

СОКОЛОВА АЛЕКСАНДРА БОРИСОВНА

**Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации
хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека**

Специальность
1.5.1. Радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства

Научный руководитель:

Романов Сергей Анатольевич – кандидат биологических наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства

Официальные оппоненты:

Лукашенко Сергей Николаевич - доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории радиохимии и аналитической химии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии»;

Жуковский Михаил Владимирович – доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник радиационной лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение 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

Защита диссертации состоится « 22 » июня 2023 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 68.1.003.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» по адресу: г. Москва, ул. Живописная, 46. Тел.: +7 (495) 190-96-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального Медико-биологического агентства России.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Н.К. Шандала

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В условиях производства по переработке плутония, несмотря на достигнутое улучшение радиационной обстановки на рабочих местах (Третьяков Ф.Д., 2009; Третьяков Ф.Д., 2010; Панфилов А.П. и др., 2020), не исключена вероятность ситуаций, приводящих к острому ингаляционному поступлению актинидов (изотопов плутония и америция-241) или их поступлению через поврежденные кожные покровы (Соколова А.Б. и др., 2018; Щадилов А.Е. и др., 2009; Маслюк А.И. и др., 2005).

В случаях повышенного поступления актинидов в целях предупреждения радиационных поражений или уменьшения риска их возникновения применяют хелатные комплексы. Хелатные комплексы (или хелаты, комплексные соединения, комплексоны) – это соединения хелатов (хелатообразующих лигандов, комплексонов) с металлами. Для ускорения выведения и снижения скорости отложения изотопов плутония и америция-241 в органах основного депонирования проводится курс хелатотерапии (комплексотерапии), при котором применяют кальций-натриевую соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты $\text{CaNa}_3\text{-ДТПА}$ (пентацин) как лечебный препарат (NCRP REPORT No. 161; NCRP REPORT No. 156; Breitenstein B.D. et al., 2003; Gerber G.V. et al., 1992; Ильин Л.А. и др., 1977).

В актуальных методических документах требования к курсу декорпорации хелатами не устанавливаются (МУ 2.6.1.027-09; МУ 2.6.1.034-2014). По данным отдела радиационной безопасности и дозиметрии ЮУрИБФ за 2014-2020 гг. для работников ПО «Маяк», вовлеченных в ситуации, сопровождающиеся поступлением актинидов, были выполнены курсы хелатотерапии, продолжительность которых колебалась от 1 до 98 дней (от 1 до 59 инъекций) в зависимости от первичных оценок величины поступления.

Мировая практика организации обследований и лечения пострадавших с повышенными уровнями поступления актинидов показывает, что в случае высоких уровней поступления радионуклидов в организм курсы хелатотерапии могли проводиться в течение двух и более лет после поступления (James A.C. et al., 2007; Carbaugh E.H. et al., 1989; Fritsch P. et al., 2007). По информации отдела радиационной безопасности и дозиметрии ЮУрИБФ, за период с 2014 г. по 2020 г. декорпорация радионуклидов на этапе отдаленного обследования проводилась только в одном случае нештатного поступления у работника ПО «Маяк». Причиной этого является отсутствие методик или практических рекомендаций, непосредственно касающихся порядка проведения декорпорации при помощи хелатов.

Цель исследования

Целью данной 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.

Задачи исследования

В задачи исследования входило:

- проанализировать случаи аварийного поступления актинидов у работников ПО «Маяк», определить эффективность выполненных курсов декорпорации;
- выполнить обзор моделей поведения плутония в организме в присутствии хелата (*ДТПА*) и выбрать пригодную модель для теоретических расчетов;
- провести теоретические расчеты для обоснования оптимальных методов декорпорации плутония при помощи *ДТПА*;
- разработать оптимальную схему декорпорации при помощи *Са-ДТПА* (пентацина) в случае поступления плутония в организм на основании проведенных исследований и с учетом требований актуальных методических документов.

Положения, выносимые на защиту:

- выполнена валидация модели поведения плутония в организме в присутствии хелата *Konzen et al.* на четырех случаях нештатного поступления плутония у работников ПО «Маяк» (Konzen K. et al., 2016);
- выполнены теоретические расчеты с целью обоснования пролонгированной схемы декорпорации;
- разработана оптимальная пролонгированная схема выведения плутония в случае аварийного поступления с учетом рекомендаций методических документов, имеющейся в литературных источниках информации об успешных стратегиях лечения и результатов собственных расчетов.

Научная новизна данной работы

Впервые была разработана и теоретически обоснована многоэтапная схема декорпорации плутония для снижения дозовой нагрузки в случаях повышенного поступления плутония в организм. Предложенная схема выведения плутония позволяет:

- уменьшать количество инъекций пентацина, получая тот же дозиметрический выигрыш;
- использовать различную дозировку пентацина в зависимости от уровней поступления;
- применять пролонгированную схему декорпорации.

Впервые на примере реального случая раневого поступления показана эффективность дополнительных курсов декорпорации.

Теоретическая и практическая значимость

Исследования, направленные на развитие и совершенствование методов декорпорации актинидов, представляют собой неизменно актуальное направление в области обеспечения радиационной безопасности

персонала производств по переработке плутония. Выполненные теоретические расчеты являются основанием для практического использования пролонгированного курса декорпорации, при выполнении которого можно дополнительно вывести до 0,5% поступившего плутония. В результате проведения такого курса возможно снизить дозы на печень, ККП и КKM на 40-60% в зависимости от пути поступления.

В практической деятельности специалистам служб радиационной безопасности предприятий Госкорпорации «Росатом» и лабораторий дозиметрии внутреннего облучения требуются четкие инструкции в случае выявления повышенных уровней поступления актинидов для оптимальных действий, направленных на уточнение полученной оценки и на оказание эффективных мер для снижения уровней облучения пострадавшего работника. Многоэтапная схема выведения плутония при помощи *Ca-ДТПА* с соответствующими мероприятиями дозиметрического сопровождения позволит максимально эффективно выполнять действия по декорпорации, руководствуясь разработанными положениями и рекомендациями.

Апробация работы

Результаты исследований были представлены на научно-практическом семинаре «Современное состояние, существующие проблемы и перспективы развития лабораторий дозиметрии внутреннего облучения в системе ФМБА России», организованном ФГУП ЮУрИБФ (27 мая 2021 г.).

Апробация диссертации проведена на ученом совете Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Южно-Уральский институт биофизики» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУН ЮУрИБФ ФМБА России).

Достоверность результатов работы Достоверность результатов исследования подтверждается объемом фактического материала (результаты биофизических обследований работников ФГУП «ПО «Маяк»), полученного в результате исследований, выполненных с использованием средств измерений, поверенных в установленном порядке, и утвержденных методик выполнения измерений и выполнения расчетов.

Личный вклад автора

Автором осуществлялось планирование и организация исследований, основные научные результаты и выводы, содержащиеся в диссертационной работе, получены автором самостоятельно.

Внедрение результатов в практику

Часть результатов данного исследования, в том числе рекомендации по оптимальной дозировке пентацина, кратности его введения и длительности курса декорпорации в зависимости от уровней поступления, вошли в Методические рекомендации ФМБА 17.065-2018 «Выполнение эффективного курса комплексотерапии при остром поступлении актинидов в организм», авторы Соколова А.Б., Ефимов А.В., Жданов А.Н.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 публикация в журнале входящем в международные базы цитирования: PudMed, Scopus, JCR.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц и 33 рисунка. Список литературы включает 139 библиографических ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность темы исследования, определены цели и задачи исследования, изложены научная новизна и практическая значимость результатов работы.

В **первой главе** представлен обзор литературы по тематике работы. Рассмотрены принципы ускорения выведения и снижения скорости отложения актинидов и их поведение в организме в присутствии хелатов, в том числе препарата, применяемого в отечественной практике – пентацина. Изложены литературные сведения об эффективности хелатотерапии, рассмотрены базовые моменты, определяющие тактику проведения курсов декорпорации при помощи хелатов:

- уровни доз, при которых принимается решение о применении хелатов;
- способ введения препарата (внутривенно, ингаляционно) в зависимости от типа поступления актинидов;
- дозировка препарата;
- кратность введения препарата;
- продолжительность курса.

Проанализированы требования современных методических документов, как отечественных, так и зарубежных, к организации выполнения декорпорации актинидов.

Для целей данной работы были рассмотрены все существующие в настоящий момент модели поведения актинидов в присутствии хелатов, начиная с простейшей модели, предложенной *R.M. Hall et al.* (Hall R.M. et al., 1978), и заканчивая модификацией CONRAD-модели, предложенной в 2019 г. *Dumit et al.* (Dumit S., 2019).

По результатам анализа литературных данных была отмечена необходимость в исследованиях, направленных на разработку общих принципов для проведения оптимального курса декорпорации и сформулированы вопросы, решение которых необходимо для обоснования эффективных методов декорпорации.

Во **второй главе** представлены материалы и методы исследования. В том числе рассмотрены этапы специального индивидуального дозиметрического контроля при раневом и ингаляционном поступлении, методы измерения, используемые при дозиметрическом обследовании, и использованные для обработки данных статистические методы.

В **третьей главе** выполнен обзор случаев нештатного (аварийного) поступления актинидов у работников ПО «Маяк» за период с 2000 по 2020 гг. В последние десятилетия радиационная обстановка на ПО «Маяк» остается стабильно благоприятной (Третьяков Ф.Д., 2009; Третьяков Ф.Д. и др., 2010), тем не менее нештатные ситуации, в том числе и приведшие к поступлению актинидов, фиксируются ежегодно (Соколова А.Б. и др., 2018).

На рисунке 1 показано распределение всех случаев аварийного поступления, зафиксированных в отделе радиационной безопасности и дозиметрии ЮУрИБФ, начиная с 2000 г.

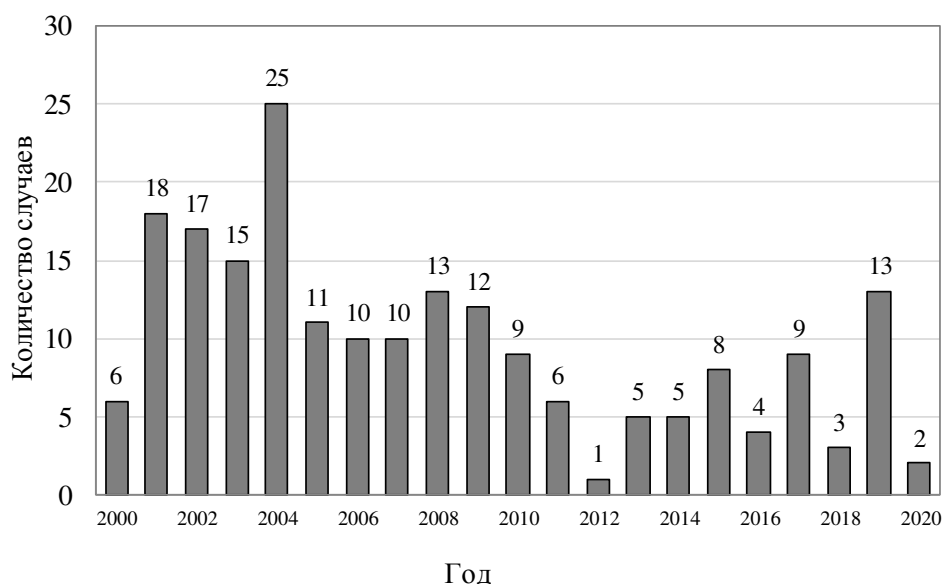


Рисунок 1 – Распределение случаев аварийного поступления по годам выявления

В период с 2000 по 2020 гг. на ПО «Маяк» ежегодно фиксировалось от одной до 25 нештатных ситуаций, в том числе приведших к поступлению актинидов. В последнее десятилетие преобладали случаи поступления актинидов в результате повреждения кожных покровов. В 30% случаев (32 человека) первоначально измеренное содержание актинидов в месте травмы превышало 74 Бк, что при полном переходе активности в кровь может за 50 лет формировать ОЭД, равную 50 мЗв. При поступлении актинидов ингаляционным путем, оценки ОЭД на уровне и выше 50 мЗв были получены для двух работников.

Анализ случаев аварийного поступления у персонала ПО «Маяк» за 2014-2020 гг. показал, что для большинства случаев курс декорпорации включал ежедневные инъекции пентацина. В 50% случаев лечение

ограничивалось 1-3 инъекциями, и только для 6 % случаев проводились длительные курсы, от 25 до 59 инъекций (рисунок 2). Наиболее частой дозировкой на инъекцию была доза 0,5 г (более чем в 60% случаев), максимальная дозировка 1 г употреблялась только для 1% случаев.

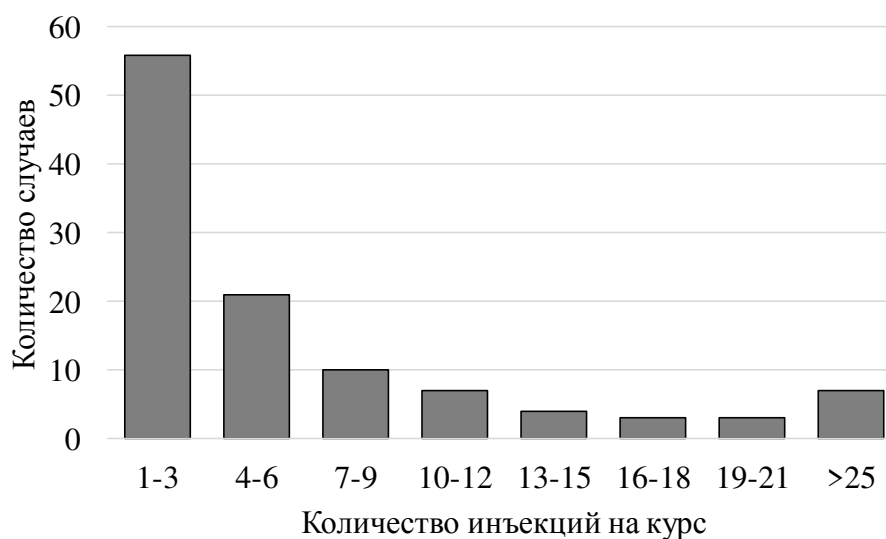


Рисунок 2 – Распределение случаев в зависимости от количества инъекций на курс хелатотерапии

В **четвертой главе** выполнена верификация программного кода, разработанного специалистами группы программно-информационного обеспечения и поддержки отдела радиационной безопасности и дозиметрии ФГБУН ЮУрИБФ ФМБА России, который реализует модель поведения плутония в присутствии хелатов *K. Konzen et al.* (Konzen K. et al., 2016). Код верифицирован на основании опубликованных данных функций выведения и удержания от ингаляционного и раневого поступления 1 Бк ^{239}Pu в организм (Konzen K. et al., 2016).

Валидация модели проведена на четырех случаях с разными типами поступления (три раневых и один ингаляционный) и разными схемами декорпорации при помощи пентацина.

Случай 97247 (немедленное применение пентацина). Работница ФГУП «ПО «Маяк» с острым поступлением через поврежденные кожные покровы с последующим иссечением загрязненных тканей с известной датой поступления. Первая инъекция пентацина была сделана на здравпункте ФГУП «ПО «Маяк» после возникновения нештатной ситуации, порция мочи перед началом лечения не собиралась. Хирургическое удаление загрязненных тканей в первый день после поступления позволило снизить уровни загрязнения практически на 90%. Курс хелатотерапии проводился в течение 16 дней в стационаре ЦПРП, начиная с первого дня, ежедневно в дозировке 0,25 г.

Случай 112570 (немедленное применение пентацина). Работник с микротравмой пальца с последующим иссечением загрязненных тканей, с

известной датой поступления. В первый день после поступления было выполнено хирургическое иссечение загрязненных тканей, остаточное содержание актинидов в месте ранения составило более 600 Бк. Первый курс хелатотерапии для работника был выполнен в условиях стационара ЦПРП в течение 11 недель, начиная с первого дня после поступления: первый месяц ежедневно, затем через день – всего 59 инъекций с учетом введенной на здравпункте. Дозировка составляла 0,5 г, начиная с 42 суток дозировка снижена до 0,25 г. Ввиду высоких уровней поступления в ЦПРП с учетом рекомендаций специалистов отдела радиационной безопасности дозиметрии ЮУрИБФ были проведены два дополнительных курса декорпорации – три инъекции по 0,5 г на 188, 189 и 190 сутки после поступления и четыре по 0,25 г с 630 по 633 сутки. Результаты измерения содержания актинидов в месте ранения и результаты измерения содержания в моче, выполняемые в течение лечения и после выписки из стационара, свидетельствовали об отсутствии перехода из места ранения в кровь.

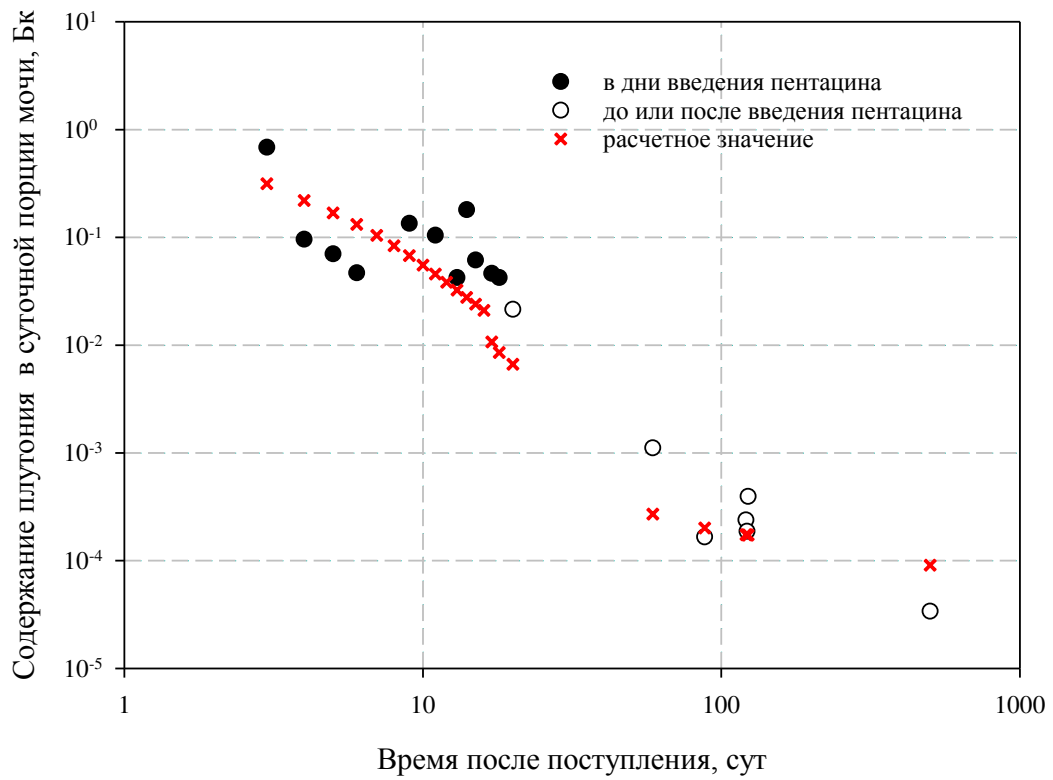
Случай 1837 (отложенное применение пентацина). Работник с выявленной в ходе планового ИДК микротравмой пальца правой руки с последующим иссечением загрязненных тканей, точная дата поступления неизвестна. Со слов пострадавшего могло пройти около месяца с момента нештатной ситуации (принято, что поступление могло произойти в середине периода между травмированием и обнаружением микротравмы). В результате иссечения загрязненных тканей удалено более 99% загрязнения. Курс терапии включал ежедневные инъекции пентацина (с 15 по 34 сутки после обнаружения, всего 20 инъекций с дозировкой 0,25 г).

Случай 78613 (немедленное применение пентацина). Работник с ингаляционным поступлением с известной датой поступления. Хелатотерапия была начата на здравпункте предприятия сразу после возникновения нештатной ситуации, всего было выполнено шесть инъекций пентацина с дозировкой 0,5 г.

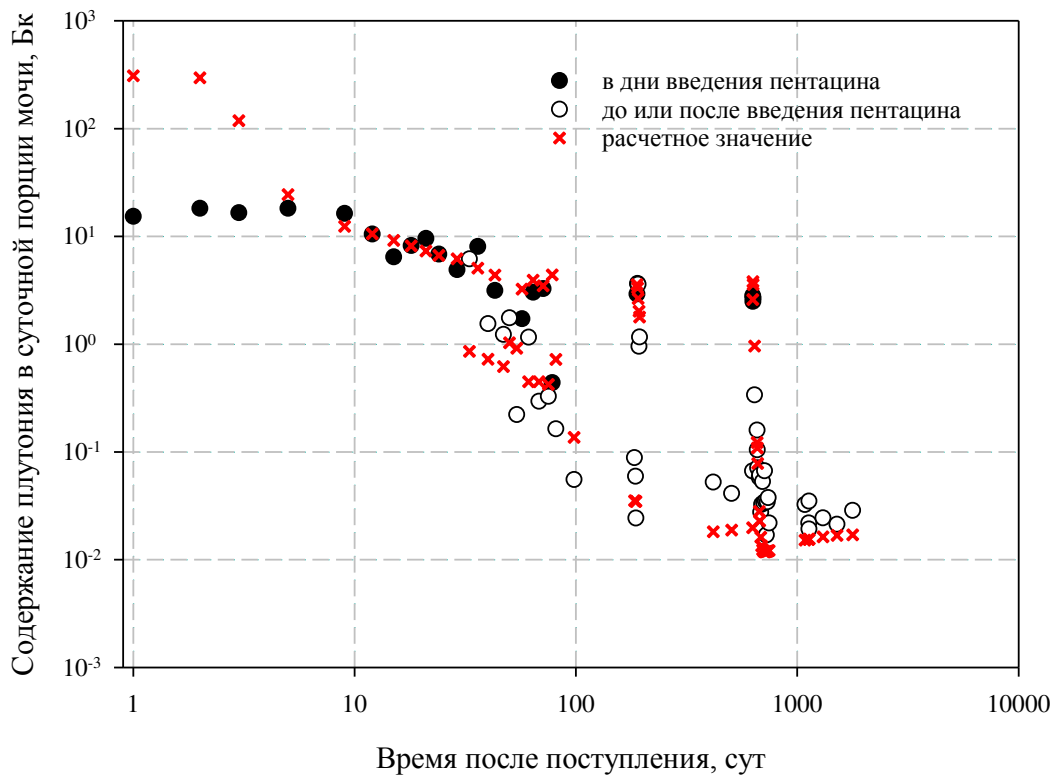
Для каждого случая был подобран наиболее вероятный сценарий поступления. Для выбора наиболее вероятного типа поступившего соединения по модели использовались все имеющиеся результаты измерений. С целью сравнения качества подгонки данных использовался информационный критерий Акаике.

Для выполнения валидации рассчитывалось суточное содержание плутония в моче по модели *K. Konzen et al.* (расчетное значение) в те же дни, когда оно определялось фактически (фактические значения).

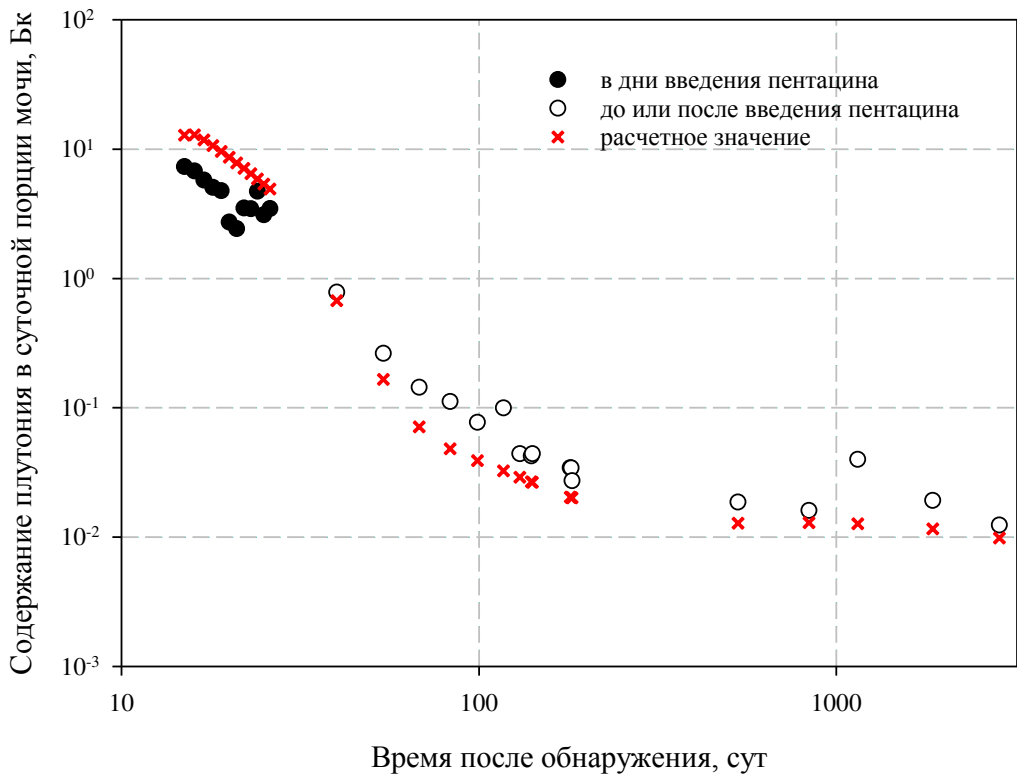
На рисунке 3 показана динамика экскреции ^{239}Pu с мочой для наилучшего сценария поступления в каждом случае.



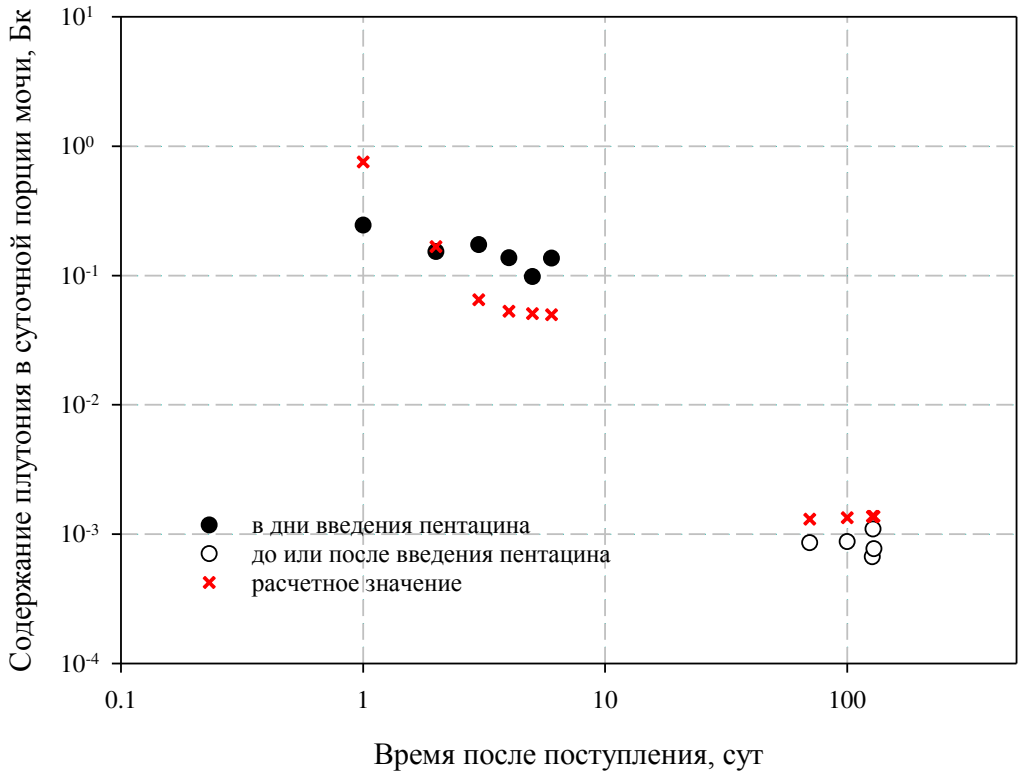
а)



б)



в)



г)

Рисунок 3 – Валидация модели, динамика экскреции ^{239}Pu с мочой: случай 97247 (а), случай 112570 (б), случай 1837 (в), случай 78613 (г)

Для оценки согласия реального распределения данных с определенным видом теоретического распределения применялись специальные критерии: критерий нормальности Шапиро-Уилка, критерий автокорреляции Дарбина-Уотсона, U-критерий Манна-Уитни, критерий Фостера-Стюарта, значения статистических критериев представлены в таблице 1 (во всех рассматриваемых критериях уровень значимости выбирался на уровне 5%).

Таблица 1 – Значения статистических критериев согласия

Критерий	Случай			
	1837	78613	97247	112570
критерий Шапиро-Уилка	0,048	0,141*	0,194*	0,001
критерий Дарбина-Уотсона	0,263	0,842	0,894	0,739
скорректированный коэффициент детерминации	0,918**	0,921**	0,880**	0,827**
критерий Манна-Уитни	0,131#	0,147#	0,012	0,034
критерий Фостера-Стюарта (mean)	0,822##	1,499##	-0,449##	0,443##
критерий Фостера-Стюарта (deviation)	3,265	-0,755##	0,021##	-10,95

* – Критерий Шапиро-Уилка не отвергает нормальность распределения остатков, т.к. его значение выше критического значения критерия.

** – Скорректированный коэффициент детерминации указывает на высокий уровень доли объясненной вариации.

– U-критерий Манна-Уитни не отрицает предположение о несмещенности среднего остатков относительно 0, т.к. его значение выше критического значения критерия.

– Критерий Фостера-Стюарта не отвергает отсутствие тренда у средних остатков и/или отсутствие тренда в отклонениях остатков, т.к. его значение меньше табличного.

Для всех случаев сравнение значения критерия Фостера-Стюарта, полученное для средних остатков, с табличными значениями показало, что гипотеза об отсутствии тренда у средних остатков не отвергается. Следовательно, подтверждается согласие фактических данных расчетным. Однако, критерий Дарбина-Уотсона указывал на наличии автокорреляции, что может свидетельствовать о наличии зависимостей, которые не входят в модель регрессии или о слишком близком положении данных друг к другу на шкале времени, что не свидетельствует о наличии согласия фактических данных расчетным. Кроме упомянутых критериев использовался скорректированный коэффициент детерминации. Так как для всех случаев его значение близко к 1, скорректированный коэффициент детерминации показал согласие фактических данных расчетным.

В целом, согласно выполненному статистическому анализу, получено, что модель *K. Konzen et al.* демонстрирует способность описывать динамику выведения плутония при разных схемах проведения декорпорации и разном времени между возникновением нештатной ситуации и началом введения пентацина, что позволяет использовать ее в целях обоснования оптимальной схемы декорпорации.

В пятой главе решались задачи разработки оптимальных методов проведения декорпорации:

- выполнялось обоснование выбора дозировки препарата в зависимости от уровней поступления;
- проводился расчет суточной экскреции ^{239}Pu с мочой для выбора оптимальной кратности введения препарата с использованием модели *K. Konzen et al.*;
- проводились расчеты скорости выведения ^{239}Pu с мочой и скорости накопления ^{239}Pu в камерах для выбора оптимальной пролонгированной схемы декорпорации с использованием модели *K. Konzen et al.*

Обоснование выбора дозировки пентацина: В большинстве зарубежных источников рекомендованной дозой является 1,0 г пентацина (NCRP REPORT No. 156; NCRP REPORT No. 161; Breitenstein B.D., 2003). Максимально допустимой дозой в Инструкции по применению пентацина указана доза 1,0 г. В работе *Л.А. Плотниковой с соавт.* показано, что увеличение дозы пентацина (при рекомендуемой 1-1,5 г) до 2,4 г не повысило уровень выводимого с мочой ^{239}Pu (Плотникова Л.А. и др., 1962). Рекомендующим оптимальным курсом в работе *Л.А. Плотниковой с соавт.* является применение пентацина курсом в 20 инъекций через день в дозировке 0,25 г с последующим перерывом на 4-6 месяцев.

Ранее в отчете лаборатории дозиметрии внутреннего облучения ЮУриБФ были рассмотрены некоторые эффекты действия пентацина при различных ритмах поступления ^{239}Pu на базе разработанной модели поведения ^{239}Pu в присутствии ДТПА (Заключительный отчет по контракту №11.317.06.0. Шифр «Раны», 2009). Результаты расчета показали, что при большой массе введенного пентацина происходит эффект насыщения – коэффициент ускорения выведения ^{239}Pu с мочой при дозе в 0,25 г пентацина оценен как 53,9, а при дозе в 1 г и более – 59,3.

Действительно, согласно простейшим расчетам, количества молекул ДТПА при минимальной дозировке 0,25 г достаточно для связывания в крови 1000 кБк ^{239}Pu ($3,03 \times 10^{20}$ молекул ДТПА и $1,11 \times 10^{18}$ атомов ^{239}Pu) при условии, что все молекулы ДТПА будут взаимодействовать с плутонием. Согласно экспериментальным данным, при эффективном связывании избыток молекул ДТПА составляет 10^6 (Griffiths N.M. et al., 2016). В работе *P.W. Durbin et al.* в качестве эффективного приведено значение молярного соотношения лиганд:плутоний на уровне и выше 2×10^4 (Durbin P.W. et al., 1998).

Таким образом, теоретические расчеты эффективного соотношения молекул ДТПА и атомов ^{239}Pu показывают, что при уровнях поступления, приводящих к дозам не выше 200 мЗв, дозировка пентацина 0,25-0,5 г должна быть достаточно эффективной. В случае отложенной терапии может потребоваться большая дозировка (0,5-1,0 г) для задействования механизмов «внутриклеточного» связывания.

Обоснование выбора кратности применения пентацина: Во многих литературных источниках режим хелатотерапии описывается количеством

инъекций, выполненных за неделю лечения (кратность введения ДТПА). Основным следствием из модели *K. Konzen et al.* для применения на практике можно считать факт, что последовательные инъекции пентацина в первые сутки после поступления эффективнее однократного введения. Для оценок эффективности кратности применения пентацина рассматривалось три наиболее вероятных в производственных условиях сценария поступлений:

- однократное поступление в кровь;
- поступление через рану соединения типа с сильным удержанием;
- однократное ингаляционное поступление соединения типа П с

АМАД 1 мкм.

В таблице 2 представлены расчетные значения количества выведенного плутония в зависимости от режима применения пентацина (кратности) и пути поступления. Как видно, в случае пятикратного введения пентацина выводится в 1,2-2 раза больше плутония, чем в случае одной инъекции.

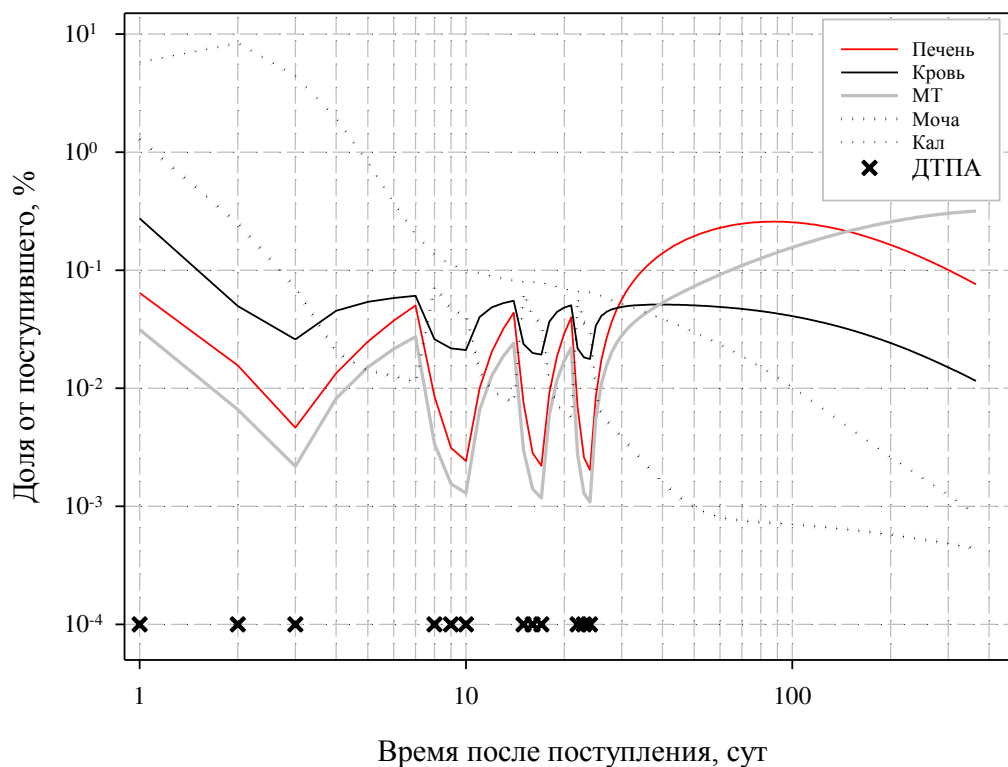
Таблица 2 – Количество выведенного ^{239}Pu с мочой на 100 сутки после поступления в зависимости от кратности введения пентацина (в % от поступившего) в случае немедленного начала хелатотерапии

Кратность введения пентацина	Тип поступления		
	поступление в кровь	поступление через рану соединения с сильным удержанием	ингаляционное поступление соединения типа П, АМАД 1 мкм
Без пентацина	3,0	2,5	0,2
1	59,4	19,2	1,5
3	68,2	37,9	1,8
5	68,3	40,6	1,9
7	68,3	41,5	2,0

Эффективность пяти- и трехкратного введения пентацина отличается слабо, но однократное введение пентацина менее эффективно в сравнении с многократными инъекциями.

Оценка эффективности пролонгированного курса декорпорации: В реальных условиях в большинстве случаев выбор оптимального режима декорпорации при помощи хелатов существенно затрудняется недостатком информации о физико-химических свойствах поступившего соединения, проблемами, связанными с оценкой величины поступления, так что на практике сразу достоверно оценить успешность выбранной стратегии выведения радионуклидов достаточно сложно. Анализ случаев выполненной хелатотерапии показывает, что основное выделение активности происходит в течение первых нескольких недель лечения ДТПА (Carbaugh E.H. et al., 1989). Это говорит в пользу проведения недлительного (даже при высоких уровнях поступления) курса с инъекциями 3-5 раз в неделю. Затем целесообразно снижать количество еженедельных инъекций.

На рисунке 4а на примере ингаляционного поступления показаны теоретические оценки динамики накопления ^{239}Pu в камерах, полученные на основании модели *K. Konzen et al.*, при последовательном трехкратном введении пентацина каждую неделю в течение месяца. Если провести дополнительный курс декорпорации после получения окончательной оценки ОЭД (окончательная оценка ОЭД выполняется на основании результатов измерения радионуклидов в моче не ранее чем через 100 суток после окончания курса хелатотерапии), то возможно в течение недели вывести дополнительно около 0,3-0,5% от поступившего количества плутония (рисунок 4б).



а)

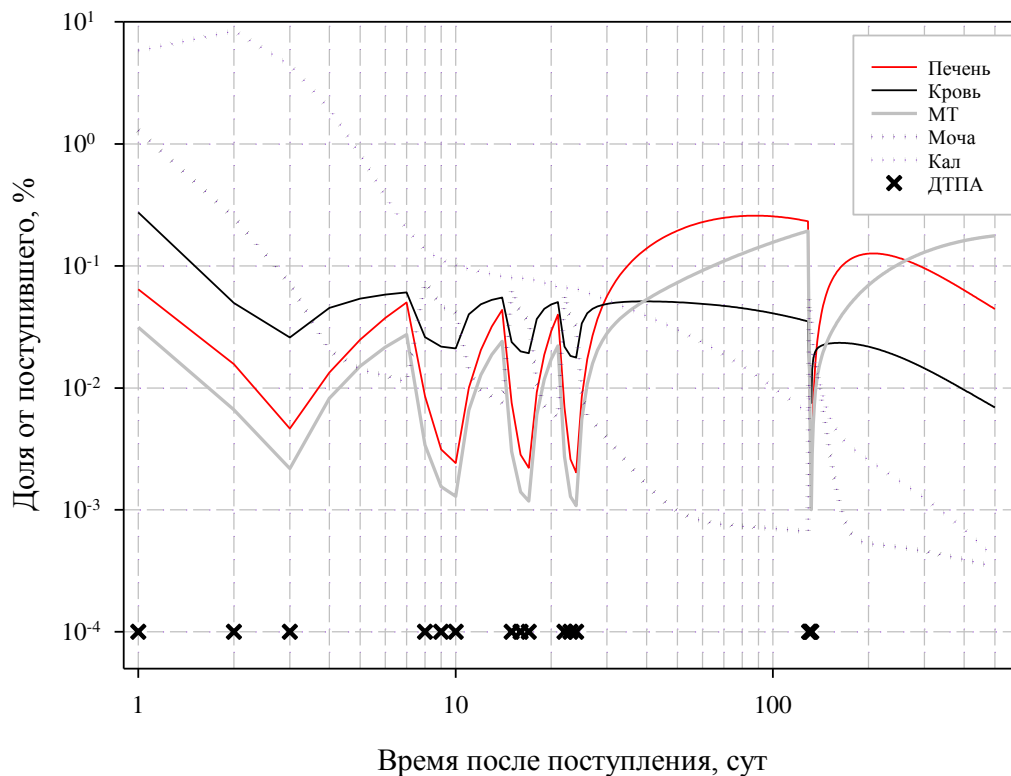


Рисунок 4 – Теоретические оценки накопления ^{239}Pu в камерах и динамики экскреции с мочой и калом при основном курсе декорпорации трижды в неделю в течение месяца (а) и при добавлении дополнительного курса на 130, 131 и 132 сутки (б) при однократном ингаляционном поступлении соединения типа П с АМАД 1 мкм

На рисунке 4б видно, что при проведении дополнительного курса происходит резкое увеличение выведения плутония с калом.

В работе *L. Grappin et al.* на основании наблюдений за работниками предприятия СЕА СОGЕМА, вовлеченных в нештатные ситуации, была предложена следующая схема хелатотерапии (Grappin L. et al., 2007):

- в течение первых 3-5 дней ежедневно в дозировке 0,5 г;
- в течение трех следующих недель – две-три инъекции в дозировке 0,5 г;
- в течение трех месяцев – один раз в неделю в дозировке 0,5 г.

Теоретические оценки накопления плутония для этой схемы декорпорации представлены на рисунке 5 на примере ингаляционного поступления. Согласно выполненным расчетам, за полтора года после однократного поступления в кровь с мочой и калом выводится около 81% от поступившего количества, при ингаляционном поступлении с мочой и калом выводится 30% от поступившего количества. Т.е. использование пролонгированного курса позволяет дополнительно вывести 2-4% от поступившего количества.

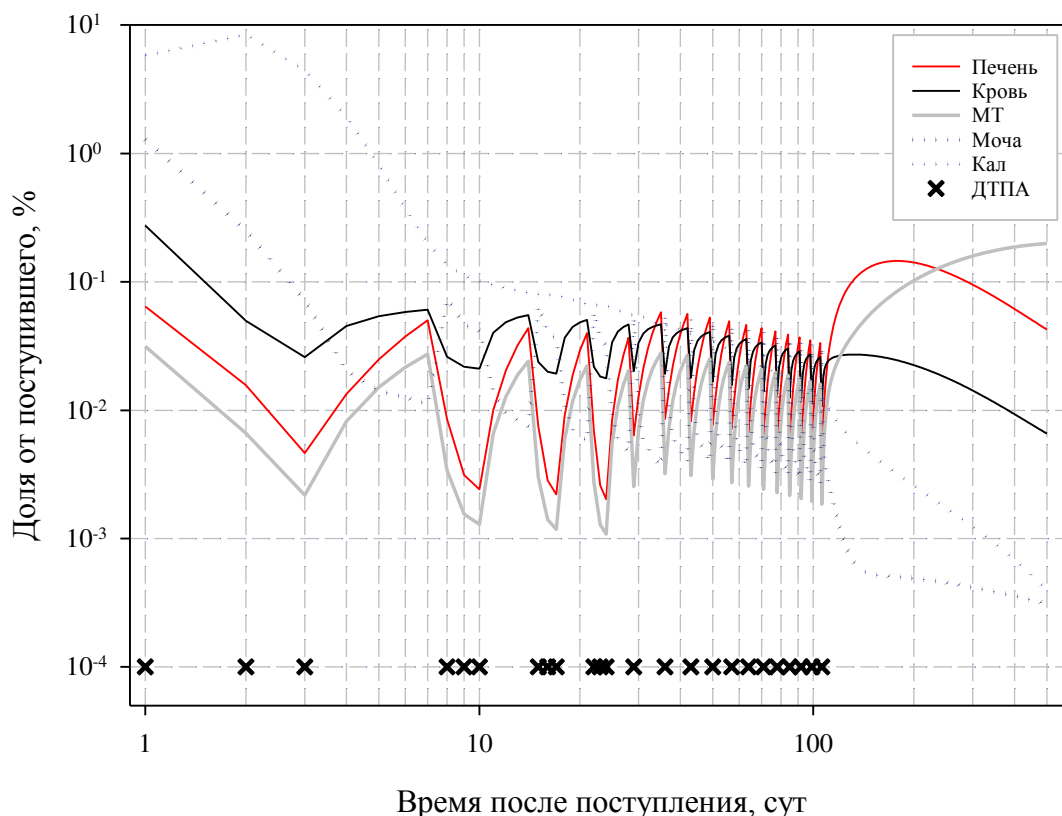


Рисунок 5 – Теоретические оценки накопления ^{239}Pu в камерах и динамики экскреции с мочой и калом при курсе декорпорации, приведенном в работе *L. Grappin et al.* для однократного ингаляционного поступления соединения типа П с АМАД 1 мкм

Оценка эффективности оптимального пролонгированного курса декорпорации: Как показал анализ литературных данных и теоретические расчеты, наиболее эффективными являются пролонгированные схемы применения пентацина. Для целей данного исследования с учетом графика выполнения многоэтапной программы дозиметрического обследования, рекомендованной актуальными методическими документами, предложена следующая схема пролонгированного курса декорпорации:

основной курс

- первая неделя – три инъекции последовательно (1, 2, 3 сутки после поступления);
- вторая неделя – три инъекции последовательно (8, 9, 10 сутки после поступления);
- третья неделя – три инъекции последовательно (15, 16, 17 сутки после поступления);
- четвертая неделя – три инъекции последовательно (22, 23, 24 сутки после поступления)

дополнительный курс, проводимый в течение года после основного

- 14 неделя (на этапе получения окончательной оценки ОЭД) – три инъекции последовательно после сбора суточных порций мочи для заключительных оценок ОЭД (130, 131, 132 сутки после поступления);
- 18 неделя – три инъекции последовательно (160, 161, 162 сутки после поступления);
- 22 неделя – три инъекции последовательно (190, 191, 192 сутки после поступления).

Теоретические оценки накопления плутония в камерах связывания с ДТПА и динамика выведения плутония с мочой и калом на примере ингаляционного поступления для предложенной схемы декорпорации представлены на рисунке 6.

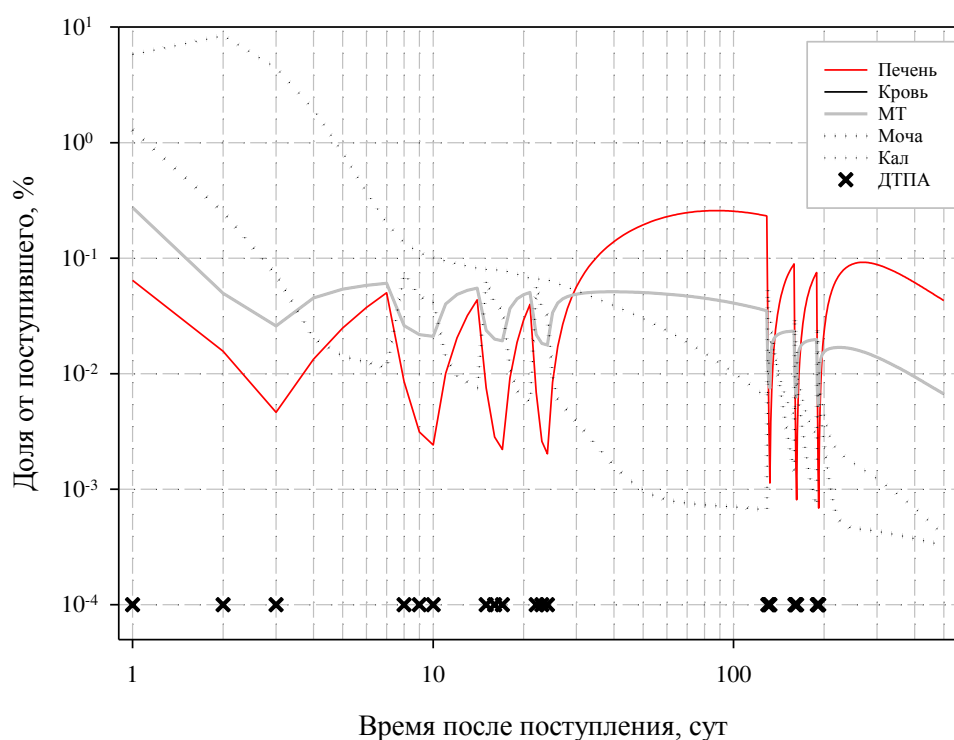


Рисунок 6– Теоретические оценки накопления ^{239}Pu в камерах и динамики экскреции с мочой и калом при основном курсе декорпорации и дополнительном для однократного ингаляционного поступления соединения типа П с АМАД 1 мкм

Расчеты показывают, что за полтора года после однократного поступления в кровь при такой схеме с мочой и калом выводится около 81% от поступившего количества. При ингаляционном поступлении с мочой и калом выводится 30% от поступившего количества. На практике применение такой схемы для декорпорации плутония у работников ПО «Маяк» представляется более удобным и экономически выгодным, по сравнению со схемой, предложенной *L. Grappin et al.* при практически одинаковой эффективности выведения, так как при сложившейся системе дозиметрического сопровождения случаев острого поступления, сбор биоматериалов при выполнении дозиметрического обследования работника в

случае применения пентацина осуществляется в условиях стационара. Предложенный курс декорпорации позволяет минимизировать количество дней, проведенных работником в стационаре, не влияя на эффективность декорпорации. Сравнение схемы декорпорации *L. Grappin et al.* и предложенной оптимальной схемы представлено в таблице 3 на основании оценок дозы на печень, ККП и ККМ через 500 суток после поступления (в % от дозы без лечения ДТПА).

Таблица 3 – Оценки дозы на печень, ККП и ККМ через 500 суток после поступления при разных режимах применения пентацина (в % от дозы без лечения ДТПА)

Режим декорпорации	Доза , в % от дозы без лечения ДТПА								
	Поступление в кровь			Поступление через рану соединения с сильным удержанием			Ингаляционное поступление соединения типа П с АМАД 1 мкм		
	На печень	На ККП	На ККМ	На печень	На ККП	На ККМ	На печень	На ККП	На ККМ
Режим <i>L. Grappin et al.</i>	22,6	23,3	23,3	35,4	36,2	36,2	51,1	51,7	51,7
Оптимальная схема	22,6	23,3	23,3	40,9	41,5	41,5	58,0	58,5	58,6

Эффективность дополнительных курсов декорпорации показана на примере случая 112570. Продолжительность основного курса декорпорации составила 11 недель. В это время были собраны и проанализированы суточные порции мочи, а также контролировалось содержание актинидов в месте травмы. У пострадавшего работника было невозможно эффективно удалить загрязненные ткани из-за обширной площади загрязнения. В результате иссечения было удалено только около 30% первоначальной активности. Результаты измерения содержания актинидов в месте ранения и результаты измерения содержания в моче, выполненные в течение лечения и после выписки из стационара, свидетельствовали об отсутствии дальнейшего перехода актинидов из места ранения в кровь.

Для оценки эффективности декорпорации с помощью критерия Акаике был выбран наиболее вероятный режим поступления – тип соединения растворимый с сильным удержанием в ране. Величина поступления получена согласно методическим указаниям по результатам измерения активности плутония в моче, выполненным после окончания последствия хелата на 184, 186, 187 сутки на основании стандартных моделей МКРЗ. В течение 180 дней за счет основного курса декорпорации в целом было выведено приблизительно в шесть раз больше суммарной активности плутония, чем было бы выведено без применения хелата.

Для пострадавшего работника было проведено два дополнительных курса инъекций пентацина – на 188, 189 и 190 сутки после поступления (три инъекции последовательно в дозе 0,5 г) и на 630, 631, 632, 633 сутки (четыре инъекции последовательно в дозе 0,25 г).

По результатам измерения содержания плутония и америция в суточных порциях мочи видно, что дополнительные курсы применения

хелата оказались результативными. Как видно на рисунке 7, в дни введения пентацина скорость экскреции плутония увеличивалась от 4 до 315 раз относительно естественных уровней, полученных на 184, 186, 187 сутки после поступления. Всего за два дополнительных курса (7 инъекций) было выведено более 2% от поступившей в кровь активности, за время основного курса (59 инъекций в течение 11 недель) – около 40%. Полный дозиметрический выигрыш (снижение ОЭД) составил в данном случае почти 60 %.

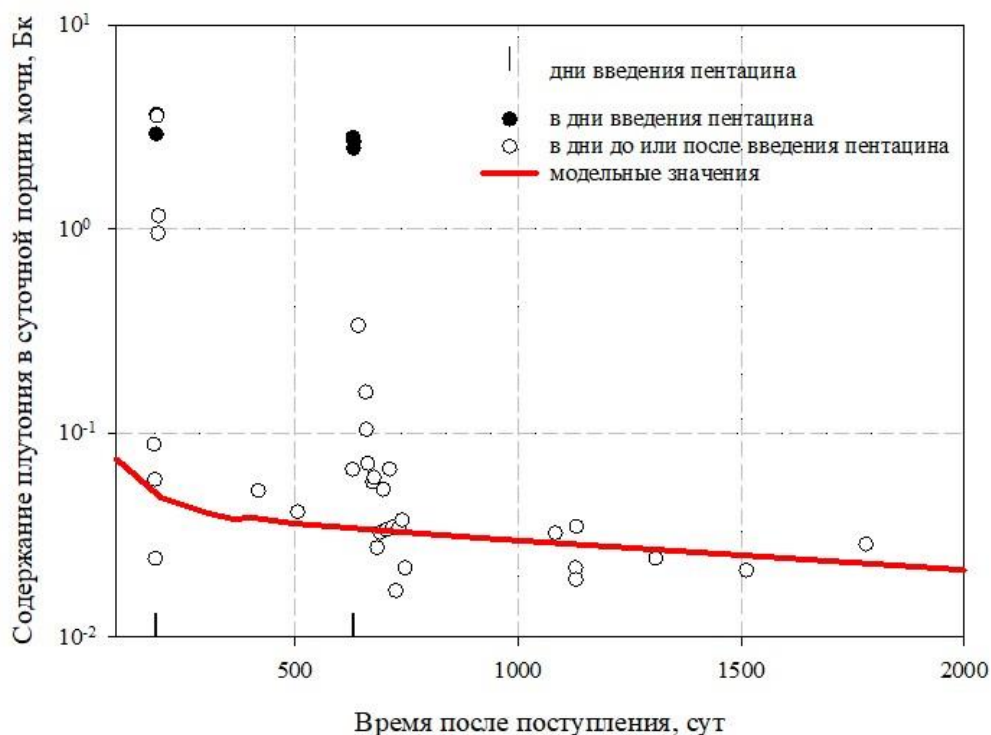


Рисунок 7 – Динамика экскреции плутония с мочой во время проведения дополнительных курсов декорпорации в сравнении с модельным значением естественной экскреции

Положительный опыт проведения дополнительного курса декорпорации дает основания для внедрения такой практики при высоких уровнях поступления для предотвращения отложения и перераспределения радионуклида в органах вторичного депонирования.

В **шестой главе** представлены практические рекомендации для выполнения эффективной декорпорации радионуклидов при помощи пентацина, определены критерии для проведения дополнительных курсов декорпорации.

В случае немедленного начала курса декорпорации, на каждом этапе дозиметрического сопровождения целесообразно использовать следующую программу:

1. на этапе предварительной оценки ОЭД

- при возникновении нештатной ситуации или **подозрении** на поступление актинидов на здравпункте предприятия должен вводиться пентацин.
2. на этапе уточнения ОЭД
- при предварительной оценке доз на уровне 20-50 мЗв введение пентацина в течение трех-пяти дней последовательно в дозировке 0,25 г;
 - при предварительной оценке доз на уровне 50-200 мЗв введение пентацина в течение трех-пяти дней последовательно еженедельно в дозировке 0,25-0,5 г в течение одного-двух месяцев. Снижение дозировки и уменьшение количества инъекций до трех раз в неделю возможно, начиная со второй-третьей недели введения пентацина;
 - при предварительной оценке доз на уровне 200 мЗв и выше введение пентацина в течение пяти дней последовательно еженедельно в дозировке 0,5 г в течение одного-двух месяцев. Снижение дозировки и уменьшение количества инъекций до трех раз в неделю возможно, начиная с третьей-четвертой недели введения пентацина в зависимости от уровней поступления. Возможно продолжение введения пентацина один-три раза в неделю в течение следующих двух-трех месяцев. В случае экстремально высоких уровней поступления возможно применение максимальной дозировки в первую неделю декорпорации.
3. на этапе подтверждения ОЭД
- при получении окончательной оценки ОЭД от «эффективного» поступления на уровне 50 мЗв и выше рекомендовано проведение дополнительного курса декорпорации в течение трех дней последовательно после сбора мочи для окончательной оценки ОЭД.

При предварительной оценке ОЭД на уровне 200 мЗв и выше следует принимать решение о продолжении или прекращении основного курса декорпорации после проведения 15-20 инъекций.

При отложенной декорпорации, которая может происходить в случае обнаружений повышенных уровней активности актинидов в моче или легких, а также обнаружения места повреждения кожи при проведении ИДК, общие принципы применения пентацина (кратность, продолжительность, критерии для прекращения применения пентацина) не отличаются от случая неотложной декорпорации. Основные изменения касаются дозировки препарата в первые несколько суток:

- рекомендуется в первые три-пять суток применять препарат в большей дозировке, чем рекомендовано для тех же уровней поступления при неотложном применении пентацина.

Необходимо заметить, что даже при большом интервале времени между поступлением и выявлением, необходимо проводить декорпорацию (Соколова А.Б. и др., 2021). Несомненно, эффективность ее будет заметно ниже, чем при немедленном реагировании, однако, согласно теоретическим

оценкам, литературным данным и собственным наблюдениям, даже отложенное применение ДТПА способно снизить ОЭД на 10-40% (Gremy O. et al., 2016; Konzen K. et al., 2016; Griffiths N.M. et al., 2014). Так же следует отметить, что в случае ингаляционного поступления по данным литературы при отложенной декорпорации применение ингаляций пентацином менее эффективно, чем инъекции (Любчанский Э.Р., 1965; Ballou J. E. et al., 1977; Калистратова В.С., 2012; Кошурникова Н. А. и др., 1967).

При остаточном содержании актинидов в месте ранения более 40 Бк или при оценках ОЭД от «эффективного» поступления на уровне 200 мЗв и выше целесообразно проводить дополнительные курсы декорпорации на этапе отдаленного обследования и после.

В случае обнаружения перехода активности из места ранения в кровь необходимо проведение внепланового курса декорпорации, включающего три инъекции пентацина последовательно (три дня подряд), в дозировке 0,25 г в течение двух-трех недель.

Окончательная оценка ОЭД при аварийном поступлении проводится на основании результатов измерений содержания актинидов в суточных порциях мочи, собранных в период не менее чем через 100 дней после завершения комплексотерапии. Для пострадавших с предварительными оценками ОЭД на уровне 200 мЗв или выше, а также с остаточным содержанием в месте ранения актинидов более чем 40 Бк на этом этапе результативным будет дополнительный курс декорпорации (введение пентацина в течение трех суток последовательно в дозировке 0,25 г).

После этапа заключительного обследования целесообразно использовать следующие режимы декорпорации:

– при получении окончательной оценки ОЭД от «эффективного» поступления выше 200 мЗв возможно проведение дополнительных курсов декорпорации, через каждые три-шесть месяцев по три инъекции пентацина последовательно (три дня подряд), в дозировке 0,25 г.

Основной проблемой дозиметрического сопровождения случаев аварийного поступления как раневого, так и ингаляционного, в настоящее время является трудность со своевременным получением оценки величины поступления, так как обычной практикой в соответствии с действующими нормативными и методическими документами является немедленное применение пентацина на здравпункте предприятия при подозрении на поступление радионуклидов. Сбор мочи начинается уже после введения пентацина. Для получения экспресс-оценок поступления желательно произвести сбор мочи (любого количества) на здравпункте предприятия перед применением пентацина. Это позволит, во-первых, оценить произошло ли поступление радионуклидов, и затем позволит получить более точные оценки поступления, причем в этом случае существует возможность оценить не только эффективное, но и фактическое поступление, что важно для подбора индивидуальной схемы декорпорации. На рисунке 8 представлена

динамика естественной экскреции ^{239}Pu с мочой в первые часы на примере ингаляционного поступления.

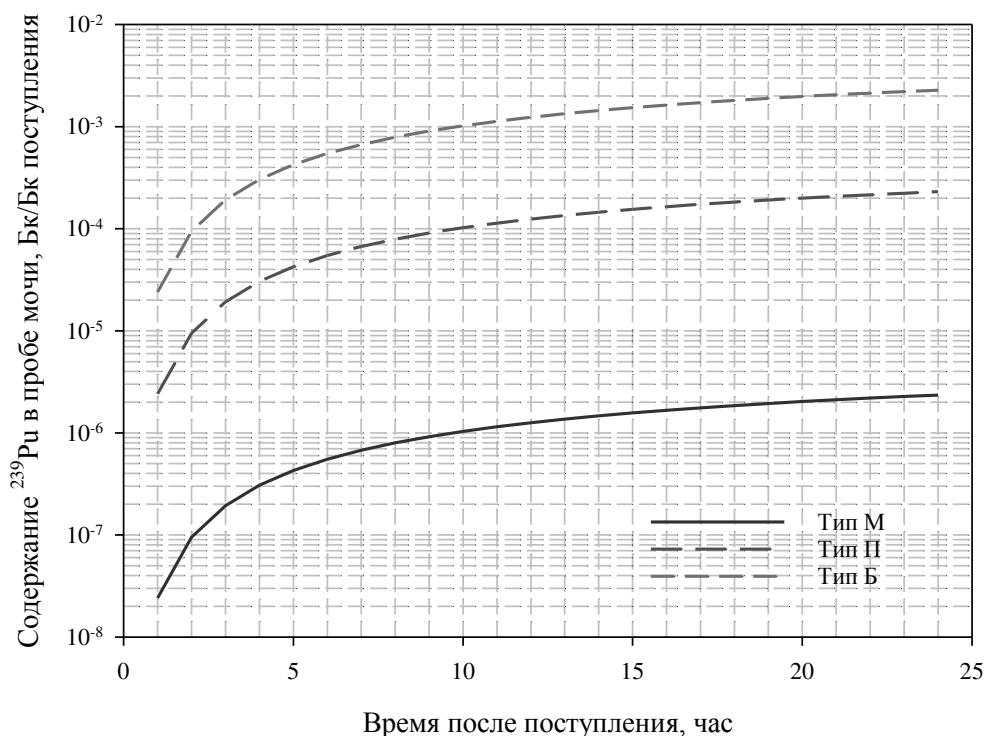


Рисунок 8 – Динамика экскреции ^{239}Pu с мочой в первые часы для ингаляционного поступления

В качестве мероприятий дозиметрического сопровождения при выполнении декорпорации радионуклидов с помощью хелата должно производиться:

1) определение содержания актинидов в суточной порции мочи по следующему графику:

- один раз до проведения курса декорпорации;
- в дни проведения декорпорации;
- один раз в неделю в течение месяца после завершения декорпорации.

2) контроль перехода активности из места ранения в кровь методом прямого измерения содержания актинидов в месте ранения на установках СИЧ; измерение содержания америция-241 в легких и скелете на установках СИЧ.

Следует отметить, что окончательное решение о методах применения ДТПА должно приниматься медицинским персоналом специализированного медицинского учреждения с учетом состояния здоровья пострадавшего, переносимости препарата и клинических показаний.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны эффективные методы выполнения декорпорации изотопов плутония и америция-241 при помощи пентацина в случае

аварийного поступления. Предложенная схема декорпорации, синхронизированная с этапами дозиметрического обследования, позволяет снизить количество инъекций пентацина, не уменьшая дозиметрический выигрыш. В зависимости от уровней поступления рекомендованы оптимальные дозировки пентацина, способы и кратность введения, определены критерии для проведения дополнительных курсов декорпорации. Для этого:

1.1 Был выполнен обзор всех существующих на текущий момент моделей поведения плутония в организме в присутствии хелатов; для выполнения дальнейших теоретических расчетов была выбрана модель *K. Konzen et al. 2016*.

1.2 Была выполнена валидация модели на четырех случаях с разными типами поступления (три раневых и один ингаляционный) и разными схемами декорпорации при помощи пентацина. Проверка согласия фактических данных расчетным показала, что модель *K. Konzen et al.* способна описывать динамику выведения плутония при разных схемах проведения декорпорации.

1.3 Выполнены теоретические расчеты для разработки оптимальной схемы декорпорации на основании модели *K. Konzen et al.* Получено, что эффективность пяти- и трехкратного введения пентацина (количество инъекций, выполненных за неделю лечения) в 1,2-2 раза выше, чем однократного. Проведение дополнительного курса декорпорации позволяет вывести дополнительно около 0,3-0,5% от поступившего количества плутония. На основании расчетов предложена схема декорпорации, которая включает основной курс, выполняемый в течение месяца после поступления, и дополнительный курс (по три инъекции последовательно на 14, 18 и 22 неделе после поступления). Теоретические расчеты показывают, что такой пролонгированный курс позволяет снизить дозы на печень, ККП и ККМ на 40-60% в зависимости от пути поступления.

2. Эффективность дополнительных курсов декорпорации показана на примере случая раневого поступления. Для пострадавшего работника был выполнен пролонгированный курс декорпорации при помощи пентацина: основной курс проводился в течение 11 недель; затем было проведено еще два дополнительных курса декорпорации – первый через 100 дней после окончания основного курса и второй – более чем через год после окончания основного курса. В дни введения пентацина скорость экскреции плутония увеличивалась от 4 до 315 раз относительно естественных уровней. Всего за два дополнительных курса (7 инъекций) было выведено более 2% от поступившей в кровь активности, за время основного курса (59 инъекций в течение 11 недель) – около 40%. Полный дозиметрический выигрыш (снижение ОЭД) составил в данном случае почти 60 %.

3. Результаты данного исследования, в том числе рекомендации по оптимальной дозировке, кратности и длительности курса декорпорации в зависимости от уровней поступления, вошли в МР ФМБА 17.065-2018 «Выполнение эффективного курса комплекснотерапии при остром поступлении актинидов в организм». Данные методические рекомендации разработаны для использования специалистами служб радиационной безопасности предприятий Госкорпорации «Росатом», лабораторий дозиметрии внутреннего облучения и специализированных медицинских учреждений ФМБА России и предназначены для выполнения оптимального курса декорпорации и индивидуального дозиметрического сопровождения при проведении мероприятий по декорпорации актинидов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколова А.Б., Ефимов А.В., Сулова К.Г. Уточнение коэффициента ускорения выведения плутония с мочой под влиянием пентацина для интерпретации результатов контроля внутреннего облучения при хроническом ингаляционном поступлении промышленных соединений плутония // Вопросы радиационной безопасности. – 2015. – № 2 (78). – С. 60-66. (К-3), (личное участие автора диссертации - 90%)
2. Соколова А.Б., Ефимов А.В. Современное состояние системы дозиметрического сопровождения случаев острого поступления актинидов у работников ПО «Маяк» // Вопросы радиационной безопасности. – 2018. – №3. – С. 56-65. (К-3), (личное участие автора диссертации - 90%)
3. Соколова А.Б., Ефимов А.В. Эффективность неотложной хелатотерапии для работников ПО «Маяк» в случае поступления актинидов через поврежденные покровы кожи // Вопросы радиационной безопасности. – 2019. – №3. – С. 74-82. (К-3), (личное участие автора диссертации - 80%)
4. Соколова А.Б., Ефимов А.В. Декорпорация плутония: эффективность отложенной хелатотерапии в случаях острого поступления через поврежденные покровы кожи у работников ПО «Маяк» // Вопросы радиационной безопасности. – 2021. – №2. – С. 70-80. (К-3), (личное участие автора диссертации -80%)
5. Sokolova A.B., Suslova K.G., Miller S.C. Urinary excretion of plutonium in Mayak workers during and after Ca-DTPA administration // Radiation Protection Dosimetry. – 2021. – 197 (2-4). – P. 154-162. (MEDLINE, PudMed, Scopus, JCR), (личное участие автора диссертации - 70%)
6. Баталов В.Р., Соколова А.Б., Ефимов А.В., Джунушалиев А.Б. Оценка применимости метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой для задач специального индивидуального дозиметрического контроля // Радиационная гигиена. 2022. – Т. 15, № 4. – С. 77-87. DOI: 10.21514/1998-426X-2022-15-4-77-87 (К-2), (личное участие автора диссертации - 30%)

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СОКРАЩЕНИЙ

АМАД	Медианный по активности аэродинамический диаметр частиц аэрозолей
ДТПА	Диэтилентриаминпентауксусная кислота
Са-ДТПА	Кальций тринатриевая соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты
ИДК	Индивидуальный дозиметрический контроль
МКРЗ	Международная комиссия по радиологической защите
ОЭД	Ожидаемая эффективная доза внутреннего облучения
СИЧ	Спектрометр (счетчик) излучения человека