

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Соколовой Александры Борисовны на тему «Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1. Радиобиология

Развитие ядерных технологий, связанных с необходимостью получения, переработки, изготовления различных изделий из плутония стало, фактически, одной из визитных карточек XX века. Использование плутония в энергетике, промышленности, медицине и обороне страны не только не потеряло актуальности и в наши дни, но приобрело еще большее значение. К сожалению, любые новые прогрессивные технологии приносят не только позитивные результаты, но и несут в себе ряд опасных факторов, оказыывающих воздействие на персонал, задействованный в их реализации, население и окружающую среду. Производство и изготовление изделий из плутония не являются исключением. Широко известна опасность соединений плутония при его ингаляционном поступлении. Дальному вопросу посвящено значительное количество научных исследований, однако окончательная ясность по всем вопросам его поведения в организме человека отсутствует по настоящее время. Еще более специфическим вопросом является поступление плутония в организм через поврежденные кожные покровы. Несмотря на то, что данный вид облучения относится исключительно к профессиональному радиационному воздействию, статистика случаев травматического поступления плутония в организм человека как в России, так и за рубежом весьма обширна. Данные по статистике раневого поступления в организм работников ПО «Маяк» за последние годы представлена и в рассматриваемой диссертационной работе. Особенностью поступления плутония через поврежденные кожные покровы является то, что даже при незначительном порезе, наколе или ожоге в рану может поступить значительная активность плутония, представляющая существенную опасность для человека. В научной литературе проблема поведения соединений плутония при их ингаляционном поступлении в организм человека или через поврежденные кожные покровы освещена далеко не полностью. Особенный интерес представляют вопросы, связанные с использованием комплексообразующих препаратов, ускоряющих выведение соединений плутония из организма человека. В литературе данные по влиянию хелатной терапии на параметры выведения плутония при ингаляционном или раневом поступлении явно не достаточны. В связи с этим тема диссертационной работы Соколовой А. Б. на тему «Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами при поступлении соединений плутония в организм человека» является, несомненно, актуальной.

С любвищим уважением  
19.05.2023 г.  
Соколова А.Б.

ВХОД №	2464
ДАТА	18 мая 2023
КОЛ-ВО ЛИСТОВ	2
ФГБУ ГНЦ «ЦНИИ им. А.И. Бурназяна»	г. Саратов, Россия

Обоснованность научной новизны работы и положений, выносимых на защиту.

**Первое защищаемое положение** сформулировано как: «выполнена валидация модели поведения плутония в организме в присутствии хелата Konzen et al. на четырех случаях неизвестного поступления плутония у работников ПО «Маяк». За основу в диссертационной работе была принята модель выведения шлутония из организма, опубликованная в (Konzen K. et al., 2016). Выбор данной модели был наглядно обоснован при детальном анализе различных моделей поведения плутония и америция в организме человека в присутствии хелатов. Неким недостатком модели Konzen et al. являлось то, что ее первоначальная валидация была выполнена авторами на примере только одного случая поступления шлутония в организм человека с последующей хелатной терапией. С точки зрения оппонента единичный случай не может быть надежной валидацией модели. Существенно более детальная валидация модели Konzen et al. была выполнена в рассматриваемой диссертационной работе Соколовой А. Б. Проанализированы четыре случая поступления плутония в организм работника – три случая раневого поступления и один случай ингаляционного. Получена хорошая статистика динамики выведения плутония с мочой на фоне хелатной терапии. Для анализа сходимости экспериментальных данных и модельных расчетов применен обширный инструментарий математической статистики: критерий нормальности Шапиро-Уилка, критерий автокорреляции Дарбина-Уотсона, U-критерий Манна-Уитни, критерий Фостера-Стюарта и др. Проведенный анализ реально показал корректность модели Konzen et al., в том числе и при отложенном периодическим введением пентацина (188–190 сут и 630–633 сут после поступления плутония). В связи с этим оппонент считает первое защищаемое положение подтвержденным и обоснованным.

**Второе защищаемое положение** сформулировано как: «выполнены теоретические расчеты с целью обоснования пролонгированной схемы декорпорации». В диссертационной работе Соколовой А. Б. на основании модели Konzen et al., корректность которой была успешно подтверждена автором диссертационной работы, были проведены расчеты, обосновывающие пролонгированную схему декорпорации. При этом обоснована не только схема применения пентацина в отдаленный период, но и схема его применения в первые сутки после поступления, когда переход плутония в кровь идет наиболее интенсивно. Обоснована оптимальная дозировка пентацина, вводимого в организм пациента. Предложенная схема декорпорации плутония позволяет дополнительно вывести радионуклид из такого депо, как «печень», что может и не очень значительно, но снижает дозовую нагрузку на этот важный критический орган. Результативность применения пролонгированной схемы декорпорации плутония путем введения пентацина в отдаленные сроки после поступления подтверждена на практике, когда было продемонстрировано увеличение скорости экскреции плутония от 4 до 315 раз относительно естественных уровней на дату введения

препарата (188–190 сут). В связи с этим оппонент также считает второе защищаемое положение подтвержденным и обоснованным.

*Третье защищаемое положение* сформулировано как: «разработка 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». Для обоснования данного защищаемого положения докторант Соколовой А. Б., пришлось учесть как жесткие нормативные требования, прописанные в ряде Методических указаний, так и современное состояние науки, которое, традиционно, опережает нормативную базу. Одним из таких примеров является то, что после аварийного поступления плутония в организм работника сбор мочи начинается уже после введения пентацина, т.е. «естественная» моча отсутствует. Поэтому весьма обоснованной является рекомендация: «...представляется полезным сбор мочи (любого количества) на здравпункте предприятия перед применением пентацина. Это позволит получить более точные оценки поступления, причем в этом случае существует возможность оценить не только эффективное, а фактическое поступление, что важно для подбора индивидуальной схемы декорпорации». Дано научное обоснование необходимости декорпорации плутония путем введения пентацина даже при значительном интервале между поступлением плутония и фактом выявления такого поступления. Переход плутония из места раневого поступления в кровь может быть и отложенным. В докторантской работе даны четкие, научно обоснованные рекомендации по применению внепланового курса декорпорации в данных условиях. Обоснования третьего защищаемого положения подтверждены литературными данными и не вызывают у оппонента никаких сомнений.

*Научная новизна* докторантской работы Соколовой А. Б., по мнению оппонента, сформулирована абсолютно корректно, но, возможно, не очень удачно. По мнению оппонента (возможно и не совсемциальному), было бы лучше научную новизну сформулировать так, чтобы положения научной новизны тесно коррелировали с защищаемыми положениями по пунктам. Тем не менее, начальное положение научной новизны: «Впервые была разработана и теоретически обоснована многотапочная схема декорпорации плутония для снижения дозовой нагрузки в случаях повышенного поступления плутония в организм» полностью соответствует первому и второму защищаемому положению. Данные результаты, действительно, были получены впервые, на основании оригинальных клинических и лабораторных данных и представляют несомненный научный интерес. Точно также пункт научной новизны: «Впервые на примере реального случая раневого поступления показана эффективность дополнительных курсов декорпорации» тесно коррелирует, фактически, со всеми тремя защищаемыми положениями, поскольку он базируется как на изначальной валидации модели

*Konzen et al.*, так и на дальнейших теоретических и клинических данных. В связи с этим оппонент отмечает новизну полученных научных результатов и обоснованность формулировок научной новизны.

**Достоверность полученных результатов** определяется высоким уровнем проведения лабораторных исследований динамики выведения плутония с мочой, обусловленным применением стандартных методик и современной высокочувствительной аппаратуры. Достоверность определения параметров модели *Konzen et al.* обусловлена значительным объемом лабораторных данных по динамике экскреции плутония с мочой как в условиях интенсивной хелатной терапии, так и в период ее временного прекращения. Соответствие расчетных и лабораторных данных проведено с использованием многочисленных статистических критериев. Поэтому достоверность полученных данных не вызывает у оппонента никаких сомнений.

**Теоретическая и практическая значимость** диссертационной работы Соколовой А. Б. обусловлена рядом факторов. Во-первых, в работе на основании клиническо-лабораторных данных действительно удалось верифицировать модель *Konzen et al.* поведения плутония в организме человека при применении хелатной терапии. Во-вторых, была предложена оптимальная схема хелатной терапии, которая, в одной стороны, обеспечивала максимальное выведение плутония из организма, а с другой стороны минимизировала дозировку пентацина, который, вс-таки, может иметь некие нежелательные последствия для организма пациента. Практическая значимость работы дополнительно подтверждается тем, что ее результаты послужили основой для разработки Методических рекомендаций ФМБА 17.065-2018 «Выполнение эффективного курса комплексонотерапии при остром поступлении актинидов в организм».

Диссертационная работа Соколовой А. Б. состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. 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. Дан развернутый анализ моделей поведения плутония в организме человека при проведении хелатной терапии. Во *второй главе* представлены материалы и методы исследования. 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 дан обзор случаев нештатного (аварийного) поступления актинидов у работников ПО «Маяк» за период с 2000 по 2020 гг. В четвертой главе выполнена верификация программного кода, который реализует модель понеделья плутония в присутствии хелатов (Konzen K. et al., 2016). Верификация модели проведена на четырех случаях с разными типами поступления (три раневых и один ингаляционный) и разными схемами декорпорации при помощи пентацина. Продемонстрировано, что модель *K. Konzen et al.* способна 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 рассматривались задачи разработки оптимальных методов проведения декорпорации. Показано, что положительный опыт проведения дополнительного курса декорпорации дает основания для внедрения такой практики при высоких уровнях поступления плутония. В шестой главе представлены практические рекомендации для выполнения эффективной декорпорации радионуклидов при помощи пентацина, определены критерии для проведения дополнительных курсов декорпорации. Обосновано, что в случае обнаружения перехода активности из места ранения в кровь необходимо проведение внепланового курса декорпорации. Рекомендовано, что для получения экспресс-оценок поступления желательно произвести сбор мочи (любого количества) на здравпункте предприятия перед применением пентацина. Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц и 33 рисунка. Список литературы включает 139 библиографических ссылок. Диссертационная работа написана четко и грамотно и ознакомление с ней не вызывает никаких трудностей.

Представленные в диссертационной работе данные и результаты демонстрируют, что ее автор хорошо разобрался в проблеме исследования, умеет анализировать и сопоставлять данные, относящиеся к решаемой задаче, владеет современными методами вычислений и обработки данных. Диссертация изложена логично структурирована, написана понятным и грамотным языком, а представленные в ней материалы полностью обосновывают основные положения, выносимые автором на защиту. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Материалы диссертации Соколовой А. Б. опубликованы в научной литературе, в том числе и в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК, а также индексированных в системе Web of Science.

При ознакомлении с текстом диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Из текста диссертации не до конца ясно, описывается ли рассматриваемая модель системой линейных дифференциальных уравнений или в ней

присутствуют нелинейные члены, учитывающие концентрацию пентамина в мягких тканях и внеклеточной жидкости. Вопрос обусловлен тем, что подобная нелинейная модель была разработана для раневого поступления в Южно-Уральском институте биофизики и представлена на докторской совете ФМБЦ им. А. И. Бурназяна в 2010 году. В чем состоит преимущество представляемой в докторской работе модели по сравнению с ранее разработанной в ЮУ ИБФ?

2. В главе 5 на стр. 67 указано, что: «Для расчетов использованы стандартные модели МКРЗ и НКРЗ США (системная модель Публикации 67 МКРЗ, модель дыхательного тракта Публикации 66 МКРЗ, модель ЖКТ публикации 30 МКРЗ...). Все эти Публикации МКРЗ были, соответственно, заменены на Публикации МКРЗ 141, 130 и 100. Оппонент может согласиться с тем, что в случае поступления плутония замена старой модели ЖКТ на новую не даст практически никакой разницы. Однако расчеты по более современной системной модели уже могут отличаться от расчетов по модели Публикации 67. Особенно большие отличия будут наблюдаться в случае ингаляционного поступления радионуклида, поскольку скорости перехода плутония из легких в жидкости организма различаются многократно (например, тип Б: МКРЗ 60 – 100 сут<sup>-1</sup>; МКРЗ 141 – 0,4 сут<sup>-1</sup>). Поэтому, по мнению оппонента, данные, представленные на рис. 22 и 23 (в особенности 22б и 23б), было бы целесообразно представить, используя более современные Публикации МКРЗ.
3. В таблице 12 на стр. 76 указано ошибочное значение активности плутония (тип М) при ингаляционном поступлении, приводящее к ожидаемой эффективной дозе 20 мЗв. В таблице указано 23,9 Бк, должно быть 2389 Бк.
4. Несколько замечаний редакционного характера:
  - В основном тексте докторской диссертации, во введении, отсутствуют информационные разделы, присутствующие в автореферате: достоверность результатов работы, личный вклад автора, внедрение результатов в практику, публикации, структура и объем работы. Чтобы познакомиться с этими разделами необходимо читать как саму докторскую диссертацию, так и автореферат. Оппонент обязан прочитать и то, и другое. Остальных читателей докторской диссертации данные разделы также могли бы заинтересовать.
  - В автореферате в разделе «Структура и объем работы» указано, что работа состоит из четырех глав, хотя, на самом деле, их шесть.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не ставят под сомнение научную значимость этой работы, полностью соответствующей требованиям, предъявляемым к кандидатским докторским диссертациям.

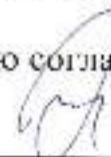
### **Заключение**

Считаю, что докторская диссертация Соколовой Александры Борисовны на тему «Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами при

поступлении соединений плутония в организм человека», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и по критериям актуальности, научной новизны, обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям пп. 9–11 и п.14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Соколова Александра Борисовна заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.1 – Радиобиология.

Официальный оппонент,  
 Жуковский Михаил Владимирович, доктор  
 технических наук, специальность 05.26.02 – Безопасность  
 в чрезвычайных ситуациях (ядерный топливно-  
 энергетический комплекс), профессор,  
 главный научный сотрудник радиационной  
 лаборатории ФГБУН Институт промышленной экологии  
 УрО РАН,  
 620990, Россия, Екатеринбург, ул. Ковалевской, 20  
 Телефон: +7 9122418308, e-mail: michael@ceko.uran.ru

Даю согласие на обработку персональных данных

 Жуковский М. В.

« 15 » мая 2023 г.

Подпись М. В. Жуковского заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН Институт промышленной  
 экологии УрО РАН, кандидат биологических наук

 Ольга Александровна Синявская

