67,3 часа. Эти показатели в основном отражают неорганическую фазу обмена йода в ЩЖ. 7% йода обменивается с периодом полувыведения в 85,7 дня и характеризует обмен тиреоидных гормонов на уровне ЩЖ (объем гормонообразования и скорость их секреции в кровь).

Динамическая радиометрия **области сердца** (таблица 3) позволяет получить дополнительную характеристику неорганической фазы обмена йода, а также информацию о величине и скорости поступления тиреоидных гормонов в ткани. У здоровых лиц период полувыведения гормонов из крови в ткани составляет 220 часов.

Измерения динамики радиоактивности **над бедром** (таблица 4) дает количественную оценку обмена тиреоидных гормонов в тканях. Период полувыведения тиреоидных гормонов из тканей у здоровых лиц составляет 105 часов.

Утилизация гормонов ЩЖ **в печени** и их метаболитов происходит с периодом полувыведения в 216 часов (таблица 5).

Такой же анализ в отношении различных заболеваний ЩЖ показал, что при **узловом эутиреоидном зобе** изменения обмена йода и тиреоидных гормонов отличаются только на уровне ЩЖ. Эти изменения заключаются в том, что ЩЖ в результате замещения части ее недействительной тканью, накапливает меньше изотопа, но ускоряется при этом выход гормона из глобулинового депо, чем и обеспечивается эутиреоидное состояние организма. Именно поэтому, по-видимому, на остальных уровнях мы не обнаружили изменений количественных показателей. О том, что при узловом зобе пораженная ткань не участвует в гормонообразовании, подтверждает факт получения "холодных" узлов на месте этих образований при сканировании с радиоактивным йодом, подтвержденный многими исследователями [12, 21, 23, 26, 43]. Наоборот, гиперфункционирующие узлы токсической аденомы ЩЖ на скенограмме выявляются в виде "горячих" узлов. О значительном снижении количества стабильного йода в "холодных" по радиоактивному изотопу узлах ЩЖ говорят также наши совместные исследования его содержания нейтрон-активационным методом после оперативного их удаления [22].

Показатели динамической радиометрии всего тела после однократного введения радиоактивного ^{131}I

Таблица 1

Группа обследованных	Показатели	Удержание в % ^{131}I во всем теле		Потери изотопа в %			Показатели графической аппроксимации кривых					
		на 1 день	на 10 дней	за 1 сутки	за 2 суток	в среднем с 3 по 10 день	I экспонента		II экспонента		III экспонента	
							A_1 в %	T_{01} в часах	A_2 в %	T_{02} в часах	A_3 в %	T_{03} в днях
Практически здоровые		44,5	36,9	55,5	4,7	0,3	56,0	9,0	5,8	32,0	38,2	101,4
Эутиреоидный зоб	Узловой	39,7	31,0	60,3	6,8	0,2	64,0	9,0	6,0	28,0	30,0	85,7
	Диффузный	50,6	38,5	49,4	7,9	0,4	58,0	11,0	4,0	30,0	38,0	93,8
Тиреотоксикоз	Тяжелый	78,5	50,3	21,5	8,7	2,8	7,0	7,0	38,0	21,0	55,0	21,2
	Средней тяжести	72,6	58,8	27,4	1,7	1,4	10,0	9,0	32,0	30,0	58,0	30,5
	Легкий	57,3	41,2	42,7	3,9	1,4	40,0	9,0	20,0	26,0	40,0	68,0
Гипотиреоз		33,4	6,2	66,6	14,6	1,1	73,0	12,0	20,0	32,0	7,0	17,1

Показатели динамической радиометрии щитовидной железы

Таблица 2

Группа обследованных	Показатели	Показатели накопления ¹³¹ I					Выведение ежедневно в %	I экспонента		II экспонента		III экспонента	
		через 2 часа в %	максимально		длительность динамического равновесия в сутках	содержание на 10 день в %		А ₁ в %	Т ₀₁ в часах	А ₂ в %	Т ₀₂ в часах	А ₃ в %	Т ₀₃ в днях
			время в часах	содержание в %									
Практически здоровые		5,0	24	10,5	6 - 7	6,7	0,4	-7,0	9,4	5,5	67,3	7,0	85,7
Эутиреоидный зоб	Узловой	4,1	24	11,0	3	5,8	0,6	-5,0	9,0	4,0	59,0	7,5	79,4
	Диффузный	8,3	24	18,2	8 - 9	15,2	0,6	-7,0	9,0	3,8	87,0	16,0	92,8
Тиреотоксикоз	Тяжелый	23,2	6	36,5	нет	18,7	1,8	-6,5	3,0	19,0	167,0	17,0	21,2
	Средней тяжести	16,8	24	33,3	4	21,0	1,4	-7,0	6,0	15,0	140,0	20,0	35,1
	Легкий	8,9	24	18,6	5	10,6	0,9	-10,0	7,0	9,0	57,0	12,0	65,1
Гипотиреоз		3,4	48	4,4	3	1,9	0,4	-1,0	12,0	2,5	59,0	2,3	12,0

Показатели динамической радиометрии области сердца

Таблица 3

Группа обследованных	Показатели	Содержание ¹³¹ I в крови					I экспонента		II экспонента		III экспонента	
		через 2 часа в %	через 24 часа в %	начало нового подъема в сутках	время максимального содержания в сутках	к 10 дню %	A ₁ в %	T ₀₁ в часах	A ₂ в %	T ₀₂ в часах	A ₃ в %	T ₀₃ в часах
Практически здоровые		2,00	0,20	3	6	0,06	1,98	7,0	-0,30	28,0	0,20	220
Эутиреоидный зоб	Узловой	2,13	0,20	3	6	0,04	2,37	8,0	-0,40	25,0	0,16	240
	Диффузный	2,09	0,30	3	4	0,07	2,38	6,0	-0,40	22,0	0,14	201
Тиреотоксикоз	Тяжелый	2,50	0,30	к-ц 1-х	3 - 4	0,30	2,60	4,5	-1,70	23,0	0,60	102
	Средней тяжести	2,00	0,38	к-ц 1-х	5	0,25	2,40	5,5	-2,00	24,0	0,60	102
	Легкий	2,60	0,28	2	5 - 6	0,09	2,99	7,5	-0,80	22,0	0,25	194
Гипотиреоз		2,98	0,60	нет	нет	0,03	2,80	10,0	нет	нет	0,18	94

Показатели динамической радиометрии бедра

Таблица 4

Группа обследованных	Показатели	Показатели радиометрии				I экспонента		II экспонента		III экспонента	
		через 2 часа в %	через 24 часа в %	начало нового подъема в сутках	время максимального содержания в сутках	A_1 в %	T_{01} в часах	A_2 в %	T_{02} в часах	A_3 в %	T_{03} в часах
Практически здоровые		0,37	0,03	3	5 - 6	0,46	8,0	-0,15	20,0	0,06	105,0
Эутиреоидный зоб	Узловой	0,42	0,03	4	6	0,50	8,0	-0,16	25,0	0,08	104,0
	Диффузный	0,48	0,04	3	5 - 6	0,52	7,5	-0,10	23,0	0,06	107,0
Тиреотоксикоз	Тяжелый	0,49	0,04	2	4 - 5	0,55	5,0	-0,50	33,0	0,44	78,0
	Средней тяжести	0,52	0,04	2	2 - 6	0,57	5,0	-0,25	26,0	0,20	90,0
	Легкий	0,42	0,05	3 - 4	4 - 6	0,49	7,3	-0,14	26,0	0,07	105,0
Гипотиреоз		0,85	0,22	нет	нет	1,02	16,0	-0,21	21,0	0,04	143,0

Показатели динамической радиометрии печени

Таблица 5

Группа обследованных	Показатели	Содержание ¹³¹ I в крови					I экспонента		II экспонента		III экспонента	
		через 2 часа в %	через 24 часа в %	начало нового подъема в сутках	время максимального содержания в сутках	к 10 дню %	A ₁ в %	T ₀₁ в часах	A ₂ в %	T ₀₂ в часах	A ₃ в %	T ₀₃ в часах
Практически здоровые		1,20	0,18	4	7 - 8	0,10	1,79	9	-0,94	30	0,35	216
Эутиреоидный зоб	Узловой	1,16	0,21	4	7 - 8	0,12	1,41	9	-0,50	23	0,25	220
	Диффузный	1,80	0,21	4	8 - 9	0,17	2,25	8	-0,70	25	0,25	217
Тиреотоксикоз	Тяжелый	2,75	0,56	к-ц 1-х	3	0,84	2,95	3	-1,00	34	1,20	280
	Средней тяжести	1,90	0,43	к-ц 1-х	5	0,32	1,86	5	-0,90	30	0,86	194
	Легкий	2,02	0,15	2	5	0,22	2,42	6,5	-0,70	30	0,48	209
Гипотиреоз		2,43	0,52	нет	нет	0,15	2,19	11	нет	нет	0,24	560

Комплексная оценка обмена йода и тиреоидных гормонов методом радиометрии всего тела и отдельных органов при **диффузном эутиреоидном зобе** подтвердила современные представления о патогенезе этого заболевания. Известно, что существовало более 130 различных теорий патогенеза эндемического зоба. Однако наибольшее число сторонников нашла теория йодной недостаточности, которая была подтверждена многочисленными и весьма убедительными примерами разительного лечебного эффекта профилактического введения йода в комплексе с другими оздоровительными мероприятиями при массовом его применении. Эта теория дополняется целым рядом факторов, среди которых большое значение имеют состояние нервной системы, недостаток или избыток ряда других элементов (кобальта, кальция, марганца и др.), полноценность приема в пищу разнообразных питательных веществ (белков, жиров, витаминов), а также материально-бытовые и санитарно-гигиенические условия жизни.

В наших исследованиях мы изучили функциональное состояние ЩЖ при диффузном зобе в той его фазе, когда сохранялось эутиреоидное состояние, в начальных периодах развития этого заболевания. Методом радиометрии всего тела и отдельных органов удается подчеркнуть, что нарушения обмена йода и тиреоидных гормонов в этих случаях выявляются лишь на уровне ЩЖ. Они проявляются в том, что у них отмечается увеличение накопления радиоактивного йода в ЩЖ, а выведение гормона из глобулинового депо замедлено.

При этом поступление гормона в кровь сохраняется на нормальном уровне и поэтому количественные и скоростные характеристики их обмена на транспортном уровне, обмен их в тканях и печени остаются в пределах нормальных значений.

В отличие от рассмотренных выше заболеваний ЩЖ при **тиреотоксикозах различной степени тяжести** четко фиксируются изменения обмена йода и тиреоидных обменов на всех этапах их метаболизма.

Наиболее характерными из них являются (таблицы 1-5): значительное увеличение количества усвоенного радиоактивного йода ЩЖ, ускорение периода максимального его накопления; значительное увеличение синтеза и секреции меченого гормона и укорочение периода его полувыведения, причем не только из коллоидного депо ЩЖ, но и того гормона, который сразу после синтеза поступает в кровь. Наши данные полностью подтверждают исследования Мирходжаева А.Х. и Алексеева Л.Г. [19] о значительном увеличении и ускорении секреции меченых гормонов в ЩЖ при тиреотоксикозах. На основании современных представлений о гормонообразовании в ЩЖ можно думать, что в норме большая часть синтезированного гормона содержится в глобулиновом коллоидном депо и медленно с периодом полувыведения в 85,7 дня постепенно расходуется организмом. Только очень небольшая часть меченого гормона поступает в кровь сразу же после его синтеза. У здоровых лиц эта часть составляет всего 5,5% с периодом полувыведения в 67,3 часа. При-

чем, в это же число, как отмечалось выше, входит обмен и неорганического йода, ушедшего после всасывания в межтканевые пространства и затем поступающего вновь в кровь и участвующего в конкурирующих процессах накопления в ЩЖ и выведении его с мочой.

При тиреотоксикозах эта часть обменивающегося меченого препарата при выраженных заболеваниях составляет 12-15%, а период его полувыведения из ЩЖ удлинен до 167-140 часов. Оценивая эти материалы, совместно с данными о постоянном превышении радиоактивности всего тела на всех сроках измерения, можно считать доказанным увеличение при тиреотоксикозах объема реутилизации в ЩЖ ^{131}I , освобожденного в процессе дейодирования в тканях. Эти выводы подтверждаются также постоянно повышенным уровнем радиоактивности крови при измерении над областью сердца, укорочением периода полувыведения гормона из крови в ткани, а также ускорением их обмена на тканевом уровне.

Наши материалы подтверждают также, что появившиеся в последние годы представления о наличии в ЩЖ двух депо тиреоидных гормонов, имеют, по-видимому, все основания. В опытах с двойной меткой (хроническое введение радиоактивного ^{131}I и однократное введение ^{132}I) после стимуляции ТТГ Agha M. [28, 29] наблюдали одновременное снижение концентрации ^{131}I и активацию включения ^{131}I . Анализ подобных сведений, а также собственные материалы привели Halmi и Pitt-Rivers [30, 32] к заключению о возможном существовании двух депо тиреоидных гормонов в ЩЖ: быстро и медленно обменивающихся. Исследования Ткачева А.В. и соавт. [24], Зайчика В.Е. и соавт. [9] также показали наличие в ЩЖ двух депо, причем исследователи в этом случае сочетали метод радиоиндикации и нейтрон-активационный способ определения нативного йода. Авторы четко подтвердили, что динамика обмена радиойода в первые сроки, в основном, отражает обмен в быстро обмениваемом депо, а исследования нейтрон-активационным методом - обмен медленно обмениваемого депо.

Исходя из твердо установленных экспериментальных данных о том, что под влиянием ТТГ наступает интенсивная резорбция коллоида - запаса тиреоидных гормонов в ЩЖ - и стимулирование при этом гормонообразования в тиреоцитах, Войткевич А.А. [4], Рябухин Ю.С. с соавт. [22], Зайчик В.Е. и соавт. [9] пришли к выводу, что в ЩЖ имеется быстро обменивающееся депо гормонов ЩЖ, которое можно локализовать в тиреоцитах и медленно обменивающееся - в коллоиде.

Наши материалы (таблица 2) графической аппроксимации кривых радиоактивности ЩЖ при тиреотоксикозах показали, что при этом заболевании ускорено и увеличено образование и секреция гормонов из обоих депо ЩЖ. Доказательствами этому являются увеличение показателей амплитуд и укорочение периодов полувыведения второй экспоненты в разложении кривых радиоактивности ЩЖ, отражающих быстро обменивающееся депо ЩЖ, т.е. увеличение объема и ускорение секреции гормонов в тиреоцитах.

Увеличение амплитуды и укорочение периода полувыведения третьей экспоненты подтверждают увеличение объема и ускорение секреции гормонов из медленно обмениваемого депо при этом заболевании, т.е. резорбцию из коллоида. Этим, по-видимому, и объясняется наличие бедного гормонами и йодом коллоида ЩЖ при тиреотоксикозах, доказанное множеством исследований их содержания различными химическими, гистологическими и другими методами.

Динамическая радиометрия области печени при тиреотоксикозах (таблица 5) выявила ряд интересных особенностей обмена йода и тиреоидных гормонов на этом этапе их метаболизма. Увеличенное поступление меченых гормонов в кровь, увеличение количества и ускорение обмена их на тканевом уровне создает предпосылки для увеличения объема выполняемой печенью работы при этом заболевании. Поэтому на протяжении всего периода исследований мы наблюдали значительное превышение радиоактивности, измеряемой над этим органом, особенно в период органической фазы обмена, начиная со вторых-третьих суток. Наши данные подтвердили наблюдения отдельных авторов о нарастании радиоактивности печени при тиреотоксикозах и изменении ее функции [7, 23], хотя в этих работах радиоактивность над печенью измерялась лишь на протяжении первых 3-4 дней, либо исследовалась с помощью других изотопов.

Наиболее важную характеристику обмена йода и тиреоидных гормонов удалось получить при аппроксимации кривых радиоактивности печени суммой трех экспонент. Материалы такого анализа показали, что при тяжелом тиреотоксикозе, хотя печень и захватывает много излишков йода и тиреоидных гормонов, а также их метаболитов, о чем говорит постоянно высокое содержание радиоактивности в печени, однако, при такой степени выраженности тиреотоксикоза печеночная ткань сама страдает от избытка гормона ЩЖ и не справляется с необходимым объемом утилизации продуктов метаболизма, о чем говорит удлинение периода полувыведения третьей экспоненты. В то же время, при тиреотоксикозе средней тяжести этот период полувыведения ускорен - следовательно, при этом заболевании печеночная ткань усиливает захват и утилизацию избыточного количества гормонов ЩЖ и ускоряет их выведение из печени, и этим в какой-то степени снижает содержание его в крови и тканях и уменьшает клинические проявления последнего.

При **легком тиреотоксикозе** печень вообще захватывает большую часть избыточно поступающего из ЩЖ в кровь гормона и ускоренно выводит продукты их метаболизма. Поэтому на уровне транспорта гормонов и их тканевого метаболизма нарушений показателей, по данным радиометрии всего тела и отдельных органов, установить не удается (таблицы 1-4).

Изменения характеристик обмена йода и тиреоидных гормонов при **гипотиреозах** также фиксируются на всех уровнях их метаболизма и в большинстве своем носят противоположный характер по сравнению с только что рассмотренной патоло-

гией. Прежде всего, существенно увеличена доля йода, обменивающегося с наибольшей скоростью, т.е. доля неусвоенного организмом ^{131}I (таблица 1). Это происходит за счет резкого уменьшения количества накопленного изотопа в ЩЖ, замедления самого процесса усвоения его тканью железы (таблица 2), резкого увеличения его выведения с мочой. Причем, в первые сроки содержание в крови его даже выше, чем при тиреотоксикозах. Это зависит от того, что ЩЖ утилизирует его недостаточно, а почечное выведение хотя и увеличено, но имеет свои пределы, а поэтому он дольше задерживается в крови. Именно поэтому выведение радиоактивного йода из организма за вторые сутки в 3 раза больше, чем в норме, т.е. выведение неорганического ^{131}I растянуто во времени (таблица 1). Это подтверждается также и тем, что в эти же сроки и над бедром фиксируется большее содержание радиоактивного йода. В период органической фазы обмена йода, т.е. примерно с третьих суток, имеет место снижение содержания радиоактивного йода во всем теле, ЩЖ, при измерении над сердцем и бедром. Анализ скоростных характеристик обмена йода в ЩЖ показал, что даже то небольшое количество радиоактивного йода, которое накапливается в ЩЖ при этом заболевании, очень быстро уходит из нее как в составе сразу уходящего после синтеза гормона (таблица 2), так и из глобулинового депо с периодом полувыведения в 12,1 дня вместо 85,7 в норме. Практически разложение кривой радиоактивности ЩЖ даже с меньшей погрешностью может быть аппроксимировано суммой двух экспонент. Это обстоятельство может указать на справедливость представления, что при этом заболевании меченный ^{131}I гормон в ЩЖ практически весь поступает на периферию сразу после его синтеза без "захода" в депо. Наши данные об ускорении выведения радиоактивного йода из ЩЖ при гипотиреозах подтверждают наблюдения Greenberg W. [38], который изучал выведение изотопа из ЩЖ у больных микседемой. Он показал, что накопление радиоактивного препарата при этом в ЩЖ уменьшено, замедлено в отношении наступления максимума накопления радиоактивности, а выведение происходит с эффективным периодом полувыведения в 2,0-3,2 дня при 5,0-7,0 днях в норме. Причем, это быстрое исчезновение активности из ЩЖ автор объяснял тем, что снижение радиоактивности, по его мнению, происходит по двойной экспоненте. Первый член этой экспоненциальной зависимости представляет собой быстрый кругооборот экстра-тиреоидного ^{131}I (приходящего и уходящего с кровью), а второй член - также быстрый кругооборот интратиреоидного обменного йодного пула. Автор считает, что ускорение обмена последнего пула зависит от наличия при этом заболевании повышенного содержания в крови тиреотропного гормона.

Материалы наших исследований косвенно подтверждают современные представления о нарушениях обмена тиреоидных гормонов в глобулиновом депо ЩЖ при гипотиреозах. Эти изменения приводят к тому, что резорбция коллоида и поступление гормонов ЩЖ резко замедлены, а поэтому

при гистологическом, гистохимическом анализе ткани ЩЖ отмечается богатое содержание как самого коллоида в ЩЖ больных гипотиреозами, так и тиреоидных гормонов в нем [1, 3, 14].

Результаты графической аппроксимации кривых радиоактивности ЩЖ, крови, области бедра при этом заболевании подчеркивают, что после однократного введения радиоактивного йода удается получить характеристику его обмена, включающего накопление его в ЩЖ, обмен его в тиреоцитах без "захода" в тиреоидное глобулиновое депо, поступление меченого гормона в кровь, ускоренное его происхождение звена метаболизма и замедление процессов тканевого обмена. При этом динамические исследования радиоактивности всего тела и отдельных органов позволяют проследить как бы один цикл введенного йода в организме, так как реутилизация его ЩЖ при этом заболевании резко снижена.

Динамика радиоактивности печени при гипотиреозе (таблица 5) позволяет выявить серьезные нарушения метаболизма йода и тиреоидных гормонов на этом этапе их обмена. Наши данные показали, что поведение радиоактивного препарата в печени может быть описано с помощью двух экспонент, причем первая из них характеризует обмен неорганического йода, вторая - тиреоидных гормонов. На основании наших данных можно показать, что в первые сроки наблюдения в печени при гипотиреозах значительно увеличено депонирование радиоактивного йода, а выведение продуктов метаболизма в отдаленные сроки резко замедлено, что указывает на значительные нарушения детоксицирующей способности печеночных клеток при этом заболевании.

На основании наших исследований получены следующие результаты.

1. Разработан метод комплексного исследования обмена йода в организме человека в неорганической и органической его фазах, основанный на динамической радиометрии всего тела, ЩЖ, области сердца, бедра и печени после однократного введения радиоактивного ^{131}I .

Применение математических методов при анализе количественных параметров обмена в норме и патологии позволяет определить многие важные стороны кинетики нарушений усвоения йода, синтеза тиреоидных гормонов, метаболизма в тканях, утилизации в печени, а также реутилизации йода в ЩЖ.

2. Предложена модификация метода графической аппроксимации кривых радиоактивности, позволяющая с достаточной для клинической практики точностью и в компактной форме получить информацию о функциональном состоянии системы обмена йода и тиреоидных гормонов. С этой целью выполнялась аппроксимация каждой из получаемых кривых суммой трех экспонент.

$$A(t) = \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{-\frac{t}{T_i}}$$

3. Показано, что амплитуда и период полувыведения первой экспоненты (A_1 и T_{01}) описывают процессы выведения неусвоенного йода в неорга-

нической фазе, второй экспоненты (A_2 и T_{02}) - процессы диффузии неорганического йода в межтканевые пространства и третьей экспоненты (A_3 и T_{03}) - обмен тиреоидных гормонов - органическую фазу.

4. На основании указанных показателей амплитуд и периодов полувыведения (полунакопления) получено математическое описание процессов обмена йода и тиреоидных гормонов, позволяющее рассчитать содержание радиоактивного йода во всем теле и в отдельных органах в любое время после однократного введения изотопа, на основании чего практический врач может судить о функции ЩЖ и состоянии обмена йода в организме по формуле:

$$A(t) = A_1 \cdot e^{-\frac{0,693 \cdot t}{T_{01}}} + A_2 \cdot e^{-\frac{0,693 \cdot t}{T_{02}}} + A_3 \cdot e^{-\frac{0,693 \cdot t}{T_{03}}}$$

5. Установлено, что у клинически здоровых лиц доля неусвоенного йода составляет 56%, 5,8% - уходит в межтканевые пространства и 38,2% - идет на синтез тиреоидных гормонов. Причем, период полувыведения большей части йода равен 9 часам, меньшей - 32 часам, а органического - 101,4 суток. Поступление меченого препарата в русло крови из ЩЖ происходит с периодом полувыведения в 85,7 суток, откуда он уходит в ткани с $T_{03}=220$ часов, в последних этот период равен 105 часам. В последующем метаболиты тиреоидных гормонов утилизируются печенью, покидая ее со временем $T_{03}=216$ часов.

6. У больных эутиреоидным узловым зобом ЩЖ накапливает изотопа меньше, чем в норме при ускорении синтеза и секреции тиреоидных гормонов в кровь. При диффузном эутиреоидном зобе накопление изотопа выше, чем в норме, а выведение готовых гормонов замедлено.

7. При диагностике и дифференциальной диагностике тиреотоксикозов различной степени тяжести необходимо учитывать следующие характерные нарушения обмена йода.

а) При тяжелом тиреотоксикозе по сравнению с нормой накопление и реутилизация йода в ЩЖ увеличены в 3 раза, образование гормонов - в 2 раза, секреция гормонов в кровь ускорена в 4 раза и характеризуется периодом полувыведения в 21,2 суток. Поступление меченых гормонов из крови в ткани ускорено в 2,0 раза, обмен их в тканях - в 1,5 раза, а утилизация в печени замедлена в 1,4 раза ($T_{03}=280$ час.; реутилизация йода в ЩЖ увеличена почти в 8 раз - с 5,8 до 38%).

б) При тиреотоксикозах средней тяжести накопление и реутилизация ^{131}I , а также образование и секреция гормонов в ЩЖ увеличены в 2 раза, выведение изотопа из крови в ткани увеличено и ускорено в 1,5 раза, в 2,5 раза быстрее происходит обмен меченых гормонов на тканевом уровне, а утилизация в печени несколько ускорена, чем в норме ($T_{03}=194$ час.; реутилизация йода в ЩЖ увеличена - A_2 составляет 32,0% вместо 5,8 в норме).

в) При тиреотоксикозе легкой степени накопление йода увеличено в два раза, образование гормонов в 1,5 раза, утилизация в печени ускорена - $T_{03}=200$ час. (реутилизация в ЩЖ составляет 20%).

8. При гипотиреозах в ЩЖ уменьшено и замедлено накопление изотопа, снижено количество синтезируемых гормонов, а период выведения их

из ЩЖ сокращен до $T_{0.5}=12,1$ суток. Из крови гормоны уходят в 2,25 раза быстрее, чем в норме, а обмен их в тканях в 1,5 раза медленнее. Утилизация метаболитов гормонов печени происходит с периодом полувыведения в 560 часов и сопровождается малой реутилизацией ^{131}I ЩЖ.

9. На основании исследования системы обмена йода в норме и патологии установлено, что по отношению к индикаторным дозам радиоактивного изотопа эта система изоморфна системе автоматической стабилизации содержания йода и тиреоидных гормонов в органах и тканях, что дало возможность составить соответствующую модель и исследовать ее методами теории автоматического регулирования [10].

Литература

1. **Алешин Б.В.** Организм как система. - Киев, 1966.
2. **Баранов В.Г.** Болезни эндокринной системы и обмена веществ. - Медгиз, 1955.
3. **Вернер С.** Щитовидная железа /Пер. с англ. - Л., 1963.
4. **Войткевич А.А.** Нейросекретция. - Л.: Медицина, 1967.
5. **Габелова Н.А.** Применение радиоактивного йода для прижизненного исследования щитовидной железы у человека: Автореф. дис... канд. - Л., 1954.
6. **Габуния Р.И.** Метод радиометрии всего тела в клинической диагностике. - М.: Медицина, 1975. - С. 178.
7. **Гиоргадзе К.Л.** Радиоизотопная диагностика функции щитовидной железы: Автореф. дис... докт. - Тбилиси, 1966.
8. **Горобец В.Ф., Габуния Р.И., Середа М.Г.** Распределение железа-59 в организме человека //Мед. радиология. - 1971. - № 8. - С. 36-42.
9. **Зайчик В.Е., Рябухин Ю.С., Матвеев Е.Г., Втюрин Б.М.** Использование НАА в исследовании нативного йода: Материалы II Всесоюзного семинара по методам определения микроэлементов в природных ответах. Поддоклад. - Самарканд, 1973. - С. 198.
10. **Зедгенидзе Г.А., Матвеев Е.Г., Болотников М.Д.** Моделирование процессов обмена йода при заболеваниях щитовидной железы, вегетососудистой дистонии, гипертонической болезни и атеросклерозе //Моделирование заболеваний. - М.: Медицина, 1973. - С. 282-313.
11. **Каплан М.А.** Изучение обмена витамина B_{12} методом радиометрии всего тела при воспалительных и опухолевых заболеваниях желудка и 12-перстной кишки: Дис... канд. мед. наук. - 1969.
12. **Калюжный И.Т.** Клинико-лабораторные и радиоизотопные методы исследования функции щитовидной железы в клинике внутренних болезней. - Фрунзе, 1968.
13. **Кимби Э., Файтельберг С., Сильверс.** Радиоактивные изотопы в клинической практике. - М.: Госмедиздат, 1963.
14. **Клячко В.Р.** Актуальные вопросы консервативного лечения токсического зоба. - М, 1965.
15. **Котляров Э.В.** Эффективность комплексного радиоизотопного исследования в выборе терапии //Мед. радиология. - 1970. - № 6. - С. 94.
16. **Котляров Э.В.** Комплексная диагностика нарушений йодного обмена. Радиоизотопные методы исследования в клинике. - М., 1968. - С. 62-63.
17. **Матвеев Е.Г.** Исследование обмена йода в норме и патологии методом динамической радиометрии всего тела и отдельных органов: Дис... докт. мед. наук. - М., 1972.
18. **Матвеев Е.Г., Болотников М.Д.** Метод графической аппроксимации кривых радиоактивности суммой экспонент //Мед. радиология. - 1972. - № 3. - С. 94-95.
19. **Мирходжаев А.Х., Алексеев Л.Г.** Использование количественных параметров обмена йода в железе для изучения тиреоидной функции //Пробл. эндокринологии. - 1970. - № 4. - С. 5-9.
20. **Палинкаши Д.Г.** Метод радиометрии всего тела в исследовании обмена йода и его применение в клинической нейроонкологии: Дис... канд. - 1968.
21. **Пономарев А.Е.** Скенирование щитовидной железы //Вестник хирургии. - 1964. - Т. 93, № 11. - С. 28-34.
22. **Рябухин Ю.С., Мельник Ф.Д., Ткачев А.В., Зайчик В.Е.** Нейтрон-активационный метод изучения микрораспределения йода в щитовидной железе //Мед. радиол. - 1968. - № 4. - С. 54-58.
23. **Спесивцева В.Г.** Радиоактивный йод-131 в диагностике и лечении диффузно-токсического зоба. - М., 1967.
24. **Ткачев А.В., Зайчик В.Е.** Цитируется по статье. Зайчик В.Е. и соавт., 1973.
25. **Туракулов Я.Х.** Биохимия и патохимия щитовидной железы. - Ташкент: Изд-во АН УзССР, 1963.
26. **Фатеева М.Н., Матвеев Е.Г., Втюрин Б.М., Сорокина В.Г.** Комплексная диагностика очаговых поражений щитовидной железы последовательным скенированием с йодом-131 и селен-75-метионином //Актуальные проблемы физиологии, биохимии и патологии эндокринной системы. - М.: Медицина, 1972. - С. 285.
27. **Юдаев Н.А.** Клиническая эндокринология и ее физиологические основы. - М.: Медицина, 1969.
28. **Aqha M.** Direct method for Aitsinq linear combinations //Biometries. - 1971. - V. 2. - P. 399-415.
29. **Aqha M.** Direct method of fitting of the linear combination of exponentiaes //Bionmetries. - 1971. - V. 2. - P. 399-415.
30. **Halmi** //Goarnal Nuclear. Med. - 1967. - V. 4. - P. 337-345.
31. **Hodges H.D., Ednar S.C., Lushbaqh C., Gibbssw** //Gour. Nuclear. Med. - 1969. - V. 10, N 6. - P. 459.
32. **Pitt-Rivers** //Endocrinology. - 1961. - V. 68. - P. 309-315.
33. **Riggs D.** //Pharmacological Rev. - 1952. - V. 4. - P. 285-370.
34. **Cornell R.** A method for fitting linear combinations of exponentials //Biometries. - 1962. - V. 18. - P. 104-114.
35. **Foss S.O. et al.** A study of the Alkaline asneinq method for determinates of iodine in serum //Clin. Cnem. Acta. - 1960. - V. 5. - P. 301.
36. **Schefer H., Kocppe P.** //Monat fur Kinderheilkunde. - 1966. - V. 14, N 4. - P. 258-260.
37. **Schlundt H., Barker H., Flinn F.B.** //Am. Yoarn. Roentgen. - 1929. - V. 21. - P. 345-354.
38. **Greenberg W.** Thyroidal radioactive release rates in primary hypothyroidism //Clin. Res. - 1963. - V. 11. - P. 64.
39. **Oddi J., Fisher D.** //Your. Clin. Endocrinol. - 1964. - V. 24. - P. 628-635.
40. **Luschbaugh C., Halc D.** Second Symposium Springfield. - 1965. - P. 417-427.
41. **Tanaka S., Vabumoto et al.** //Ann. Meet Gap. Soc. Nucl. Med. Tokyo. - 1966. - V. 5. - P. 68-69.
42. **Tauxe W.H.** //Gour. Nucl. Med. - 1969. - V. 10, N 6. - P. 258-260.
43. **Quinn J., Behinfar M.** //Jama. - 1967. - V. 199, N 12. - P. 920-924.
44. **Дильман В.М.** Эндокринологическая онкология. - М., 1983.