

## Исследование биокинетических особенностей модели метаболизма стронция-90 и возможности оценки уровней поступления радионуклида по результатам измерения активности в моче

В.С. Репин

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург

*В статье представлены результаты обоснования возможности использования возраст-зависимой биокинетической модели метаболизма  $^{90}\text{Sr}$  в организме человека для оценки средних уровней суточного поступления с рационом по результатам измерения содержания радионуклида в суточной пробе мочи. Показано, что для лиц различного возраста в условиях хронического поступления  $^{90}\text{Sr}$  темп его выведения с мочой определяется, в основном, за счет временных депо фиксации в мягких тканях и на поверхности кости, характеризующихся быстрыми скоростями обмена, и мало зависит от накопления радионуклида в объеме скелета. Кроме того, временные депо фиксации выполняют функцию усреднения уровней поступления радионуклида при уровнях суточного поступления, распределенных по времени случайным образом.*

Ключевые слова: модель метаболизма, стронций-90, поступление, выведение, особенности обмена.

Распространенным способом оценки уровней поступления стронция-90 в организм жителей, проживающих на территориях с повышенным уровнем загрязнения территории данным радионуклидом, является контроль его содержания в основных пищевых продуктах и объеме их потребления. Данный метод достаточно трудоемок, поскольку для оценки содержания  $^{90}\text{Sr}$  в пищевых продуктах требуется применение радиохимических методов исследований. Альтернативой прямому методу контроля является метод, основанный на косвенном определении уровня поступления по темпу выделения радионуклида с мочой.

Для выяснения особенностей динамики накопления – выведения стронция-90 в организме лиц различного возраста была построена компьютерная модель метаболизма стронция в соответствии со структурой и параметрами, приведенными в публикации 67 МКРЗ [1]. Модель обмена показана на рисунке 1.

Модель состоит из 18 камер. Интенсивность переноса стронция-90 из одной камеры в другую характеризуется константой скорости переноса радионуклида, обозначенной на рисунке стрелкой. Скорости обмена зависят от возраста, поэтому математическая модель метаболизма стронция описывается системой дифференциальных уравнений с переменными коэффициентами. Для решения системы уравнений использован алгоритм численного интегрирования с переменным шагом по методу, предложенному Gear [2, 3] и зарекомендовавшему себя при решении жестких (с большой разницей в константах скоростей обмена) дифференциальных уравнений. Реализация решения выполнена с помощью программы Matlab 2008b фирмы Mathworks.

Исследование метаболических свойств модели выполнено посредством компьютерного моделирования накопления – выведения радионуклида в различных органах и тканях для возрастных групп 1, 5, 10, 15 и 25 лет и для различных вариантов поступления:

- хроническое равномерное поступление со скоростью 1 Бк/сут, начиная с возраста 1 год до указанного возраста;
- неравномерное поступление со средней скоростью 1 Бк/сут, распределенной в соответствии с логнормальным законом распределения.

Целью моделирования было изучение особенностей накопления и выведения радионуклида в органах и тканях в условиях:

- длительного равномерного поступления;
- при прекращении поступления;
- при случайном характере поступления;
- при изменении скорости длительного равномерно-го поступления.

Сопоставление темпов накопления при хроническом равномерном поступлении в течение 1 года со скоростью 1 Бк/сут для 3 возрастных групп 5 лет, 15 лет и взрослых представлено на рисунке 2. Из рисунка 2 видно, что максимальный темп накопления стронция-90 в скелете наблюдается в возрастной группе 15 лет. Если же сравнивать уровни накопления стронция-90 при хроническом его поступлении детям, начиная с возраста 1 год, и взрослым, то из рисунка 3 можно видеть, что максимальные уровни накопления, в соответствии с данной моделью, наблюдаются у детей 15–17-летнего возраста, после чего, независимо от продолжающегося поступления стронция-90 в организм, происходит постепенное его снижение в скелете.

Моделирование динамики содержания стронция-90 в крови, мягких тканях, на поверхности и в объеме скелета, а также выведение с мочой для случая равномерного хронического поступления радионуклида с возраста 1 год до 10 лет показано на рисунке 4. Из рисунка 4 можно видеть, что динамика темпа выведения с мочой мало зависит от накопления радионуклида в объеме скелета и, судя по наклону кривой выведения, в большей мере повторяет динамику содержания в обменных камерах крови, мягких тканей и поверхности костной ткани.

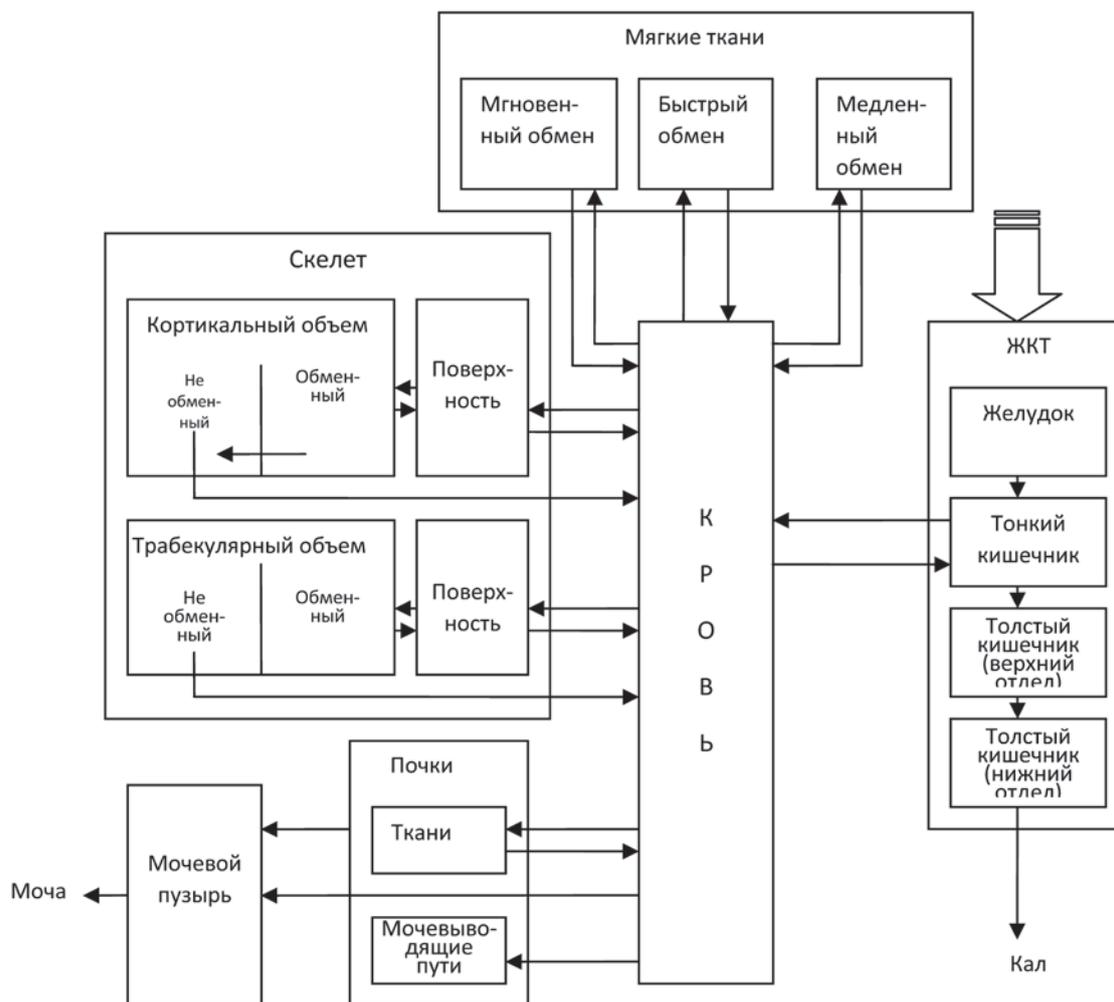


Рис. 1. Модель метаболизма щелочно-земельных элементов в организме человека

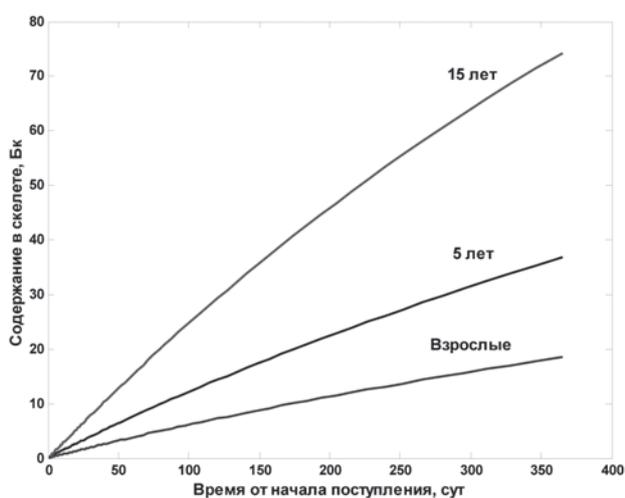


Рис. 2. Результаты моделирования динамики накопления стронция-90 в скелете лиц различного возраста при равномерном поступлении радионуклида в организм со скоростью 1 Бк/сут в течение текущего года

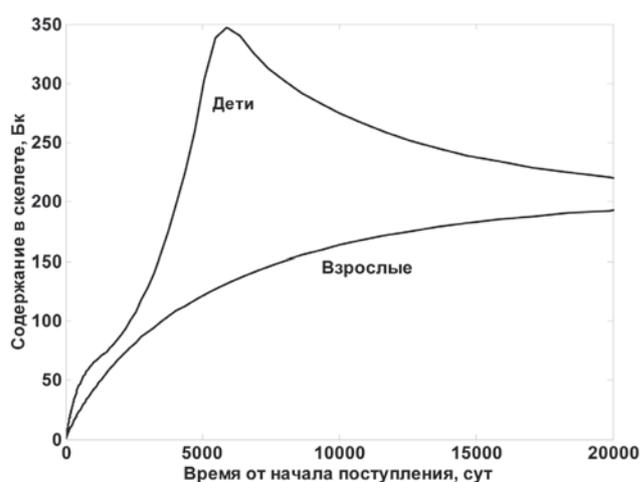
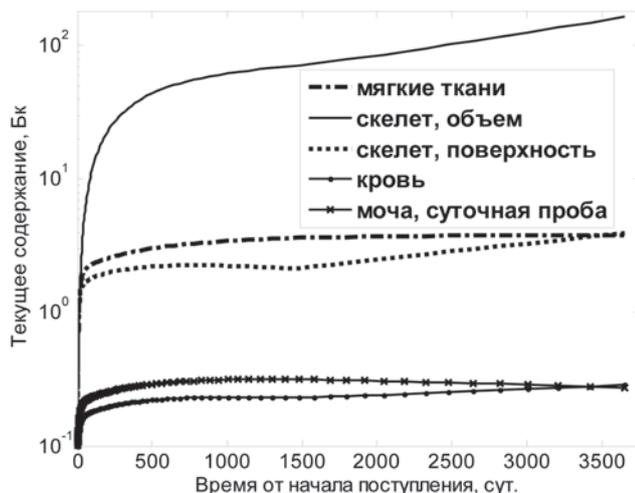


Рис. 3. Результаты моделирования динамики накопления стронция-90 в скелете с возраста 1 год и с 25 лет при равномерном поступлении радионуклида в организм со скоростью 1 Бк/сут в течение всей жизни



**Рис. 4.** Результаты моделирования изменения содержания  $^{90}\text{Sr}$  в отдельных органах и тканях и скорости выведения с мочой при равномерном поступлении радионуклида в желудочно-кишечный тракт со скоростью 1 Бк/сут с возраста 1 год до 10 лет

В другом варианте моделирования, связанном с прекращением равномерного поступления радионуклида, наблюдается достаточно быстрое снижение скорости экскреции с мочой, совпадающее по темпу изменения со скоростью снижения радионуклида в камере, моделирующей содержание стронция-90 на поверхности скелета (рис. 5).

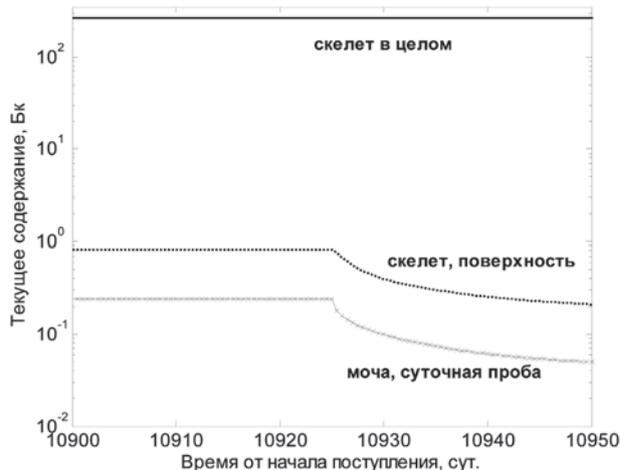
Фактическое поступление стронция-90 с пищевыми продуктами происходит неравномерно, и величина суточного поступления имеет, скорее всего, случайный характер. На рисунке 6 представлен вариант моделирования длительного поступления с возраста 20 до 25 лет, при этом величина суточного поступления распределена по логнормальному закону, а среднесуточное поступление составляет 1 Бк/сут. Результаты данного варианта моделирования показывают, что, во-первых, темп выведения с мочой отслеживает средний темп поступления радионуклида, во-вторых, дисперсия скоростей суточного выведения с мочой заметно меньше, чем дисперсия суточных поступлений, а значит, камеры быстрого обмена выполняют роль демпфера, усредняющего и сглаживающего скорость выведения.

Для выяснения чувствительности скорости выведения стронция-90 к содержанию радионуклида в отдельной камере в эту камеру вводилось начальное условие (содержание 1 Бк в нулевой момент времени), при этом содержание в других камерах модели принималось равным нулю (рис. 7).

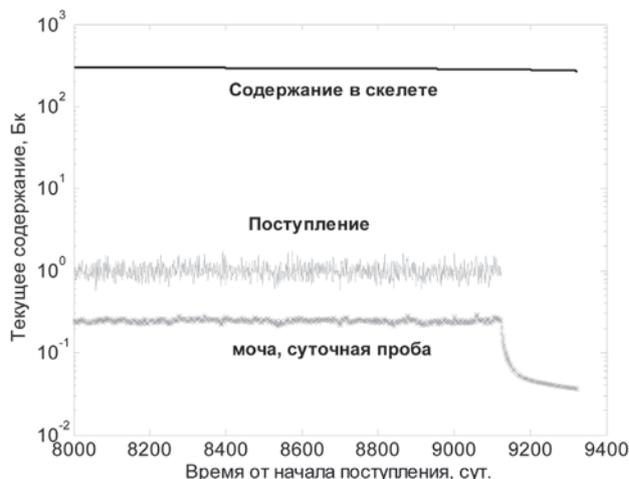
Поскольку скорость выведения с мочой при хроническом поступлении зависит от содержания радионуклида в каждой из камер, то для расчета парциальных вкладов каждой камеры модели начальные условия устанавливались последовательно во всех камерах. Результатом такого моделирования стал расчет доли активности стронция-90, выводимой из организма с мочой в течение первых суток.

Результаты оценки парциальных вкладов для возрастов 1, 5, 10, 15 и 25 лет приведены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что максимальный вклад в выведение с мочой дают желудочно-кишечный тракт, кровь, мягкие ткани и поверхность кости. Вклад остальных камер на 2–3 порядка меньше.



**Рис. 5.** Результаты моделирования динамики выведения после прекращения равномерного поступления

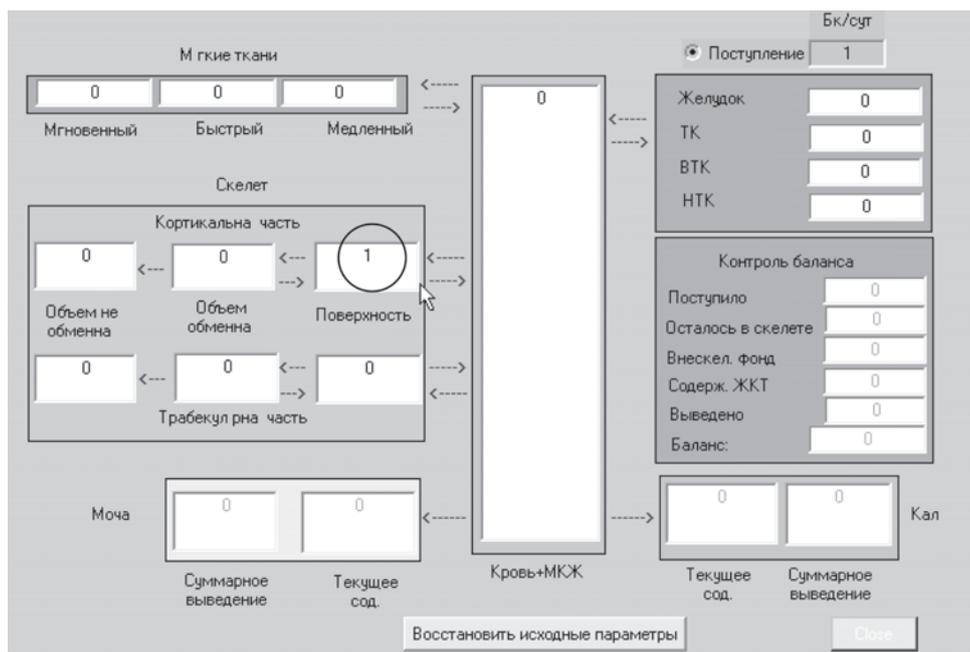


**Рис. 6.** Результаты моделирования динамики выведения при случайном характере поступления

Зная парциальный вклад в выведение с мочой и текущее содержание в каждой из камер, можно рассчитать действительный вклад в выведение отдельных камер. Для этого моделировалось непрерывное поступление радионуклида с постоянной скоростью 1 Бк/сут и к концу поступления оценивалось его содержание в каждой из камер модели. Возраст начала поступления был выбран равным 1 год. Уровни содержания радионуклида в камерах модели оценивались к возрасту 2, 5, 10, 15 и 25 лет.

В таблице 2 приведены результаты оценки уровней накопления радионуклида в отдельных камерах, а на рисунке 8 – в объединенных камерах модели.

Из таблицы 2 и рисунка 8 видно, что максимальные уровни накопления имеют место в объеме кортикальной и трабекулярной кости. Следующими по уровням накопления следуют мягкие ткани и поверхность кости. Содержание в крови и в желудке при хроническом поступлении радионуклида существенно меньше, чем в отмеченных выше камерах.



**Рис. 7.** Интерфейс компьютерной программы при подготовке начальных условий моделирования обмена стронция-90 в организме (частный случай: содержание радионуклида на поверхности кортикальной кости в момент  $t=0-1$  Бк)

Таблица 1

**Оценка парциальных вкладов в выведение стронция-90 с мочой отдельных камер модели метаболизма**

Камеры модели метаболизма стронция	Доля в суточной пробе мочи от первоначального содержания в камере в возрасте				
	1 год	5 лет	10 лет	15 лет	25 лет
Мягкие ткани (камера с мгновенным обменом)	9,9E-02	1,1E-01	6,9E-02	2,8E-02	1,7E-01
Мягкие ткани (камера с быстрым обменом)	1,2E-02	1,3E-02	9,0E-03	5,1E-03	1,7E-02
Мягкие ткани (камера с медленным обменом)	4,0E-05	4,4E-05	3,1E-05	1,8E-05	5,9E-05
Кортикальная кость (очень медленный обмен)	3,0E-04	1,8E-04	7,3E-05	2,4E-05	1,2E-05
Кортикальная кость, объем (медленный обмен)	9,7E-05	1,1E-04	7,5E-05	4,3E-05	1,3E-04
Кортикальная кость, поверхность	4,8E-02	5,3E-02	3,7E-02	2,1E-02	6,8E-02
Трабекулярная кость, объем (очень медленный обмен)	3,0E-04	2,1E-04	1,1E-04	4,4E-05	7,6E-05
Трабекулярная кость, объем (медленный обмен)	9,7E-05	1,1E-04	7,5E-05	4,3E-05	1,3E-04
Трабекулярная кость, поверхность	4,8E-02	5,3E-02	3,7E-02	2,1E-02	6,8E-02
Кровь	1,4E-01	1,6E-01	1,1E-01	5,9E-02	2,1E-01
Желудок	5,3E-02	5,9E-02	4,1E-02	2,3E-02	6,0E-02
Тонкий кишечник	5,4E-02	6,0E-02	4,1E-02	2,3E-02	6,1E-02

nE-02 =  $n \cdot 10^{-2}$ .

Темп выведения с мочой при уровнях содержания радионуклида в камерах, соответствующих значениям, представленным в таблице 2, позволил оценить парциальные вклады отдельных камер в выведение накопленных в процессе хронического поступления уровней содержания стронция-90 в этих камерах. Результаты оценки представлены на рисунке 9, из которого видно, что при хроническом поступлении темп выведения с мочой определяется содержанием в мягких тканях и на поверхности

кости. Вклад в выведение остальных камер модели составляет примерно 10%.

Для дальнейшего исследования свойств модели в качестве функции поступления радионуклида задавали прерывисто-ступенчатую, вид которой показан в нижней части рисунков 10 и 11 для взрослых и детей соответственно. Данный вид моделирования позволяет выяснить, в течение какого времени происходит изменение темпа выведения с мочой после изменения темпа поступления.

Таблица 2

Содержание стронция-90 в камерах модели к возрасту 2, 5, 10, 15 и 25 лет при хроническом поступлении радионуклида со скоростью 1 Бк/сут

Камеры модели метаболизма стронция	Накопление в камере модели к возрасту				
	2 года	5 лет	10 лет	15 лет	25 лет
Мягкие ткани (камера с мгновенным обменом)	2,059	2,320	2,013	1,960	1,818
Мягкие ткани (камера с быстрым обменом)	0,640	0,710	0,865	0,956	0,422
Мягкие ткани (камера с медленным обменом)	0,142	0,654	0,927	0,930	0,975
Кортикальная кость (очень медленный обмен)	12,012	44,146	97,935	217,870	220,510
Кортикальная кость, объем (медленный обмен)	16,574	18,910	30,444	40,586	4,945
Кортикальная кость, поверхность	1,706	1,822	2,947	3,349	0,369
Трабекулярная кость, объем (очень медленный обмен)	3,027	11,025	25,431	58,588	52,947
Трабекулярная кость, объем (медленный обмен)	4,237	5,556	10,527	16,811	6,159
Трабекулярная кость, поверхность	0,440	0,542	1,030	1,436	0,460
Кровь	0,213	0,237	0,289	0,319	0,141
Желудок	0,042	0,042	0,042	0,042	0,042
Тонкий кишечник	0,108	0,109	0,108	0,111	0,125

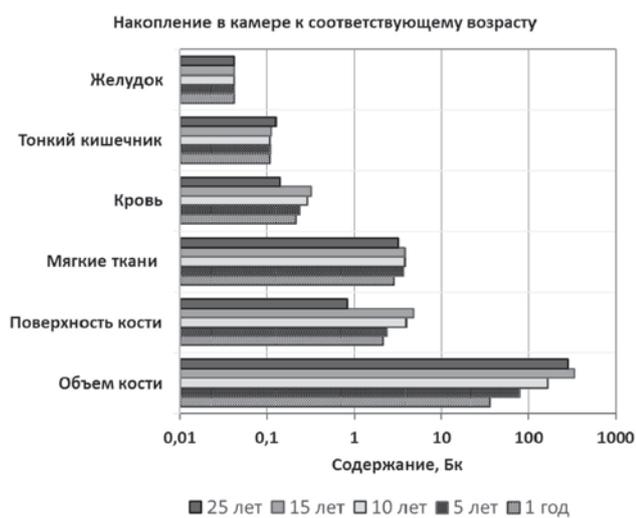


Рис. 8. Результаты моделирования уровней накопления стронция-90 в органах и тканях к различному возрасту при хроническом поступлении радионуклида со скоростью 1 Бк/сут

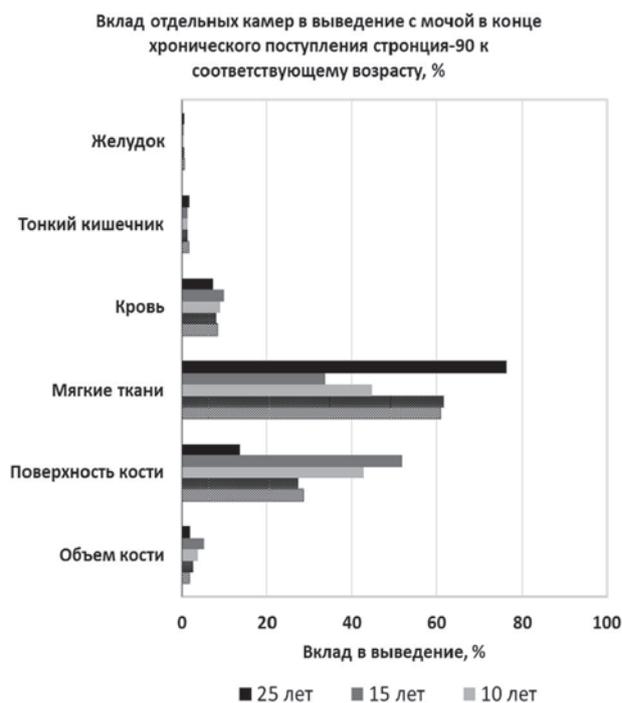
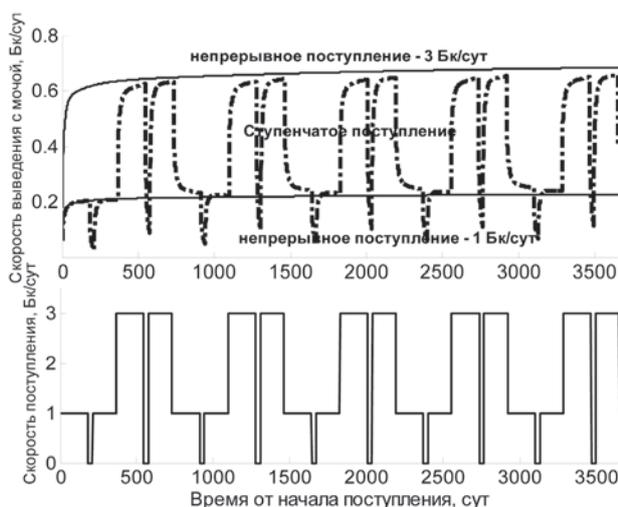


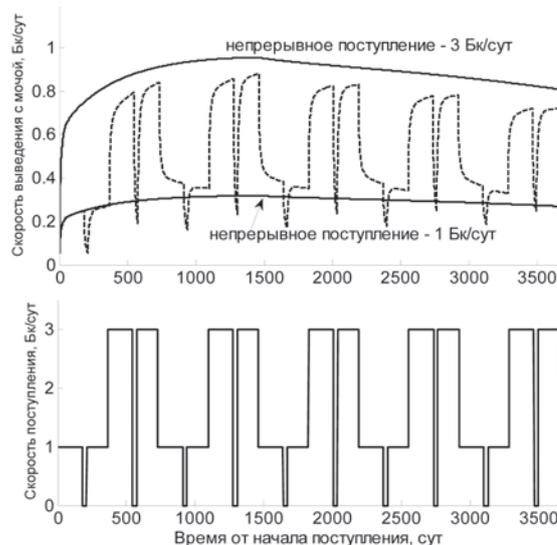
Рис. 9. Результаты оценки парциального вклада в выведение стронция-90 с мочой текущих уровней содержания радионуклида в отдельных органах и тканях к различному возрасту при хроническом поступлении радионуклида со скоростью 1 Бк/сут

Ступенчатая функция поступления радионуклида имеет сложный вид. Темп поступления радионуклида в течение 1 календарного года равен попеременно 1 или 3 Бк/сут. Кроме того, в течение года моделируется прекращение поступления (например, отъезд на время отпуска). Темп выведения с мочой для такого варианта поступления показан на рисунках 10 и 11 прерывистой линией. Сплошными линиями показано выведение радионуклида с мочой при непрерывном поступлении со скоростью 1 Бк/сут (нижняя кривая) или 3 Бк/сут (верхняя кривая).

Результаты моделирования для варианта ступенчатого поступления показывают, что при увеличении темпа поступления в 3 раза темп выведения возрастает спустя некоторое время также примерно в 3 раза у взрослых и примерно в 2,5 раза у детей. Интервал времени, необходимый для изменения скорости выведения в соответствии с изменением функции поступления, составляет примерно 1 месяц.



**Рис. 10.** Результаты моделирования изменения темпа выведения стронция-90 с мочой в зависимости от темпа поступления в организм взрослого человека



**Рис. 11.** Результаты моделирования изменения темпа выведения стронция-90 с мочой в зависимости от темпа поступления в организм детей, начиная с возраста 1 год

При прекращении поступления радионуклида взрослому человеку остаточная скорость выведения составляет примерно 10% от скорости, которая была до прекращения поступления. У детей остаточная скорость выведения радионуклида после прекращения поступления зависит от возраста, и связано это с увеличением массы скелета с возрастом. Более высокие уровни и скорости отложения стронция-90 в скелете сопровождаются и более высокими уровнями выведения с мочой.

Таким образом, темп выведения радионуклида примерно через 1 месяц после поступления позволяет оценить уровни отложения в скелете.

### Выводы

1. Биокинетическая модель метаболизма щелочно-земельных элементов, предложенная МКРЗ для расчета доз внутреннего облучения, может быть положена в основу оценки уровней поступления стронция-90 в организм с водой и пищей по величине активности радионуклида в суточной пробе мочи.

2. Показано, что скорость выведения стронция-90 с мочой определяется содержанием радионуклида в мягких тканях и на поверхности кости и мало зависит от основных уровней накопления радионуклида в объеме скелета.

3. Равновесие между темпом поступления радионуклида и скоростью выведения с мочой наступает примерно через 1 месяц от начала поступления или изменения темпа поступления.

4. При случайном ритме поступления стронция-90 в организм активность суточной пробы мочи характеризует усредненное поступление радионуклида в течение предшествующего месяца.

### Литература

1. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides – Part 2 Ingestion Dose Coefficients. ICRP Publication 67. Ann. ICRP 22 (3-4), 1992.
2. Shampine, L.F. The MATLAB ODE Suite / L.F. Shampine, M.W. Reichelt // SIAM Journal on Scientific Computing. – 1997. – V. 18. – P. 1–22.
3. Shampine, L.F. Solving Index-1 DAEs in MATLAB and Simulink / L.F. Shampine, M.W. Reichelt, J.A. Kierzenka // SIAM Review. – 1999. – V. 41. – P. 538–552.

V.S. Repin

### Investigation of biokinetic peculiarities of strontium-90 metabolism model and possibility of an estimation of radionuclide intake level basing on the results of the measurements of activity in urine

Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Saint-Petersburg

*Abstract. An article presents the results of the substantiation of possibility of the use of age-dependent biokinetic model of <sup>90</sup>Sr in a human body for estimation of the average levels of a daily intake with a diet by means of measurements of radionuclide activity in a daily urine sample. It is shown that for persons of different age groups in a case of chronic intake of <sup>90</sup>Sr the rate of excretion with urine, basically, reflect by the temporary depots of radionuclide fixation in soft tissues and on a surface of the bone, and depends slightly on accumulation of radionuclide in the whole skeleton. Besides, temporary depots of radionuclide fixation fulfill the function of averaging of radionuclide intake in a case of daily intake levels, randomly timely distributed.*

Key words: metabolism model, strontium-90, intake, excretion, peculiarities of exchange.

В.С.Репин  
Тел.: (812) 2327025

Поступила: 21.11.2013 г.