

УДК 546.799.4:572.025

© 1995 г.

**ЛЕГОЧНЫЙ КЛИРЕНС ПРОМЫШЛЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
ПЛУТОНИЯ У ЧЕЛОВЕКА В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ  
ПОСЛЕ НАЧАЛА ИНГАЛЯЦИИ*****В.Ф.Хохряков, К.Г.Суслова, С.А.Романов  
Россия, Озерск, ФИБ №1***

В работе на основе результатов собственных посмертных исследований кинетики распределения плутония в организме человека подвергаются критике параметры задержки и обмена радионуклида, рекомендованные в легочной модели МКРЗ-30. Периоды полувыведения промышленных соединений плутония из легких, полученные на основе компьютерной программы редуцированного варианта модели, составляют вместо 50 и 500 суток 3 года и 7 лет для аэрозолей, содержащих плутоний преимущественно в форме нитрата ( $S = 2,6 \%$ ) и соответственно диоксида ( $S = 0,4 \%$ ). В альвеолярном отделе легких образуется депо фиксации, аналога которому нет в модели МКРЗ-30. Легочные лимфоузлы играют важную роль в транспорте плутония из альвеолярного отдела в кровь.

Известно, что при разработке модели легочного клиренса радионуклидов группа экспертов МКРЗ руководствовалась подходом, предполагающим получение консервативных нормативов ингаляционного поступления [3]. В связи с этим для дозиметрических оценок в каждом конкретном случае и для каждого радионуклида рекомендуется использовать имеющуюся дополнительную информацию о метаболизме. Учитывая сказанное, в данной статье на основе результатов собственных исследований по кинетике перераспределения плутония между органами дыхательного тракта и внелегочным пулом с учетом фактора экскреции проанализирована эффективность упомянутой модели применительно к промышленным соединениям плутония и оценены параметры объема в поздней фазе после ингаляции аэрозолей радионуклида.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ  
ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнено по материалам лабораторного регистра, включающего результаты прижизненных оценок содержания плутония в организме по уровню его экскреции, а также данные посмертных исследований накопления и распределения радионуклида по органам и тканям у персонала предприятия по переработке ядерного топлива. Распределение и накопление изучали на основании данных радиохимического анализа на содержание плутония в 10-25 образцах органов и тканей, взятых при аутопсии 674 умерших работников предприятия. Для изучения накопления плутония в органах дыхательного тракта - легких и легочных лимфоузлах - при взятии образцов легких отделяли из легочной ткани видимые глазом внутрилегочные и

бифуркационные лимфоузлы и все три образца анализировали отдельно. Содержание плутония в образцах секционного материала и экскретах определяли методом анионообменной хроматографии на смоле ВП-1АП. Полученные данные о распределении плутония в организме сопоставляли с профмаршрутом. Учитывая, что персонал на производстве подвергается воздействию различных по физико-химическим свойствам аэрозолей плутония, что могло повлиять на кинетику обмена нуклида в организме, весь материал подразделен на три группы в зависимости от транспортабельности аэрозолей. Транспортабельность ( $S$ ) определяли методом диализа, как долю плутония от задержанного при отборе проб воздуха количества на аэрозольном фильтре, которая проходит через полупроницаемую мембрану за двое суток диализа в физрастворе Рингера. К I группе отнесены данные (134 случая) по персоналу, работавшему с низкотранспортабельными соединениями, преимущественно с диоксидом плутония ( $S=0,4\%$ ). Ко II группе - данные (314 случаев) по персоналу, имевшему профессиональный контакт с аэрозолями ограниченной транспортабельности ( $S=1,0\%$ ) переменного или смешанного состава соединений, образующихся при работе с нитратом, оксалатом плутония, продуктом высокотемпературной прокатки последнего. В III группу включены данные (226 случаев) по персоналу, работавшему с относительно транспортабельными соединениями ( $S=2,6\%$ ), преимущественно с нитратом плутония. Данные о содержании радионуклида в легких и легочных лимфоузлах представляли в виде доли, выраженной в процентах от содержания в организме, что позволяло анализировать кинетику перераспределения, используя массив результатов, включающий в себя случаи с разными уровнями накопления. Коэффициент выведения плутония из внелегочного пула организма определяли в 165 случаях путем сравнения скорости суммарной экскреции радионуклида с мочой и

калом, измеренной спустя несколько лет после прекращения профессионального контакта, с посмертно оцененным содержанием во внелегочном пуле, скорректированным на количество радио- нуклида, выведенное из организма за промежуток времени, который прошел между анализами экскретов и смертью. При математической обработке результатов секционного исследования учитывали данные ретроспективного анализа о наиболее вероятных ритмах ингаляционного поступления плутония для каждой группы персонала, которые восстанавливали путем сопоставления уровней накопления радионуклида в организме людей, работавших в разные промежутки времени на различных участках производства по регенерации твэлов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Радиохимический анализ секционного материала показал, что ежегодная скорость отложения плутония в организме проявляла тенденцию снижаться со временем после пуска предприятия, что согласуется с данными службы радиационной безопасности о снижении концентрации альфа-активных аэрозолей на рабочих местах вследствие мероприятий по улучшению условий труда. Среднюю скорость ежегодного отложения, изменяющуюся во времени, приблизительно можно представить в виде экспоненциального закона со следующими значениями показателя: для I группы  $\gamma=0,067$  год<sup>-1</sup>, для II группы  $\gamma=0,16$  год<sup>-1</sup> и для III группы  $\gamma=0,066$  год<sup>-1</sup>. Далее было установлено, что коэффициент выведения (доля нуклида от содержащего во внелегочной части организма, ежедневно экскретируемая с мочой) не зависит от транспортабельности аэрозоля и в среднем для трех групп персонала составляет  $(2,3 \pm 1,0) \cdot 10^{-5}$  сутки<sup>-1</sup>. Полагая согласно [7], что для экскреции из внелегочного пула в отдаленные сроки соотношение кал : моча равно 1 : 4,5, находим, что постоянная выведения нуклида, учитывающая оба пути, составляет

$\lambda_c = 0,01 \text{ год}^{-1}$ , что близко к скорости выведения плутония, полученной в работе [2] на основе тщательного анализа данных W.Langham, J.Rundo и других. Анализ распределения плутония в организме показал, что относительное содержание в легких  $\eta_l$  и легочных лимфоузлах  $\eta_{lv}$  находится в обратной связи с показателем транспортабельности  $S$  альфа-активных аэрозолей, воздействию которых подвергались люди. Наиболее высокий процент отложения в легких и лимфоузлах выявлен у работников I группы, имевших контакт с аэрозолями, характеризовавшимися низкой транспортабельностью ( $S=0,4$  %), в состав которых входил плутония в форме диоксида. Наименьшее относительное содержание в органе обнаружено у работников III группы ( $S=2,6$  %), подвергавшихся воздействию аэрозолей, содержавших нуклид преимущественно в форме нитрата.

Несмотря на высокую вариабельность относительное содержание плутония в легких имеет явно выраженную тенденцию снижаться по мере увеличения продолжительности  $t$  контакта (рис.1а) и срока  $\tau$ , прошедшего после прекращения контакта до смерти (рис.1б). Это снижение происходит с замедлением и в отдаленные сроки, относительное содержание в органе стремится в каждой группе к постоянному значению, величина которого зависит от транспортабельности аэрозоля. Изменение во времени относительного содержания нуклида в легочных лимфоузлах носило более сложный характер, поскольку в них имеет место одновременно два процесса: накопление за счет поступления радионуклида из альвеол и выведение во внелегочный пул (рис.2). Данные о кинетике перераспределения плутония между дыхательным трактом и внелегочным пулом были проанализированы в рамках модели легочного клиренса, рекомендованной в 30 Публикации МКРЗ [3]. В структурную схему этой модели (рис.3а) введена дополнительная камера, отвечающая выявленному депо

фиксации в альвеолярном отделе дыхательного тракта. При оценке численных

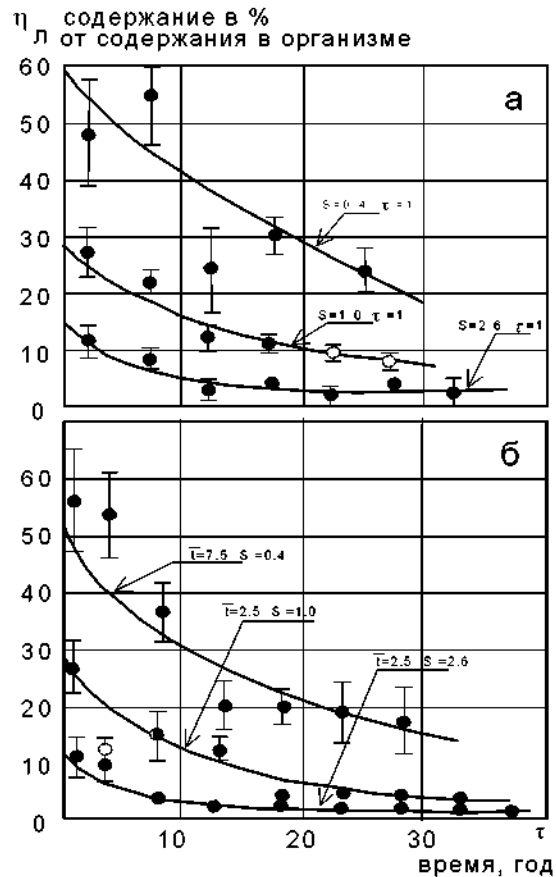


Рис.1. Зависимость содержания плутония в легких для трех групп персонала от длительности хронической ингаляции  $t$  лет (а) и времени, прошедшего после прекращения контакта  $\tau$  лет (б)

значений параметров обмена пользовались редуцированным вариантом указанной модели, в котором объединены камеры полной модели по принципу однофазности и одинаковой направленности транспортных потоков радионуклида, а также введена камера внелегочного пула. В структурной схеме редуцированного варианта (рис.3б) приняты следующие обозначения:

- ♦  $q_0$  - количество радионуклида, мгновенно всасывающееся в кровь после отложения в носоглотке и трахеобронхиальном дереве (соответствует объединенному количеству камер  $a+c$ , рис.3а);
- ♦  $q_p$  - количество, составляющее депо фиксации в легком (нет аналога в модели МКРЗ-30);
- ♦  $q$  - количество в альвеолярном отделе, которое по экспоненциальному закону с постоянной  $\lambda$  переходит в кровь (доля  $F_p$ ) и лимфу (доля  $1-F_p$ ) (соответствует суммарному содержанию в камерах  $e$  и  $h$ , рис.1а);
- ♦  $2q$  - количество в альвеолярном отделе, которое экспоненциально с постоянной  $\lambda$  переходит в ЖКТ и затем удаляется из организма с калом (совпадает с камерой

$g$ , рис.1а), следуя модели МКРЗ-30 принято, что количество радионуклида в этой камере в два раза превышает суммарное количество, переходящее в кровь и лимфу;

- ♦  $q_i$  - количество в легочных лимфоузлах, переходящее экспоненциально с постоянной  $\lambda_i$  в кровь (отвечает камере  $i$ , рис.1а), следуя МКРЗ-30 принято  $\lambda_i = \lambda/2$ ;
- ♦  $q_j$  - количество, образующее депо фиксации в легочных лимфоузлах (отвечает камере  $j$ ; доля, приходящаяся на эту камеру от поступающего нуклида в лимфу, обозначена  $1-F_j=F_j$ );
- ♦  $q_c$  - количество радионуклида во внелегочном пуле; следуя МКРЗ-модели принято, что 0,1 доли от поступившего в камеру количества выводится в ранние сроки, а оставшиеся 0,9 доли выводятся экспоненциально с постоянной  $\lambda_c = 0,01 \text{ год}^{-1}$ , значение которой принято на основании результатов собственных исследований.

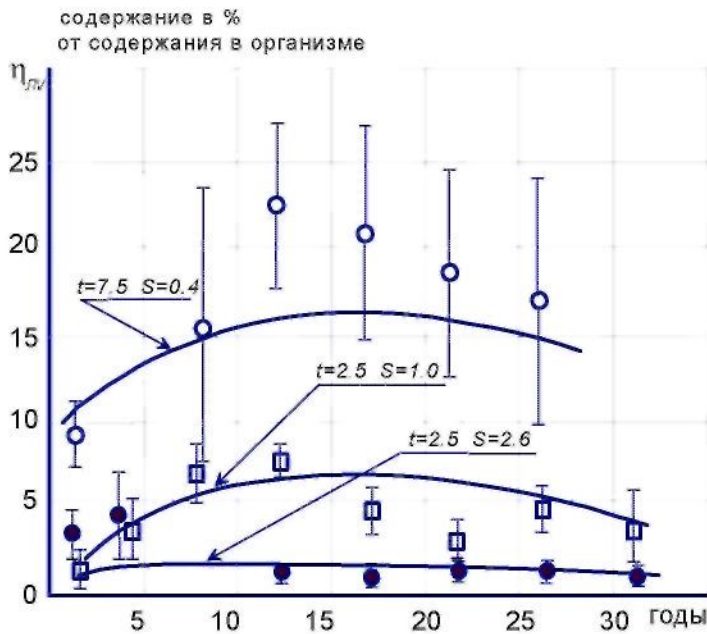


Рис.2. Зависимость содержания плутония в легочных лимфоузлах для трех групп персонала от времени  $t$ , прошедшего после прекращения ингаляции.

В рассматриваемом редуцированном варианте модели под скоростью поступления плутония в дыхательный тракт понимается условная величина  $V_p$ , отражающая отложение количества нуклида, складывающегося из следующих трех компонентов, зависящих от транспортабельности аэрозоля:

$\Delta$  - мгновенно резорбирующегося в кровь;

$K_p$  - откладывающегося в депо фиксации;

$\beta$  - медленно переходящего в кровь и лимфу.

Так что имеет место:  $\Delta + \beta + K_p = 1$ . Указанные три компонента охватывают те количества, которые поступают во внелегочный пул, а также в два депо фиксации, образующихся в альвеолярном отделе и легочных лимфоузлах. При этом величина  $V_p$  не

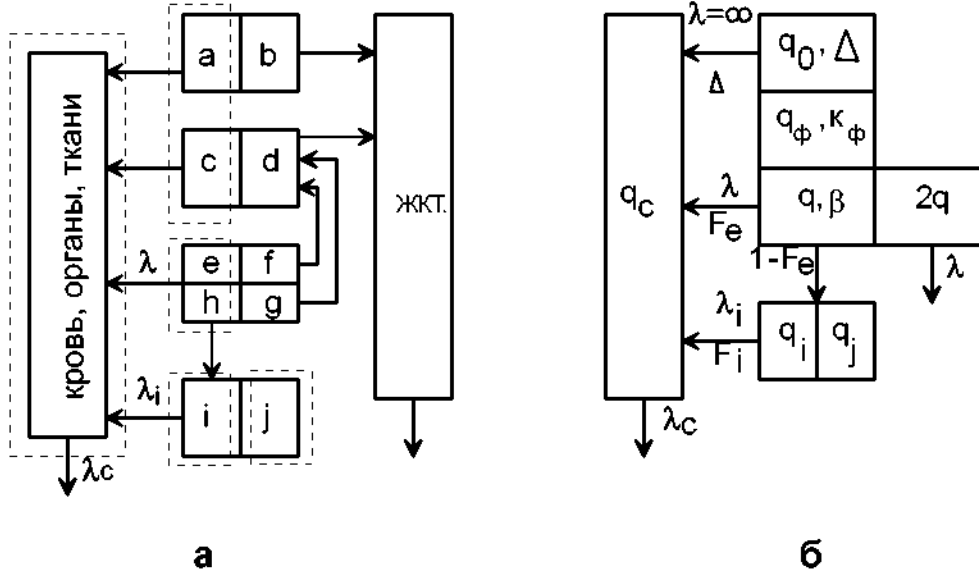


Рис.3. Структурные схемы камерных моделей для описания процессов выведения плутония из дыхательного тракта.

а - модель МКРЗ-30 с обозначениями, принятыми в [3]; пунктирные линии охватывают объединенные камеры, отвечающие редуцированному варианту;  
 б - редуцированный вариант, обозначения см. по тексту.

включает в себя отложение в камерах *b, d, f*, отвечающих транспорту вещества из альвеол в ЖКТ и последующему удалению из организма. Учитывая принятые обозначения, кинетика обмена плутония в камерах модели может быть описана системой уравнений (1):

$$\frac{dq}{dt} = \beta \cdot V_0 \cdot e^{-\gamma t} \cdot q$$

$$\frac{dq_{\phi}}{dt} = K_{\phi} \cdot V_0 \cdot e^{-\gamma t}$$

$$\frac{dq}{dt} = 0.9F_e \lambda q + (1 - \beta - K_{\phi}) \cdot 0.9V_0 \cdot e^{-\gamma t} + \lambda_i \cdot q_i - q_c \cdot \lambda_c$$

$$\frac{dq_i}{dt} = (1 - F_e) \cdot F_i \cdot \lambda \cdot q - \lambda_i \cdot q_i$$

$$\frac{dq_j}{dt} = (1 - F_e) \cdot (F_j) \cdot \lambda \cdot q$$

При этом считается, что  $V_0 \neq 0$  в период ингаляции и  $V_0 = 0$  после прекращения контакта, а начальные условия отвечают нулевому содержанию во всех камерах. В принятых обозначениях содержание радионуклида в организме  $Q$  выражается соотношением:

$$Q = 3q + q_{\phi} + q_i + q_j + q_c,$$

а относительное содержание в легких  $\eta_n$  и легочных лимфоузлах  $\eta_{ny}$ :

$$\eta_n = \frac{3q + q_{\phi}}{Q}, \quad \eta_{ny} = \frac{q_i + q_j}{Q}.$$

Задача состояла в определении неизвестных параметров  $\beta$ ,  $K_{\phi}$ ,  $\lambda$ ,  $F_e$  на основании данных секционных исследований об относительном содержании плутония в дыхательном тракте ( $\eta_n$  и  $\eta_{ny}$ ), транспорт которого описывается системой уравнений (1). Определение параметров производили путем подбора их значений, при которых численное решение системы (1) на ЭВМ обеспечивало минимум суммы квадратов отклонений расчетных значений  $\eta_n$  и  $\eta_{ny}$  от фактических для каждой группы персонала. Расчеты, выполненные для каждой из трех групп персонала, показали, что численные значения параметров (таблица) изменяются в зависимости от транспортабельности аэрозолей.

Таблица 1  
Параметры редуцированного варианта легочной модели

| Группы персонала | S, % | $\beta$ , % | $K_{\phi}$ , % | $\lambda$ , год <sup>-1</sup> | 1- $F_e$ , % | $F_p$ , % | $\lambda_i$ , % |
|------------------|------|-------------|----------------|-------------------------------|--------------|-----------|-----------------|
| I                | 0.4  | 23          | 11             | 0.1                           | 100          | 10        | 0.05            |
| II               | 1    | 15          | 2.5            | 0.1                           | 67           | 10        | 0.05            |
| III              | 2.6  | 6           | 1.5            | 0.23                          | 47           | 10        | 0.115           |

Выявленная связь согласуется с положением, известным из экспериментов на животных [1,5,6], о том, что чищение легких происходит тем быстрее, чем выше растворимость ингалируемых соединений плутония. Так как персонал подвергался воздействию аэрозолей смешанного состава, то четко прослеживаемая связь параметров обмена с транспортабельностью позволяет применять этот показатель в качестве объективной характеристики аэрозолей плутония, предопределяющей поведение нуклида в дыхательном тракте. Из таблицы следует, что в изученных случаях плутоний задерживался в легких дольше, чем предсказывает модель МКРЗ-30. Об этом свидетельствует не только депо фиксации, но также периоды полувыведения из альвеол - 3 и 7 лет для

аэрозолей, содержащих плутоний преимущественно в форме нитрата или диоксида, которые превосходят соответствующие значения 50 и 500 суток, рекомендуемые МКРЗ-30. Следует отметить, что по данным экспериментальных исследований период полувыведения диоксида плутония из легких у павианов составлял в среднем  $5,6 \pm 2,5$  лет, что близко к параметрам легочного клиренса промышленных соединений плутония, полученным в настоящем исследовании [4]. Из таблицы также следует, что транспорт из дыхательного тракта во внелегочный пул через лимфу играет более важную роль, чем предсказывает модель МКРЗ. Труднорастворимый диоксид поступает в кровь из альвеол только через лимфу ( $1-F_e = 100\%$ ), а для соединений типа нитрата около половины вещества ( $1-F_e = 47\%$ ) перемещается по этой коммуникации. Относительно низкое значение параметра  $\beta$  является следствием ингалирования грубодисперсных аэрозолей. По данным автордиографических исследований Р.В.Мелентьевой дисперсный состав альфа-активных аэрозолей на предприятии характеризовался полимодальным распределением с преобладанием фракций с крупными размерами частиц, при котором отложение в нижнем отделе дыхательного тракта составляло около 2,5 %, а в верхних отделах - свыше 90 % от задержанного количества. При таком отложении значительная часть радионуклида, обнаруживаемого во внелегочном пуле, должна быть обусловлена всасыванием в носоглотке и трахеобронхиальном дереве, а относительная значимость ее вклада должна быстро увеличиваться с возрастанием транспортабельности аэрозоля. Последним объясняется почти 4-х кратное различие медленного компонента  $\beta$  легочного клиренса для I и III групп персонала.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным собственных исследований секционного материала легочный клиренс грубодисперсных производственных аэрозолей плутония у персонала характеризуется более длительной задержкой в дыхательном тракте, чем это предсказывает модель МКРЗ-30. В нижнем отделе легких образуется депо фиксации, от 1,5 до 11% от поступившего в камеру, а период полувыведения плутония в отдаленные сроки колеблется от 3 до 7 лет в зависимости от транспортабельности промышленных альфа-активных аэрозолей. Транспорт плутония из альвеолярного отдела в кровь имеет особенность: низкотранспортабельные соединения, представляющие, в основном диоксид плутония, поступают в кровь только через лимфу; относительно растворимые аэрозоли, содержащие преимущественно нитрат плутония, проникают в кровь по двум коммуникациям: в равных долях непосредственно из альвеол и через лимфатические узлы. Таким образом, принятая в Публикации 30 легочная модель МКРЗ не позволяет достаточно надежно интерпретировать данные задержки и обмена промышленных соединений плутония в организме человека. В следующем сообщении будет представлена полная модель обмена во всех отделах дыхательного тракта в развитие результатов, полученных для редуцированного варианта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалев Ю.И., Нимфатов А.П. Проблемы токсикологии плутония. - М.:Атомиздат, 1969 - 368с.
2. Leggett R.W. A model of the retention, translocation and excretion of systemic Pu. // Health Phys. - 1985.- V.40. - №6. - p.1115-1137.
3. Limits for Intakes of Radionuclides by Workers. JCRP Publication 30. Part 1. A report of Committee 2 of the JCRP, Pergamon Press. Oxford : New York : Frankfurt. - 1986. - 117p.
4. Metivier H., Masse R., Rateau G., Nolibe D., Lafuma J. New data on the toxicity and translocation of inhaled <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> in baboon.//Radiat.Prot. Dosimetr. - 1989. - V.26. - №1-4.-P.167-172.
5. Mewhinney J.A., Muggenburg B.A. The effect of varying physical and chemical characteristics of inhaled plutonium aerosols on metabolism and excretion.// Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides. - IAEA. Vienna. - 1976. - P.87-97.
6. The Metabolism of plutonium and related elements. JCRP Publication 48, Annals of JCRP. - 1986. - V.16. - №2. - 98p.
7. Voelz G.L., Hempelmann L.H., Lawrence J.N.P., Moss W.D. A 32-year medical follow-up of Manhattan project plutonium workers.//Health Phys. - 1979. - V.37. - P.445-449.

Поступила в редакцию в июне 1995 г.