DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-1-25-33
УДК: 614.876:621.039-051(470.55)

# Оценка применимости специальной модели поведения плутония в присутствии хелатов в случаях раневого поступления промышленных соединений плутония работникам ФГУП «ПО «Маяк»»

**А.Б. Соколова, А.В. Ефимов, А.Б. Джунушалиев**

*Южно-Уральский институт биофизики Федерального Медико-биологического агентства России, Озерск, Россия*

*В случаях поступления повышенных уровней плутония для ускорения выведения и снижения скорости отложения в органах основного депонирования используется хелат диэтилентриаминпентауксусная кислота в форме соединения кальция Са-ДТПА (пентацин). Для интерпретации результатов измерений нуклида в экскретах при оценке доз внутреннего облучения от плутония используются биокинетические и дозиметрические модели, рекомендуемые МКРЗ; в случае поступления актинидов через поврежденные кожные покровы рекомендуется использовать модели НКРЗ США. Так как применение хелатов существенно меняет картину выведения плутония с мочой, для описания биокинетики плутония под воздействием хелатов разрабатываются специальные модели поведения комплекса Ри-ДТПА. Целью данной работы является оценка пригодности специальной модели поведения плутония в присутствии хелатов, разработанной автором K. Konzen, для описания биокинетики плутония в организме в случаях раневого поступления промышленных соединений плутония работникам производственного объединения «Маяк». В исследовании были использованы результаты измерения активности плутония в суточном количестве мочи для 3 случаев поступления актинидов через поврежденные кожные покровы и лечением Са-ДТПА: длительность применения препарата пентацин и сроки наблюдения за работниками зависели от уровней поступления. Для каждого случая был подобран наиболее вероятный тип поступившего соединения с помощью критерия Акаике. Затем, в те же дни, когда определялись фактические значения активности плутония в суточных количествах мочи, в соответствии с выбранной моделью были получены расчетные значения активности плутония. Для анализа соответствия расчетных данных фактически использовались статистические критерии Фостера – Стюарта, Бройша – Годфри, Манна – Уитни, Шапиро – Уилка, коэффициент детерминации. Получено, что для всех рассматриваемых случаев скорректированный коэффициент детерминации и критерий Фостера – Стюарта указывают на согласие фактических данных расчетным. Выполненный статистический анализ согласия расчетных данных фактическим результатам измерения активности плутония в моче показал, что предложенная K. Konzen специальная модель поведения плутония способна предсказывать активность плутония в моче как в период проведения мер по декорпорации радионуклидов, так и в период последействия пентацина.*

**Ключевые слова:** *плутоний, декорпорация, хелат, аварийное поступление, актиниды, биокинетическая модель.*

## Введение

Для количественной оценки облучения, последовавшего в результате предполагаемого или действительного события, выходящего за рамки нормального, осуществляется специальный (аварийный) контроль персонала. Радиационными параметрами, характеризующими внутреннее облучение работника и измеряемыми при специальном дозиметрическом контроле внутреннего облучения при остром поступлении промышленных соединений плутония, являются в том числе результаты измерений активности плутония в суточных количествах экскретов.

В случаях поступления повышенных уровней плутония может потребоваться медицинское вмешательство, включающее применение хелатных комплексов. В настоящее время в практике работы с плутонием используется диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) в форме соединения кальция *Са-ДТПА* (пентацин) [1]. Применение хелатов существенно меняет картину выведения плутония с мочой: в дни введения пентацина ско-

**Соколова Александра Борисовна**
Южно-Уральский институт биофизики
**Адрес для переписки:** 456783, Россия, Челябинская область, Озерск, Озерское шоссе, д. 19; E-mail: sokolova@subi.su

рость выведения плутония с мочой может увеличиваться на порядки величины [2, 3, 4].

Для интерпретации результатов измерений активности радионуклидов в экскретах при оценке доз внутреннего облучения от плутония используются биокинетические и дозиметрические модели, рекомендуемые МКРЗ и НКРЗ США [5, 6, 7, 8]. Особенности метаболизма изотопов плутония в присутствии хелатов требуют нестандартных подходов при интерпретации полученных результатов измерения активности радионуклидов в экскретах. Для описания биокинетики плутония под воздействием хелатов разрабатываются специальные модели поведения комплекса Pu-ДТПА [9-19]. Усилия, направленные на создание модели для комплекса Pu-ДТПА, обусловлены как необходимостью немедленного получения дозовых оценок в случаях аварийного облучения, так и необходимостью оптимизации самих методов применения хелатов [2].

Одной из первых моделей для описания поведения плутония в организме в присутствии хелатов была модель, предложенная R.M. Hall et al. в 1978 г. [9]. Это простейшая эмпирическая модель, но впоследствии параметры, предложенные R.M. Hall et al., использовались современными исследователями при разработке более сложных камерных моделей.

Модель, предложенная B.R. Bailey et al. в 2003 г., была разработана на основе системной модели, рекомендованной 67 Публикацией МКРЗ, по данным одного случая поступления смеси плутония и америция через микротравму кожи у профессионального работника [7, 11]. Основные параметры поведения ДТПА взяты из работ R.M. Hall et al. и T.R. La Bone [9, 10].

Следующая модель кинетики ДТПА и комплекса Pu-ДТПА на основе системной модели, рекомендованной 67 Публикацией МКРЗ, была разработана A.C. James et al. в 2007 г. [7, 12]. Действие хелатов было представлено посредством коэффициента, зависящего от вида хелата и камер перехода. Для разработки модели использовался случай ингаляционного поступления (донор USTUR с более чем 400 результатами измерений активности плутония в моче и более 90 результатами измерений активности плутония в кале) [12].

Следующим шагом в создании биокинетических моделей в присутствии хелатов была модель, разработанная в рамках European Coordinated Network on Radiation Dosimetry (CONRAD) [13, 14]. CONRAD-модель включает 3 компартментные «подсистемы» – «чистый» ДТПА, «чистый» Pu, комплекс Pu-ДТПА. Фиттирование модели выполнено на 2 случаях раневого поступления из базы данных IDEAS [13].

В 2009 г. в отделе радиационной безопасности и дозиметрии ЮУрИБФ были выполнены исследования по разработке модели на основе метода описания кинетики образования и обмена Pu-ДТПА системой нелинейных дифференциальных уравнений [15]. Поиск и оптимизация параметров модели проводились с использованием случая поступления плутония в организм работника ФГУП «ПО «Маяк»» через кожу в результате химического ожога.

В 2015 г. K. Konzen et al. была предложена модель для комплекса Pu-ДТПА, базирующаяся на CONRAD-модели [13, 14, 18]. В модели K. Konzen et al. была использована структурная схема CONRAD-модели, модифицированная путем включения камер переходного состояния, которые соответствуют задержке комплекса Pu-ДТПА. В 2016 г. K. Konzen предложил новую модель для комплекса Pu-ДТПА на основе модифицированной системной модели Публикации 67 МКРЗ [19, 20].

На основе CONRAD-модели в 2019 г. Dumit et al. была предложена модификация модели поведения плутония в присутствии ДТПА, разработанная на основании результатов измерения активности плутония в моче и содержания плутония в печени и скелете, полученных по результатам измерений образцов органов, взятых при аутопсии, донора USTUR [16]. Основное отличие ее от CONRAD-модели состоит в том, что предполагается разное поведение комплексов Ca-ДТПА и Pu-ДТПА и добавлены новые камеры связывания плутония и ДТПА, в том числе камеры скелета.

В данном исследовании предпочтение было отдано модели K. Konzen et al. (2016), так как модель включает камеру связывания Pu и ДТПА в печени и использует модифицированную модель для описания кинетики плутония в системных органах. В пользу введения в модель камеры связывания Pu и ДТПА «Печень» свидетельствуют новые экспериментальные исследования на животных: в экспериментах на крысах было доказано наличие механизмов «внутриклеточного связывания», т.к. применение ДТПА до и после введения крысам плутония и америция значительно уменьшило содержание актинидов (плутония и америция) в печени и в скелете. Эти результаты авторы объясняют хелатообразованием во внутриклеточных структурах [21].

Механизмы «внутриклеточного» связывания играют большую роль при отложенном применении хелатов, когда доля циркулирующих в крови актинидов, доступная для хелата, незначительна вследствие короткого периода полувыведения ДТПА [21]. Хотя многие исследователи отмечают удаление актинидов из скелета, механизм этого процесса к настоящему времени все еще недостаточно изучен, что ставит под сомнение наличие камер связывания плутония и ДТПА в скелете, как это предложено в модели Dumit et al. [16, 17].

**Цель исследования** – оценить применимость специальной модели поведения плутония в присутствии хелатов, разработанной автором K. Konzen, для описания биокинетики плутония в организме для случаев раневого поступления промышленных соединений плутония работникам ФГУП «ПО «Маяк»».

Для этого был выполнен статистический анализ соответствия расчетных данных, полученных при использовании специальной модели поведения плутония в организме в присутствии хелатов, фактическим результатам измерения плутония в суточном количестве мочи.

## Материалы и методы

*Описание случаев*

Случай 1. Работница ФГУП «ПО «Маяк» с поступлением актинидов через поврежденные кожные покровы с известной датой поступления.

Поступление было выявлено на предприятии через 2 сут после произошедшей нештатной ситуации. В тот же день работница была направлена на обследование в лабораторию №3 отдела радиационной безопасности и до-

зиметрии ЮУрИБФ в связи с загрязнением альфа-излучающими нуклидами кожи указательного пальца правой кисти. В месте загрязнения кожных покровов содержание актинидов составляло: $^{241}$Am – 60±6 Бк, $^{239}$Pu – 670±70 Бк. Хирургическое удаление загрязненных тканей позволило снизить уровни загрязнения практически на 90%.

*Хелатотерапия*

Первая инъекция пентацина была сделана на здравпункте ФГУП «ПО «Маяк»» после выявления загрязнения. Курс хелатотерапии для пострадавшей проводился в течение 16 дней, начиная с первого дня после выявления, в условиях стационара ЦПРП ФГБУЗ ЦМСЧ №71 ФМБА, ежедневно в дозировке 0,25 г.

*Результаты измерения активности плутония в моче*

Набор данных, привлеченных к исследованию, включает результаты измерения активности актинидов в 18 суточных количествах мочи, из них 11 получены в период применения пентацина. Суммарная активность плутония ($^{238}$Pu+$^{239,240}$Pu) в суточном количестве мочи (СКМ) в период применения пентацина изменялась от 0,7 Бк в 1-й день до 0,05 Бк на 16-й день введения препарата. Последний результат измерений, включенный в исследование, был получен на уровне НПДИ метода через 501 день после инцидента, последующие результаты были ниже предела детектирования метода и в исследование не включены.

Случай 2 [22]. Работник с микротравмой пальца с последующим иссечением загрязненных тканей, с известной датой поступления.

Сразу после произошедшего инцидента работник был направлен на обследование в лабораторию № 3. Содержание актинидов в месте микротравмы составило: $^{239}$Pu – 750±300 Бк, $^{241}$Am – 190±80 Бк. Было выполнено хирургическое иссечение загрязненных тканей кожи в области у второго пальца левой кисти, было удалено около 30% первоначально зарегистрированного содержания актинидов.

*Хелатотерапия*

Первый курс хелатотерапии для пострадавшего был выполнен в условиях стационара в течение 11 недель, начиная с 1-го дня после поступления: 1-й месяц ежедневно, затем через день – всего 59 инъекций с учетом введенной на здравпункте. Дозировка составляла 0,5 г, начиная с 42-х суток дозировка снижена до 0,25 г.

После проведения дозиметрического обследования на этапе заключительной оценки дозы для работника были проведены два дополнительных курса хелатотерапии – инъекции на 188-е, 189-е и 190-е сутки после поступления и с 630-х по 633-е сутки. Результаты измерения содержания актинидов в месте ранения, выполняемые в течение лечения и после выписки из стационара, свидетельствовали об отсутствии перехода актинидов из места ранения в кровь.

*Результаты измерения активности плутония в моче*

Для данного случая выполнено 64 измерения активности плутония в суточном количестве мочи, из них 26 результатов были получены в период выполнения основного курса хелатотерапии, 6 – в период выполнения дополнительных курсов. Суммарная активность изотопов плутония ($^{238}$Pu+$^{239,240}$Pu) в СКМ в первый день основного курса применения пентацина составила 24,4 Бк. Во время проведения дополнительных курсов хелатотерапии активность в СКМ колебалась от 0,6 до 7,3 Бк. Последний результат, привлеченный к исследованию, был получен через 1780 дней после поступления, измеренная суммарная активность изотопов плутония в СКМ составляла 0,03 Бк.

Случай 3 [23]. Работник с выявленной в ходе планового индивидуального дозиметрического контроля микротравмой пальца правой руки.

Точная дата поступления неизвестна, со слов работника могло пройти около месяца с момента нештатной ситуации (принято, что поступление могло произойти в середине периода между травмированием и обнаружением микротравмы). Содержание $^{241}$Am в месте микротравмы составляло 230 Бк, $^{239}$Pu – 2500 Бк. В результате иссечения загрязненных тканей удалено более 99% загрязнения.

*Хелатотерапия*

Курс хелатотерапии включал ежедневные инъекции пентацина (с 15-х по 34-е сутки после обнаружения, всего 20 инъекций с дозировкой 0,25 г).

*Результаты измерения активности плутония в моче*

За весь период наблюдения работника после инцидента выполнено 29 измерений активности актинидов в СКМ, из них 12 получены в период применения пентацина, последнее измерение было выполнено через 2857 дней после предполагаемой даты поступления. В первые дни введения препарата суммарная активность плутония в СКМ колебалась на уровне 5–7 Бк, в завершающей стадии хелатотерапии активность составляла около 3 Бк. Через 1,5 года после поступления и вплоть до последнего измерения активность в СКМ не превышала 0,04 Бк.

*Методы химической подготовки и методики измерения*

Измерения активности изотопов плутония в пробах мочи были выполнены методом альфа-спектрометрии в соответствии с аттестованной методикой выполнения измерений[1].

*Программные средства*

Для проведения исследования был разработан программный код, реализующий биокинетическую модель поведения плутония в организме в присутствии ДТПА, представленную в работе K. Konzen et al. 2016 [18, 19].

[1] «Методика выполнения измерений изотопов плутония, америция, урана и тория в биосубстратах на спектрометре альфа-излучения системы EG&G ORTEC OCTETE PC. Свидетельство № 40090.5Н304 от 18.05.2005 г., выдано ФГУП ВНИИФТРИ. Озерск, 2006. [Methodology for measurement of plutonium, americium, uranium and thorium isotopes in biosubstrates using EG&G ORTEC OCTETE PC alpha-radiation spectrometer. Certificate No.40090.5H304 of 18 May 2005, issued by FSUE VNIIFTRI (The Federal State Unitary Enterprise «Russian metrological institute of technical physics and radio engineering»). Ozersk, 2006 (In Russ.)]

*Статистические критерии*

Для анализа соответствия расчетных данных фактическим проверялись следующие предположения:

– распределение остатков подчиняется нормальному закону распределения с нулевым смещением;

– остатки подчиняются одному закону распределения;

– все остатки являются независимыми.

Для оценки согласия реального распределения данных с определенным видом теоретического распределения были использованы специальные критерии [24]:

– критерий Фостера – Стюарта использовался для проверки отсутствия тренда как в средних значениях остатков, так и в дисперсиях;

– критерий Шапиро – Уилка использовался для проверки нормальности распределения остатков;

– U-критерий Манна – Уитни был использован для проверки наличия смещений распределения остатков относительно нуля;

– критерий Бройша – Годфри использовался для проверки гипотезы о том, что остатки модели независимы;

– коэффициент детерминации позволяет оценивать соответствие регрессионной модели исходным данным. Скорректированный коэффициент детерминации является нижней границей для обычного коэффициента детерминации.

Для сравнения качества подгонки данных измерений к используемой модели использовался информационный критерий Акаике (AIC) [25].

## Результаты и обсуждение

Исследование применимости модели для описания биокинетики плутония под воздействием хелатов было выполнено на 3 случаях раневого поступления промышленных соединений плутония работникам ФГУП «ПО «Маяк»» с разными уровнями поступления и режимами хелатотерапии.

Для каждого случая был подобран наиболее вероятный тип поступившего соединения с помощью критерия Акаике [25]. Для этого использовались все имеющиеся на настоящее время результаты измерений активности плутония в суточном количестве мочи. Исходя из проведенного анализа, для случая 1 наилучший сценарий предполагает поступление соединения плутония с умеренным удержанием в ране, для случая 2 и 3 – с сильным удержанием. На следующем этапе исследования рассчитывалась активность плутония в суточном количестве мочи по модели K. Konzen et al. 2016 (расчетное значение) в те же дни, когда она определялась фактически (фактические значения).

На рисунке показана динамика экскреции $^{239}$Pu с мочой для наилучшего сценария поступления в каждом случае. По данным, представленным на рисунке, видно, что большой набор исходных результатов позволяет достаточно точно определить тип и количество поступившего соединения, следовательно, затем позволяет получить довольно точные расчетные оценки.

В таблице представлены значения критериев, использованных для проверки согласия фактических данных расчетным, во всех рассматриваемых критериях уровень значимости выбирался на уровне 5% [24].

Для всех случаев значение статистики Бройша – Годфри меньше нижнего критического значения статистики, т.е. гипотеза о независимости остатков отвергается. Критерий Бройша – Годфри говорит о 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. 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. Кроме упомянутых критериев использовался скорректированный коэффициент детерминации. Так как для всех случаев его значение приближается к 1, скорректированный коэффициент детерминации указывает на согласие фактических данных расчетным.

Для каждого из рассматриваемых случаев скорректированный коэффициент детерминации и как минимум один статистический критерий указывают на соответствие фактического распределения измеренных данных расчетным значениям, полученным при помощи специальной модели K. Konzen. В проведенном исследовании пригодность специальной модели K. Konzen для описания биокинетики плутония в присутствии хелатов у работников ФГУП «ПО «Маяк» косвенно подтверждается согласием расчетной динамики выведения плутония с мочой и фактическими результатами измерения активности плутония в суточном количестве мочи на примере 3 случаев раневого поступления.

В многочисленных экспериментальных исследованиях установлено, что при комплексообразовании Ca-ДТПА в биологических средах конкурирует с эндогенными лигандами, такими как трансферрин и органические соли (карбонаты, цитраты), связывание ДТПА и плутония происходит в крови, экстрацеллюлярных жидкостях и в печени [26, 27, 28, 29]. Несмотря на то, что в ряде экспериментальных исследований и наблюдений показана неэффективность удаления плутония и америция из костного объема [27, 29], некоторые исследователи отмечают удаление актинидов из скелета, не объясняя механизмов процесса: происходит ли уменьшение активности в скелете за счет предотвращения его отложения в костной ткани или непосредственно за счет выведения актинидов из костного объема [12, 30]. Хотя изучением аспектов наиболее реалистичного представления физиологии человека и процесса комплексообразования продолжают заниматься различные исследовательские группы, к настоящему моменту все еще нет исчерпывающих ответов на вопросы, касающиеся механизмов хелатообразования (в том числе внутриклеточного связывания плутония с ДТПА), понимание которых необходимо для создания адекватной модели, описывающей биокинетику плутония в присутствии хелатов [2]. Решение проблем оценки дозы во время применения хелатных комплексов и оценки эффективности мер по декорпорации является актуальной задачей исследований и имеет большую практическую значимость: полученная информация может быть использована в качестве инструмента для оптимизации лечения.

## Заключение

В настоящем исследовании была выполнена оценка применимости разработанной K. Konzen специальной мо-

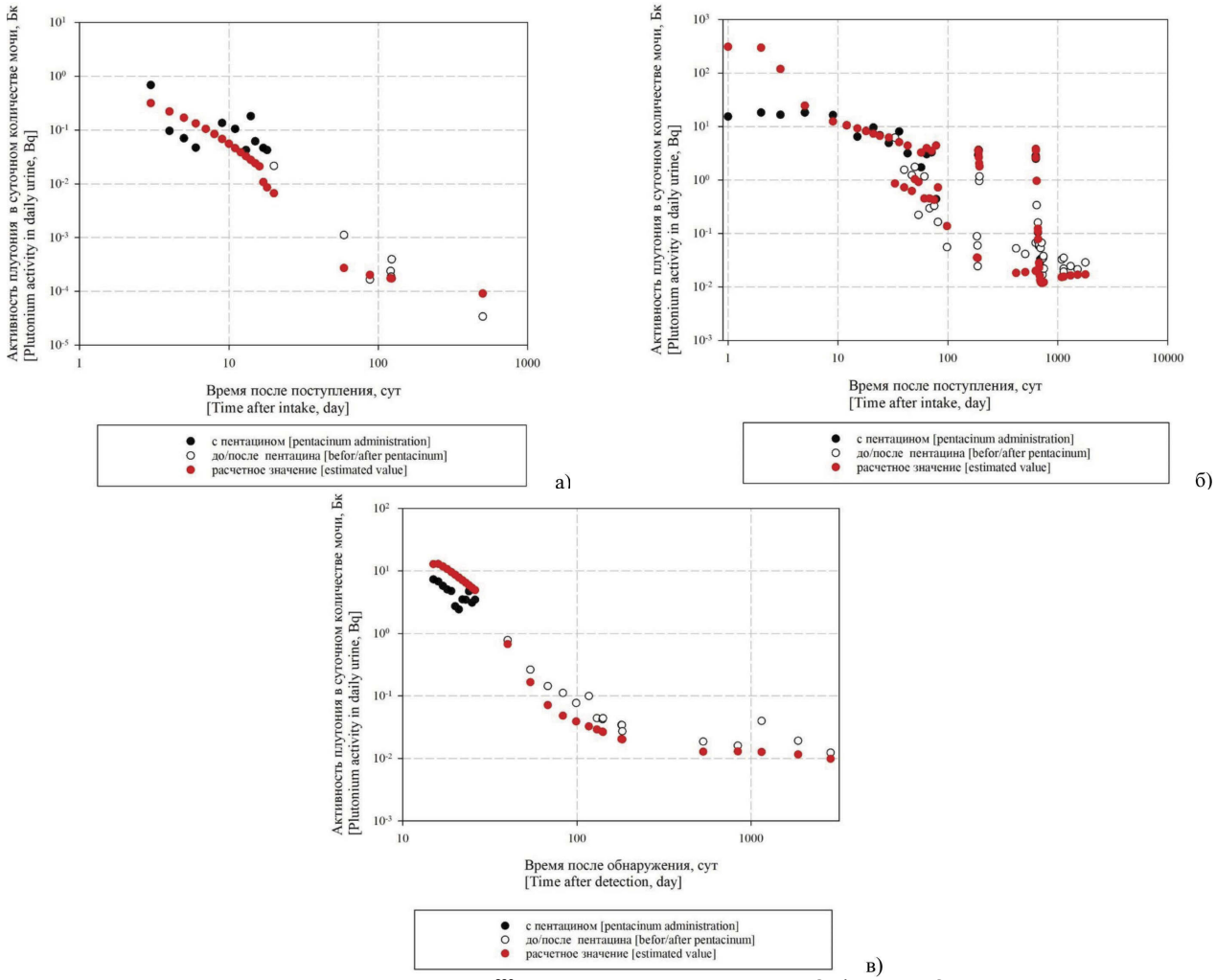


**Рис.** Динамика экскреции $^{239}$Pu с мочой: случай 1 (а), случай 2 (б), случай 3 (в)
[**Fig.** Dynamics of $^{239}$Pu urinary excretion: case 1 (а), case 2 (б), case 3 (в)]

*Таблица*

**Значения статистических критериев согласия**

*[Table*

**Values of statistical goodness-of-fit tests]**

| Критерий [Test] | Случай [Case] | | |
|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| Критерий Шапиро – Уилка [Shapiro – Wilk test] | 0,194* | 0,001 | 0,048 |
| Критерий Бройша – Годфри [Breusch – Godfrey test] | 0,019 | 0,000 | 0,000 |
| Критерий Манна – Уитни [Mann – Whitney test] | 0,012 | 0,034 | 0,131** |
| Критерий Фостера – Стюарта [Foster – Stewart test] (mean) | -0,449# | 0,443# | 0,822# |
| Критерий Фостера – Стюарта [Foster – Stewart test] (deviation) | 0,021# | -10,95 | 3,265 |
| Скорректированный коэффициент детерминации [adjusted determination coefficient] | 0,880## | 0,827## | 0,918## |

* Критерий Шапиро – Уилка не отвергает нормальность распределения остатков, т.к. его значение выше критического значения критерия [Shapiro – Wilk test does not negate the normal distribution of residuals since its value is above the critical value of the test]
** U-критерий Манна – Уитни не отрицает предположение о несмещенности среднего остатков относительно 0, т.к. его значение выше критического значения критерия [Mann – Whitney U-test does not negate the assumption of the unbiased mean of the residuals relative to 0 since its value is above the critical value of the test]
# Критерий Фостера – Стюарта не отвергает отсутствие тренда у средних остатков и/или отсутствие тренда в отклонениях остатков, т.к. его значение меньше табличного [Foster – Stewart test does not negate no trend for the means of residuals and/or no trend for the deviations of residuals since its value is below the table value]
## Скорректированный коэффициент детерминации указывает на высокий уровень доли объясненной вариации [Adjusted determination coefficient indicates a higher proportion of explained variation].

дели описания поведения плутония в организме в присутствии ДТПА. В исследовании использовались результаты измерения активности плутония в моче у 3 работников ФГУП «ПО «Маяк»» с раневым поступлением промышленных соединений плутония. Выполненный статистический анализ согласия расчетных данных фактическим результатам измерения активности плутония в моче показал, что предложенная K. Konzen специальная модель поведения плутония способна предсказывать активность плутония в моче как в период проведения мер по декорпорации радионуклидов, так и в период последействия пентацина.

### Сведения о личном вкладе авторов в работу над статьей

Соколова А.Б. осуществляла общее руководство выполнением работы, проанализировала данные, написала черновик рукописи и представила окончательный вариант в редакцию журнала.

Ефимов А.В. выполнил анализ литературных данных, отредактировал промежуточный вариант статьи.

Джунушалиев А.Б. разработал программный код, выполнил статистический анализ.

### Благодарности

Авторы благодарят рецензентов за тщательный анализ статьи.

### Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при выполнении работы и подготовки данной статьи.

### Сведения об источнике финансирования

Работа выполнена в рамках Государственного контракта № 11.306.22.2 от 18.07.2022 г. по теме «Решение актуальных вопросов внутренней дозиметрии персонала и населения» (шифр «Радиометрия-22») в рамках реализации федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года».

### Литература

1. ICRP. The metabolism of plutonium and related elements. ICRP Publication 48 // Annals of the ICRP. 1986. Vol. 16, No 2-3.
2. Dumit S., Bertelli L., Klumpp J.A. et al. Chelation Modeling: The Use of Ad Hoc Models and Approaches to Overcome a Dose Assessment Challenge // Health Physics. 2020. Vol. 118, No.2. P.193–205.
3. Соколова А.Б., Ефимов А.В., Суслова 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.
4. 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. Vol. 197 (2-4). P. 154-162.
5. ICRP. Limits for intakes of radionuclides by workers. ICRP Publication 30, Part 1 // Annals of the ICRP. 1979. Vol. 2, No 3/4.
6. ICRP. Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publication 66 // Annals of the ICRP. 1994. Vol. 24, No 1–3.
7. ICRP. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. Ingestion dose coefficients. ICRP Publication 66 // Annals of the ICRP. 1993. Vol. 23, No 3/4.
8. NCRP Report No 156. Development of a Biokinetic Model for Radionuclide-Contaminated Wounds and Procedures for Their Assessment, Dosimetry and Treatment. Bethesda (MD): National Council on Radiation Protection and Measurements; 2006.
9. Hall R.M., Poda G.A., Fleming R.R., Smith J.A. A mathematical model for estimation of plutonium in the human body from urine date influenced by DTPA therapy // Health Physics. 1978. Vol. 34. P. 419-431.
10. La Bone T.R. Evaluation of Intakes of Transuranics Influences by Chelation Therapy // Internal Radiation Dosimetry. 1994. 667 p.
11. Bailey B.R., Eckerman K.F., Townsend L.W. An analysis of a puncture wound case with medical intervention // Radiation Protection Dosimetry. 2003. Vol. 105. P. 509–512.
12. James A.C., Sasser L.B., Stuit D.B. et al. USTUR whole body case 0269: demonstrating effectiveness of I.V. Ca-DTPA for Pu // Radiation Protection Dosimetry. 2007. Vol. 127, No 1-4. P. 449-455.
13. Breustedt B., Blanchardon E., Berard P. et al. Biokinetic modeling of DTPA decorporation therapy: the CONRAD approach // Radiation Protection Dosimetry. 2009. Vol. 134. P. 38-48.
14. Breustedt B., Blanchardon E., Berard P. et al. The CONRAD approach to biokinetic modeling of DTPA decorporation therapy // Health Physics. 2010. Vol. 99, No 4. P. 547-552.
15. Разработка системы контроля поступления актинидов в организм персонала через поврежденные кожные покровы. Заключительный отчет по контракту №11.317.06.0. Шифр «Раны». Озерск, 2009.
16. Dumit S., Avtandilashvili M., Strom D.J. et al. Improved Modeling of Plutonium-DTPA Decorporation // Radiation Research. 2019. Vol. 191. P. 201–210.
17. Dumit S., Avtandilashvili M., McComish S.L. et al. Validation of a System of models for plutonium decorporation therapy // Radiation and Environmental Biophysics. 2019. Vol. 58. P. 227–235.
18. Konzen K., Brey R. Development of the Plutonium-DTPA biokinetic model // Health Physics. 2015. Vol. 108, No 6. P. 565-573.
19. Konzen K., Brey R., Miller S. Plutonium-DTPA model application with USTUR cases 0269 // Health Physics. 2016. Vol. 110, No 1. P. 59-65.
20. Konzen K., Miller S., Brey R. Proposed modification to the plutonium systemic model // Health Physics. 2015. Vol. 109, No 1. P. 307-318.
21. Gremy O., Laurent D., Coudert S. et al. Decorporation of Pu/Am Actinides by chelation therapy: new arguments in favor of an intracellular component of DTPA action // Radiation Research. 2016. Vol. 185. P. 568-579.
22. 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.
23. 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.
24. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. 816 с. ISBN 5-9221-0707-0.
25. Motulsky H.J., Christopoulos A. Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting. San Diego CA: GraphPad Software Inc., 2003.

26. Bhattacharyya M.H., Guilmette R.A., Peterson D.P. et al. Estimation of skeletal plutonium levels based on DTPA-induced radionuclide excretion in feces: possible application to man // Health Physics. 1978. Vol. 34. P. 549-555.
27. Roedler H.D., Nobke D., Ohlenschlager L. et al. Incorporation of $^{241}$Am: effectiveness of late DTPA chelation therapy // Radiation Protection Dosimetry. 1989. Vol. 26, No 1/4. P. 377-379.
28. Любчанский Э.Р., Кузьменко О.В., Осовец С.В., Соколова С.Н. Прогнозные оценки метаболизма и канцерогенного действия альфа-излучателей ($^{234,235}$U, $^{237}$Np, $^{239}$Pu, $^{241}$Am) в легких и скелете человека: обобщение экспериментальных данных, полученных на различных биологических моделях. Озерск, 2011. 304 с.
29. Guilmette R.A., Lindhorst P.S., Hanlon L.L. Interaction of Pu and Am with bone mineral in vitro // Radiation Protection Dosimetry. 1998. Vol. 79, No 1–4. P. 453–458.
30. Cohen N., Guilmette R.A., Wrenn M.E. Chelation of $^{241}$Am from the liver and skeleton of adult baboon // Radiation Research. 1974. Vol. 58. P. 439-447.

Поступила: 24.07.2023 г.

**Соколова Александра Борисовна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник Южно-Уральского института биофизики Федерального медико-биологического агентства России. **Адрес для переписки:** 456783, Россия, Челябинская область, Озерск, Озерское шоссе, д. 19; E-mail: sokolova@subi.su

ORCID https://orcid.org/0000-0002-6036-4178

**Ефимов Александр Владимирович** – заведующий отделом радиационной безопасности и дозиметрии Южно-Уральского института биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озерск, Россия

ORCID https://orcid.org/0000-0003-1110-6559

**Джунушалиев Артем Борисович** – инженер-программист Южно-Уральского института биофизики Федерального медико-биологического агентства России, Озерск, Россия

**Для цитирования: Соколова А.Б., Ефимов А.В., Джунушалиев А.Б. Оценка применимости специальной модели поведения плутония в присутствии хелатов в случаях раневого поступления промышленных соединений плутония работникам ФГУП «ПО «Маяк» // Радиационная гигиена. 2024. Т. 17, № 1. С. 25-33. DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-1-25-33**

## Assessing the applicability of a special model of plutonium behavior in presence of chelates in cases of wound intake of industrial compounds of plutonium in the FSUE Mayak PA workers

**Alexandra B. Sokolova, Alexander V. Efimov, Artem B. Dzhunushaliev**

Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Ozersk, Russia

*In cases of intake of higher levels of plutonium, a chelate diethylenetriaminepentaacetic acid is used to enhance the elimination and reduce deposition rate in the organs of major deposit in the form of calcium compound Ca-DTPA (pentacinum). To interpret the results of the nuclide measurements in excreta while estimating the doses of internal exposure to plutonium, the biokinetic and dosimetry models recommended by ICRP are applied; and in case of the actinide intake through damaged skin it is recommended to use the models of NCRP of the USA. Since the application of chelates significantly changes the picture of plutonium urinary excretion, special models of complex Pu-DTPA behavior are developed to describe the plutonium biokinetics in presence of chelates. The purpose of this work is to assess the suitability of a special model of plutonium behavior in presence of chelates elaborated by K. Konzen to describe the plutonium biokinetics in the body by the cases of wound intake of industrial plutonium compounds in the FSUE Mayak PA workers. This study used the measurements of plutonium activity in daily amount of urine for three cases with the actinide intake through damaged skin and Ca-DTPA treatment, the duration of pentacinum application and observation periods for workers depending on the levels of intake. For each case, the most likely type of an entered compound was selected using Akaike information criterion, then the daily urinary activity of plutonium was calculated by the model (estimated value) on the same days when it was determined actually (actual values). The analysis of the compliance of calculated data with actual data was conducted using the statistic tests of Foster-Stewart,*

**Alexandra B. Sokolova**
Southern Urals Biophysics Institute
**Address for correspondence:** Ozerskoe shosse, 19, Ozersk, 456780, Chelyabinsk oblast, Russia; E-mail: sokolova@subi.su

*Breusch-Godfrey, Mann-Whitney, Shapiro-Wilk, and the determination coefficient. It was found that for all cases considered, the adjusted determination coefficient and Foster-Stewart test indicated the compliance of actual data with calculated ones. The statistical analysis of the compliance of calculated data with actual measurements of plutonium urinary activity showed that the special model of plutonium behavior proposed by K. Konzen was able to predict the urinary activity of plutonium during both the radionuclide decorporation measures and the period of pentacinum aftereffect.*

***Key words**: plutonium, decorporation, chelate, accidental intake, actinides, biokinetic model.*

### Information about authors' personal contribution to the work on the article

Sokolova A.B. provided overall management of the work, analyzed data, prepared the article draft and represented the final version of the manuscript for publication in the journal.

Efimov A.V. analyzed literature data, revised the intermediate version of the manuscript.

Dzhunushaliev A.B. designed the program code, performed the statistical analysis.

### Acknowledgements

The authors are grateful to the reviewers for their thorough analysis of the article.

### Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest when conducting the study and preparing this article.

### Sources of funding

The work was carried out within the framework of the State Contract No. 11.306.22.2 as of 18.07.2022 entitled "Solution of the topical issues of internal dosimetry of personnel and population" (code "Radiometry-22") within the implementation of federal target program "Nuclear safety and radiation protection for 2016-2020 and for the period till 2030".

## References

1. ICRP. The metabolism of plutonium and related elements. ICRP Publication 48. *Annals of the ICRP*. 1986;16(2-3).
2. Dumit S, Bertelli L, Klumpp JA, Poudel D, Waters TL. Chelation Modeling: The Use of Ad Hoc Models and Approaches to Overcome a Dose Assessment Challenge. *Health Physics*. 2020;118(2): 193–205.
3. Sokolova AB, Efimov AV, Suslova KG. Specification of the Pu urinary excretion enhancement factor due to pentacinum to interpret results of internal exposure control in terms of chronic inhalation intake of industrial plutonium compounds. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Radiation Safety Problems*. 2015;2(78): 60-66 (In Russian).
4. Sokolova AB, Suslova KG, Miller SC. Urinary excretion of plutonium in Mayak workers during and after Ca-DTPA administration. *Radiation Protection Dosimetry*. 2021;197(2-4): 154-162.
5. ICRP. Limits for intakes of radionuclides by workers. ICRP Publication 30, Part 1. *Annals of the ICRP.* 1979;2(3/4).
6. ICRP. Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publication 66. *Annals of the ICRP.* 1994;24(1–3).
7. ICRP. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. Ingestion dose coefficients. ICRP Publication 67. *Annals of the ICRP.* 1993;23(3/4).
8. NCRP Report No 156. Development of a Biokinetic Model for Radionuclide-Contaminated Wounds and Procedures for Their Assessment, Dosimetry and Treatment. National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda (MD); 2006.
9. Hall RM, Poda GA, Fleming RR, Smith JA. A mathematical model for estimation of plutonium in the human body from urine date influenced by DTPA therapy. *Health Physics*. 1978;34: 419-431.
10. La Bone T.R. Evaluation of Intakes of Transuranics Influences by Chelation Therapy. *Internal Radiation Dosimetry*. 1994: 667.
11. Bailey BR, Eckerman KF, Townsend LW. An analysis of a puncture wound case with medical intervention. *Radiation Protection Dosimetry*. 2003;105: 509–512.
12. James AC, Sasser LB, Stuit DB, Glover SE, Carbaugh EH. USTUR whole body case 0269: demonstrating effectiveness of I.V. Ca-DTPA for Pu. *Radiation Protection Dosimetry*. 2007;127: 449-455.
13. Breustedt B, Blanchardon E, Berard P, Fritsch P, Giussani A, Lopez MA, et al. Biokinetic modeling of DTPA decorporation therapy: the CONRAD approach. *Radiation Protection Dosimetry*. 2009;134: 38-48.
14. Breustedt B, Blanchardon E, B rard P, Fritsch P, Giussani A, Lopez MA, et al. The CONRAD approach to biokinetic modeling of DTPA decorporation therapy. *Health Physics*. 2010;99 (4): 547-552.
15. Developing the monitoring system of actinide intake in the personnel through damaged skin. Final report under the contract No.11.317.06.0. Code «Wounds». Ozersk; 2009. (In Russian).
16. Dumit S, Avtandilashvili M, Strom DJ, McComish SL, Tabatadze G, Tolmachev SY. Improved Modeling of Plutonium-DTPA Decorporation. *Radiation Research*. 2019;191: 201–210.
17. Dumit S, Avtandilashvili M, McComish SL, Strom DJ, Tabatadze G, Tolmachev SY. Validation of a System of models for plutonium decorporation therapy. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2019;58: 227–235.
18. Konzen K, Brey R. Development of the Plutonium-DTPA biokinetic model. *Health Physics*. 2015;108(6): 565-573.
19. Konzen K, Brey R, Miller S. Plutonium-DTPA model application with USTUR cases 0269. *Health Physics*. 2016;110(1): 59-65.
20. Konzen K, Miller S, Brey R. Proposed modification to the plutonium systemic model. *Health Physics*. 2015;109(1): 307-318.
21. Grémy O, Laurent D, Coudert S, Griffiths NM, Miccoli L. Decorporation of Pu/Am actinides by chelation therapy: new arguments in favor of an intracellular component of DTPA action. *Radiation Research*. 2016;185: 568-579.
22. Sokolova AB, Efimov AV. Effectiveness of chelation therapy for the Mayak PA personnel in case of actinide intake via damaged skin. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Radiation Safety Problems*. 2019;3: 74-82 (In Russian).
23. Sokolova AB, Efimov AV. Plutonium decorporation: effectiveness of delayed chelation at acute actinide intake via injured skin in the Mayak PA workers. *Voprosy radiatsionnoy bezopasnosti = Radiation Safety Problems*. 2021;2: 70-80 (In Russian).
24. Kobzar AI. Applied mathematical statistics. For engineers and researchers. Moscow: FIZMATLIT; 2006. 816 p. ISBN 5-9221-0707-0 (In Russian).
25. Motulsky HJ, Christopoulos A. Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide

to curve fitting. San Diego CA: GraphPad Software Inc.; 2003.

26. Bhattacharyya MH, Guilmette RA, Peterson DP, Chao FC, Lindeinbaum A. Estimation of skeletal plutonium levels based on DTPA-induced radionuclide excretion in feces: possible application to man. *Health Physics*. 1978;34: 549-555.
27. Roedler HD, Nobke D, Ohlenschlager L, Shieferdecker H, Doerfel H, Renz K. Incorporation of $^{241}$Am: effectiveness of late DTPA chelation therapy. *Radiation Protection Dosimetry*. 1989;26(1/4): 377-379.
28. Lyubchansky ER, Kuzmenko OV, Osovets SV, Sokolova SN. Predictive estimates for the metabolism and carcinogenic effects of alpha-emitters ($^{234,235}$U, $^{237}$Np, $^{239}$Pu, $^{241}$Am) in human lungs and skeleton: summary of the experimental data obtained by various biological models. Ozersk; 2011: 304 p. (In Russian).
29. Guilmette RA, Lindhorst P S and Hanlon LL. Interaction of Pu and Am with bone mineral in vitro. *Radiation Protection Dosimetry*. 1998; 79 (1–4): 453–458.
30. Cohen N, Guilmette RA, Wrenn ME. Chelation of $^{241}$Am from the liver and skeleton of adult baboon. *Radiation Research*. 1974;58: 439-447.

Received: July 24, 2023

**For correspondence: Alexandra B. Sokolova** – PhD, Researcher, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency of Russia (Ozerskoe shosse, 19, Ozersk, 456780, Chelyabinsk oblast, Russia; E-mail: sokolova@subi.su)

ORCID https://orcid.org/0000-0002-6036-4178

**Alexander V. Efimov** – Head of Department of Radiation Safety and Dosimetry, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Ozersk, Russia

ORCID https://orcid.org/0000-0003-1110-6559

**Artem B. Dzhunushaliev** – Programmer engineer, Southern Urals Biophysics Institute of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Ozersk, Russia

**For citation: Sokolova A.B., Efimov A.V., Dzhunushaliev A.B Assessing the applicability of a special model of plutonium behavior in presence of chelates in cases of wound intake of industrial compounds of plutonium in the FSUE Mayak PA workers. *Radiatsionnaya Gygiena* = *Radiation Hygiene*. 2024. Vol. 17, No. 1. P. 25-33. (In Russian) DOI: 10.21514/1998-426X-2024-17-1-25-33**