

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального бюджетного учреждения науки "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В.Рамзаева" доктор медицинских наук, профессор, академик РАН



[Handwritten signature]

И.К. Романович

«31» мая 2023 г.
М.П.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

- Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о научно-практической значимости диссертационной работы Соколовой Александры Борисовны «Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 - радиобиология.

Актуальность работы. Производство и переработка плутония сопряжены с опасностью поступления изотопов плутония и америция-241 в организм. Основными путями поступления актинидов на производстве являются ингаляционный, связанный с возможным повышением концентрации радионуклидов в воздухе рабочей зоны, и поступление через поврежденную кожу. Актиниды относятся к наиболее токсичным и радиологически значимым альфа-излучающим радионуклидам с костно-печеночным типом отложения, обладают повышенной канцерогенностью и чрезвычайно медленно выводятся из организма.

Для ускорения выведения и предотвращения отложения изотопов плутония и америция-241 в органах основного депонирования используют хелатные комплексные соединения – комплексоны, образующие с тяжелыми

*с отзывом градоначальника г.р. Соколовой А.Б.
02.06.2023г*

ВХОД № 2736
ДАТА 02.06.2023г
КОЛ-ВО ЛИСТОВ: 7
ФСБУ ГНЦ ФМБА им. А.И. Бурназова ФМБА России

металлами устойчивые соединения с последующим быстрым выведением из организма. Введение комплексов или хелатотерапия осуществляется курсами. Наибольшее распространение на практике нашли соли ДТПА, в частности, кальций-натриевая соль $\text{CaNa}_3\text{-ДТПА}$ (пентацин).

Известно, что эффективность применения пентацина зависит от сроков его применения после поступления актинидов в организм и тактики хелатотерапии, поскольку, как показывает мировая практика, лечение лиц с повышенными уровнями поступления актинидов может проводиться в течение двух и более лет после поступления. Актуальность данного диссертационного исследования определяется отсутствием практических рекомендаций по оптимальным схемам применения пентацина.

Целью работы является разработка и обоснование оптимальных методов декорпорации хелатами для ускорения выведения и снижения скорости отложения плутония в органах основного депонирования у персонала предприятий ядерно-топливного цикла.

Для достижения поставленной цели *в первой главе* выполнен детальный обзор имеющихся литературных данных по моделям метаболизма плутония и америция, методам ускорения выведения актинидов из организма и предотвращения поступления их в органы и ткани из барьерных органов. Приведены оценки эффективности декорпорации в зависимости от сроков выведения хелата, продолжительности курса комплексотерапии. На основе анализа литературных данных отмечена необходимость разработки и обоснования оптимальных курсов декорпорации. Список литературы включает 139 источников и дает в целом исчерпывающее представление о проблеме и подходах к ее решению.

Во второй главе работы (материалы и методы) представлены этапы дозиметрического сопровождения при аварийном поступлении актинидов, методах и средствах оценки уровней поступления и доз облучения, методах статистической обработки данных. В главе дано также представление программного кода модели поведения плутония в присутствии пентацина.

Третья глава диссертационной работы является дополнительным свидетельством актуальности исследования, поскольку в ней приведена статистика зарегистрированных нештатных ситуаций, приведших к поступлению актинидов в организм работников предприятия в период с 2000 по 2020 год. Показано, что имели место случаи ингаляционного поступления, число которых было преобладающим в начале 2000-х годов с постепенным возрастанием доли случаев раневого поступления ближе к 2020 году. Уровни поступления актинидов в ряде случаев оценивались ожидаемой эффективной дозой внутреннего облучения 20 и 50 мЗв. Важное место в главе 3 занимает анализ эффективности курсов хелатотерапии, которые были проведены у 4-х работников ПО «Маяк» после аварийного поступления и немедленного применения пентацина. Эффективность в этом случае была в диапазоне 40-80%. При отсроченном применении эффективность оценивалась величиной, близкой к 16%.

Важное место в работе занимает валидация модели поведения плутония в организме в присутствии хелата, описанная *в четвертой главе*. Модель, предложенная Konzen с соавторами и опубликованная в Health Physics в 2015 и 2016 гг. позволила воспроизвести динамику поведения плутония-ДГПА, которая удовлетворительно согласуется с реально наблюдаемой динамикой выведения плутония после введения пентацина для 4-х, рассмотренных выше случаев аварийного поступления плутония: три случая раневого поступления и один случай ингаляционного поступления. Валидация выполнена по темпу выведения плутония с мочой в дни введения пентацина и после введения. Результатом валидации модели, стало заключение о возможности использования данной модели для обоснования оптимальной схемы декорпорации.

Пятая глава диссертации посвящена разработке общих принципов декорпорации при помощи хелата пентацин в случае поступления плутония в организм. Принципы декорпорации включают обоснование дозировки пентацина, обоснование кратности применения и оценку эффективности

оптимального пролонгированного курса применения пентацина. Обоснование выполнено путем теоретических расчетов, выполненных по выбранной модели Kopzen, а также расчетов кинетики обмена различных химических форм плутония по стандартным моделям МКРЗ (без деформирующего воздействия пентацина).

Шестая глава является итоговой и описывает научно обоснованные оптимальные многоэтапные схемы применения пентацина для основного курса декорпорации, дополнительного случая декорпорации и внепланового случая применения пентацина.

Научная новизна. Научная новизна основных результатов работы заключается в том, что выполнено теоретическое обоснование многоэтапной схемы применения пентацина, позволяющей снизить количество инъекций пентацина без снижения эффективности, увязать дозировку пентацина с уровнем поступления и предложить оптимальную схему пролонгированного курса декорпорации и критерий завершения курса. К числу новых результатов можно отнести набор модельных расчетов динамики выведения плутония после применения пентацина для различных сценариев поступления радионуклида.

Достоверность и обоснованность результатов. Достоверность полученных результатов определяется применением общепринятых международных моделей метаболизма плутония, подтверждается сопоставлением модельных расчетов с реальными данными и применением разнообразных статистических критериев. Научные положения и выводы диссертационной работы опираются на реальные данные, аргументированы и не вызывают сомнений. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием методов моделирования. Основные положения и выводы диссертационной работы представлены в 6 публикациях.

Научная и практическая значимость работы. Научное значение работы заключается в обосновании оптимальных схем применения пентацина для случаев ингаляционного и раневого поступления плутония.

Практическая значимость работы подтверждается тем, что результаты выполненных исследований, в частности, рекомендации по оптимальной дозировке пентацина, кратности введения и длительности курса декорпорации использованы в методических рекомендациях ФМБА 17.065-2018 «Выполнение эффективного курса комплексотерапии при остром поступлении актинидов в организм»

Рекомендации для использования результатов и выводов. Результаты и выводы диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в медицинских учреждениях, обслуживающих работников атомной отрасли в части, касающейся сохранения здоровья лиц, подвергшихся непредвиденному аварийному поступлению актинидов в организм.

При общем положительном впечатлении от представленной диссертационной работы имеется ряд замечаний и вопросов.

1. В обзоре литературных данных отсутствует ссылка на публикацию МКРЗ № 141, в которой дана новая модель метаболизма плутония и ссылка на публикацию 100, описывающую новую модель желудочно-кишечного тракта.

2. Представляется, что важным было бы упомянуть о побочных эффектах применения комплексонов, в частности остеопоротических явлениях.

3. В главе 6 в качестве перспективных методов декорпорации отмечен энтеросорбент «Зостерин-Ультра», ускоряющий выведение Pu с мочой в 1,5–2 раза. В тексте диссертации применение данного сорбента не обсуждается.

Отмеченные недостатки не снижают общего высокого качества выполненной работы и ценности результатов диссертации для науки и практики.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертационной работы

Заключение

Диссертационная работа Соколовой А.Б. является законченной научной работой, которая характеризуется рядом новых научных результатов, имеющих научное и практическое значение. Результаты работы опубликованы в реферируемых журналах. Достоверность и обоснованность результатов диссертационной работы не вызывает сомнений. Автореферат полно и правильно отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа «Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека» полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Соколова Александра Борисовна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 радиобиология.

Отзыв на диссертацию обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева протокол № 3 от «16» мая 2023 г.

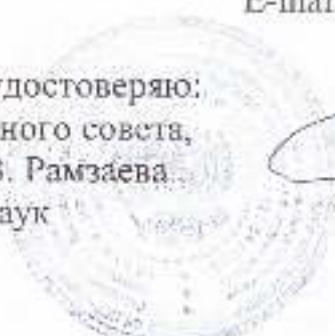
Руководитель отдела здоровья,
доктор биологических наук



В.С. Репин

197101, Санкт-Петербург, ул.
Мира, 8
E-mail: v.repin@niirg.ru

Подпись Репина В.С. удостоверяю:
Ученый секретарь Ученого совета,
ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева,
доктор медицинских наук
«19» мая 2023 г.



В.В. Омельчук