DOI: 10.12737/article\_5ac61ede369432.74296396

# С.В. Осовец, Т.В. Азизова, Е.С. Григорьева

### ОЦЕНКА РИСКА И ДОЗОВЫХ ПОРОГОВ ПРИ ПЛУТОНИЕВОМ ПНЕВМОСКЛЕРОЗЕ

Южно-Уральский институт биофизики, Озерск, Челябинская обл. E-mail: clinic@subi.su

С.В. Осовец – в.н.с., к.т.н.; Т.В. Азизова – зам. директора, зав. отделом, к.м.н., член МКРЗ; Е.С. Григорьева – н.с.

### Реферат

<u>Цель</u>: Оценка кривых риска развития плутониевого пневмосклероза (ППС), дозовых порогов и их неопределенностей у работников ПО «Маяк» на основании разработанных методов математического моделирования.

<u>Материал и методы</u>: Моделирование риска развития ППС и расчеты пороговых величин с их неопределенностями выполнены с использованием оценок индивидуальных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких инкорпорированным плутонием-239 от двух дозиметрических систем работников ПО «Маяк» – ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013. Для исследования идентифицированы 4 группы работников: с «чистым» ППС (107 чел.), со «смешанным» ППС (46 чел.), объединенная группа с ППС (153 чел.), группа сравнения (188 чел.). Для оценки кривых риска использована модель дозового распределения Вейбулла. Параметры дозовых распределений вычислялись методом наименьших квадратов. Дозовые пороги оценены с помощью двух методов – квантильных порогов и на основе функций дозовых распределений для каждой группы с ППС и группы сравнения. Стандартные неопределенности пороговых величин рассчитывали двумя методами – методом Монте-Карло и методом переноса ошибок.

<u>Результаты</u>: Получены кривые риска, рассчитанные по модели Вейбулла для трех групп с ППС. Результаты модельных расчетов были статистически значимы ( $R^2 = 0.96 \sim 0.99$ ). Величина медианной поглощенной в легких дозы  $\alpha$ -облучения  $D_{50}$  в модели Вейбулла значительно варьировала в зависимости от используемой дозиметрической системы. Например, для группы работников с «чистым» ППС  $D_{50} = 0.79$  Гр при использовании ДСРМ-2008 и  $D_{50} = 2.05$  Гр при использовании ДСРМ-2013, т.е. значение  $D_{50}$  различалось более чем в два раза. Величина дозового порога развития ППС, рассчитанная с использование ДСРМ-2013, составила  $D_0 = 0.63$  Гр для легких,  $D_0 = 1.0$  Гр – для альвеолярно-интерстиционального отдела легких. Средняя относительная неопределенность этих порогов составила U % = 23 %. Квантильные дозовые пороги были на порядок меньше указанных величин, а их стандартная неопределенность, наоборот, выше 23 %.

<u>Выводы</u>: Впервые оценены дозовые пороги и их неопределенности для формирования ППС при внутреннем альфа-облучении. Полученные результаты представляют интерес как в научном, так и практическом плане в области радиационной безопасности и медицины.

**Ключевые слова:** плутониевый пневмосклероз, риск, дозовые пороги, распределение Вейбулла, стандартная неопределенность, ПО «Маяк»

Поступила: 24.01.2018. Принята к публикации: 12.02.2018

### Введение

Плутониевый пневмосклероз (ППС) относится к детерминированным (тканевым) эффектам облучения [1, 2]. Детерминированные эффекты характеризуются клинически выявляемыми поражениями органов и тканей, имеют дозовые пороги, причем тяжесть поражения возрастает с увеличением дозы [3, 4]. Как было показано ранее, ППС развивается при внутреннем альфа-облучении легких от инкорпорированного плутония. Известно, что основным путем поступления альфа-активных аэрозолей плутония в организм человека в процессе профессионально-производственной деятельности являются органы дыхания. При этом величина задержки аэрозолей плутония в организме варьирует и составляет 5~70 %, что обусловлено, в первую очередь, растворимостью и дисперсностью аэрозольных частиц [5-6].

Несмотря на то, что патогенез ППС к настоящему времени подробно изучен [7–14], в последние годы появились новые публикации, в которых показано, что ППС является особым видом пневмофиброза [15, 16]. С количественной точки зрения кумулятивную функцию дозового распределения (кривую риска) у работников ПО «Маяк» с установленным диагнозом ППС впервые описал В.Ф. Хохряков с соавторами [17]. На основе модели логнормального дозового распределения с использованием метода пробитов была получена оценка  $ED_{50}$ = 4 Гр и было показано, что увеличение накопленной частоты ППС наблюдалось с дозы облучения ~ 0,3–0,4 Гр. В зарубежной литературе имеются отдельные публикации, касающиеся эффектов внутреннего облучения от инкорпорированного плутония у человека, в которых представлена 1 %-ая квантильная оценка дозового порога, равная ~0,1–0,2 Гр. Однако, в целом, следует отметить, что данные о риске и дозовых порогах формирования ППС у человека крайне ограничены.

Поэтому целью настоящего исследования являлась оценка риска и дозовых порогов с неопределенностями для развития плутониевого пневмосклероза у работников, подвергшихся профессиональному внутреннему облучению.

#### Материал и методы

Математическое моделирование риска развития ППС и последующие расчеты пороговых величин и их неопределенностей были проведены с использованием оценок индивидуальных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения в легких от инкорпорированного плутония-239, полученных из двух дозиметрических систем работников ПО «Маяк» – ДСРМ-2008 [18] и ДСРМ-2013 [19], а также медицинских и других данных, полученных из медико-дозиметрической базы данных «Клиника» [20].

Отличие ДСРМ-2013 от ДСРМ-2008 заключалось в следующем: во-первых, при построении новой дозиметрической модели за счет уменьшения величины (параметра) абсорбции <sup>239</sup>Ри из легких в кровь поглощенные дозы были систематически увеличены по сравнению с дозами из предыдущей дозиметрической Таблица 1

Суммарные поглощенные дозы внутреннего альфа-облучения на дату установления диагноза ППС (основная группа) и конец периода наблюдения (группа сравнения)

Π	Основна	я группа	Группа сравнения		
дозовые характеристики	ДСРМ-2008	ДСРМ-2013	ДСРМ-2008	ДСРМ-2013	
Средняя поглощенная доза в легких,	$1,59 \pm 2,71$	2,63 ± 2,75	0,42 ± 0,89	$0,57 \pm 1,05$	
медиана, (min-max), Гр	Me = 0,63	Me = 1,66	Me = 0,11	Me = 0,18	
	(0,03-17,94)	(0,09–17,97)	(0,00-5,44)	(0,0-6,62)	
Средняя поглощенная доза в АИ отде-	_	5,23 ± 6,33	-	$1,11 \pm 2,25$	
ле легких, медиана, (min-max), Гр		Me = 3,01		Me = 0,29	
		(0,11-44,55)		(0,01-15,34)	

системы; во-вторых, для каждого работника были рассчитаны индивидуальные распределения поглощенных доз внутреннего альфа-облучения в легких и в альвеолярно-интерстициальном (АИ) отделе легких. В настоящем исследовании были использованы индивидуальные «средние» (по рассчитанным распределениям) поглощенные дозы внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония.

Для оценки риска и дозовых порогов развития ППС были идентифицированы две группы: основная группа, включающая 188 работников с ППС, и группа сравнения, в которую были подобраны 188 работников, работавших в контакте с плутонием, но у которых не был диагностирован ППС. Подбор в группу сравнения был выполнен случайным образом по следующим характеристикам: пол; год рождения (±2 года); год начала работы на основном заводе (±2 года); завод (плутониевый или радиохимический); окончание периода наблюдения (не позднее даты установления диагноза ППС у соответствующего случая).

В табл. 1 представлены суммарные поглощенные дозы внутреннего альфа-облучения на дату установления диагноза ППС (основная группа) и конец периода наблюдения (группа сравнения).

Для настоящего исследования были использованы индивидуальные оценки доз внешнего гамма-облучения дозиметрической системы ДСРМ-2008. Средняя поглощенная в легких доза внешнего гамма-излучения на дату установления диагноза ППС в основной группе составила 1,07 ± 0,79 Гр (медиана = 0,93 Гр, min = 0,03 Гр, max = 4,92 Гр), а в группе сравнения на конец периода наблюдения – 1,23 ± 0,85 Гр (медиана = 1,20 Гр, min = 0,01 Гр, max = 3,99 Гр).

Соотношения по полу между группами были одинаковыми 117/71 из 188 человек; средний возраст на дату установления диагноза статистически значимо не различался между группами и составил 41,7 ± 7,8 лет.

Следует отметить, что для расчета риска ППС и дозовых порогов в анализ были включены данные для 153 работников из 188 с индивидуальными измеренными дозами внутреннего альфа-облучения. Помимо этого, основная группа, состоящая из 153 работников с ППС, была разделена на две подгруппы: работники с «чистым» ППС (107 чел.) и работники со «смешанным» ППС (46 чел.). Как было показано ранее [7, 16], пневмосклероз «смешанной» этиологии диагностировали у работников, у которых наряду с основным фактором внутреннего альфа-облучения имели место дополнительные факторы, – такие как производственная пыль, содержащая фиброгенные аэрозоли, наличие хронического бронхита различной этиологии, пневмонии и других заболеваний легких и бронхов в анамнезе.

Таким образом, в исследование были включены 4 группы: работники с «чистым» ППС (107 чел.), работники со «смешанным» ППС (46 чел.), работники с ППС (153 чел.), группа сравнения (188 чел.).

Для оценки риска развития ППС была использована двухпараметрическая функция распределения Вейбулла следующего вида [21]:

$$R = 1 - \exp(-\ln 2(D/D_{50})^V), \tag{1}$$

где R – риск (вероятность) радиационного поражения (эквивалентная форма обозначения риска – функция распределения F(D)); D – доза внешнего облучения; V – параметр формы распределения;  $D_{50}$  – медианная доза (обобщенное выражение), которое представляет медианную летальную дозу ( $LD_{50}$ ), если изучаются летальные эффекты, и медианную эффективную дозу ( $ED_{50}$ ), если рассматриваются нелетальные детерминированные эффекты.

Известно, что параметры дозового распределения  $D_{50}$  и V можно вычислить, по крайней мере, тремя методами: методом максимального правдоподобия (ММП), методом моментов (ММ) и методом наименьших квадратов [22].

Оценка параметров  $D_{50}$  и V дозового распределения методом наименьших квадратов (МНК) возможна с помощью минимизации по параметрам следующего функционала:

$$S^{2} = \sum_{i=1}^{n} \left[ F(D_{i}) - 1 + \exp\left[ -\ln 2 \left( \frac{D_{i}}{D_{50}} \right)^{V} \right] \right]^{2} \Rightarrow \min, \qquad (2)$$

где  $F(D_i)$  – значения эмпирической кумулятивной функции распределения в точках  $D_i$  (i = 1, 2, ..., n); n – объем выборки.

Это задача нелинейного регрессионного анализа легко реализуется с помощью стандартных математических или статистических пакетов. В настоящем исследовании для первоначальной оценки параметров  $D_{50}$  и V распределения Вейбулла использован метод ММП и ММ, а для уточнения полученных оценок – МНК [22, 23].

Как было указано выше, целью настоящего исследования являлась оценка дозовых порогов и их неопределенностей. Ниже дано краткое описание методов таких расчетов.

Задача оценки дозовых порогов для детерминированных эффектов является сложной и неоднозначной. Если в нашем распоряжении имеется распределение по дозам только для основной группы (в настоящем исследовании это группа работников с диагнозом ППС), а соответствующая группа сравнения (внутренний контроль) отсутствует, то по имеющейся плотности или функции распределения оценивается так называемый квантильный дозовый порог. При кратковременном остром облучении в качестве дозового порога обычно используют квантили 1 % или 5 %, но для описания некоторых эффектов или при изменении ритма облучения величина порога может быть значительно больше 5 % [21].

С другой стороны, при наличии дозового распределения для основной группы и группы сравнения на основе модели Вейбулла можно оценить, как это будет показано далее, реальные, а не только квантильные дозовые пороги. В этом случае можно использовать два способа оценки дозового порога – с помощью плотности распределения и с помощью функции распределения по дозе [24].

Таким образом, методы оценки и вычисления дозовых порогов для детерминированных эффектов, и, в частности, для ППС, можно условно разделить на три группы: метод оценки порогов на основе плотности распределения по дозе; метод оценки порогов на основе функции распределения по дозе; метод оценки квантильных (регламентированных) дозовых порогов.

В наших предыдущих публикациях [23, 24] на примере вычисления дозовых порогов развития острой и хронической лучевой болезни (ХЛБ) было показано, что из трех вышеперечисленных методов наиболее надежным и устойчивым является метод оценки порогов на основе функций дозовых распределений для основной группы и группы сравнения. Оценка пороговой величины с использованием этого метода сводится к решению следующего нелинейного уравнения:

$$e^{-\ln 2 \left(\frac{D}{D^{(2)}_{50}}\right)^{V^{(2)}}} + e^{-\ln 2 \left(\frac{D}{D^{(1)}_{50}}\right)^{V^{(1)}}} - 1 = 0 \quad , \tag{3}$$

Решая нелинейное уравнение итерационным методом Ньютона–Рафсона [24] относительно аргумента D, можно оценить значение параметра  $D_0$  – порогового значения дозы. Отметим, что в уравнении (3) верхние индексы <sup>(1)</sup> и <sup>(2)</sup> относятся соответственно к группе сравнения и основной группе.

Если в наличии имеется распределение по дозам только для основной группы (в настоящем исследовании для группы работников с ППС), а соответствующая группа сравнения (внутренний контроль) отсутствует, то по имеющейся плотности распределения или функции распределения по дозам можно вычислить регламентируемый квантильный дозовый порог. К примеру, 5 %-ый квантильный дозовый порог ( $D_{5\,\%}$ ) можно вычислить при известных значениях параметров Вейбулловского распределения  $D_{50}$  и V, преобразовав формулу (3) следующим образом:

$$D_{5\%} = D_{50} \left( -\frac{\ln(1-R)}{\ln 2} \right)^{\frac{1}{V}},$$
(4)

При этом величина риска R в правой части формулы (4) принимается равной 0,05. Аналогично при R = 0,01 можно вычислить и величину 1 %-го квантильного дозового порога ( $D_{1\%}$ ).

В настоящем исследовании были оценены регламентируемые 1 % и 5 %-ые квантильные дозовые пороги ППС с помощью формулы (4), а также вычислены практические дозовые пороги по формуле (3).

Заключительным этапом в оценке пороговых величин являлся расчет их неопределенности. В качестве меры неопределенности пороговой величины наиболее часто используют так называемую относительную стандартную неопределенность – U(%).

$$U(\%) = \frac{\sigma_X}{X} 100\%,$$
 (5)

где X – пороговая величина,  $\sigma_x$  – стандартное отклонение (SD) пороговой величины.

Расчеты неопределенностей пороговых величин можно провести двумя методами – методом переноса ошибок [26] и методом Монте-Карло [27]. Ранее, на примере оценки дозовых порогов развития ХЛБ, была показана идентичность оценок дозовых порогов, получаемых этими методами [28].

### Результаты и обсуждение

Математическое моделирование риска развития ППС и расчеты дозовых порогов и их неопределенностей проведены с использованием оценок доз внутреннего альфа-облучения от двух дозиметрических систем ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013 для четырех изучаемых групп.

Количественное описание кривых риска во всех изучаемых группах, полученное на основе модели Вейбулла и двух дозиметрических систем, представлено в табл. 2.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что во всех исследуемых группах кривые риска, построенные на основе модели Вейбулла, были статистически значимы как по своим параметрам  $D_{50}$  и V (p < 0,05), так и в целом для модели (коэффициент детерминации  $R^2$  варьировал в пределах от 0,96 до 0,99) при использовании обеих дозиметрических систем. Высокое качество аппроксимации исходных данных с помощью модели Вейбулла подтверждает сумма квадратов отклонений расчетных данных от исходных данных  $S^2$  (последний столбец в табл. 2), которая варьирует в пределах от 0,084 до 0,298.

Следует отметить, однако, что величина  $D_{50}$  значительно варьировала в зависимости от используемой дозиметрической системы. К примеру, для группы работников с «чистым» ППС величина  $D_{50}$  была равной 0,798 Гр при использовании ДСРМ-2008 и 2,045 Гр при использовании индивидуальных «средних» поглощенных в легких доз внутреннего альфа-облучения при использовании ДСРМ-2013, т.е. величины различались более чем в два раза. При использовании индивидуальных (ДСРМ-2013) отличие становится еще бо́льшим ( $D_{50} = 3,766$  Гр). Таким образом, существенное влияние на оценку главного

### Таблица 2

Количественные ха	рактеристики к	ривых риска	пля различных	изучаемых групп
Ito/In feetbellinble Au	puntepherminnin	phillin phenu	HIM PROMI INDIA	noy incombine i pymin

Группа	Параметры модели				Коэффициент	Сумма квалратов	
	D <sub>50</sub> , Гр	$\Delta D_{50}$ , Гр	V	$\Delta V$	детерминации, R <sup>2</sup>	отклонений, S <sup>2</sup>	
На основе индивидуальных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких (ДСРМ-2008)							
Работники с «чистым» ППС	0,798	0,015	0,859	0,021	0,978	0,193	
Работники со «смешанным» ППС	0,442	0,016	0,934	0,048	0,957	0,164	
Работники с ППС	0,708	0,010	0,876	0,017	0,980	0,251	
Группа сравнения	0,053	0,001	0,666	0,009	0,988	0,192	
На основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких (ДСРМ-2013)							
Работники с «чистым» ППС	2,045	0,021	1,070	0,018	0,990	0,086	
Работники со «смешанным» ППС	1,291	0,023	1,385	0,049	0,978	0,084	
Работники с ППС	1,764	0,016	1,138	0,017	0,988	0,151	
Группа сравнения	0,201	0,003	0,754	0,012	0,984	0,246	
На основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения АИ отдела легких (ДСРМ-2013)							
Работники с «чистым» ППС	3,766	0,055	0,970	0,020	0,970	0,142	
Работники со «смешанным» ППС	2,302	0,055	1,127	0,044	0,974	0,101	
Работники с ППС	3,234	0,035	1,014	0,017	0,985	0,181	
Группа сравнения	0,311	0,005	0,723	0,013	0,980	0,298	



Рис. 1. Кривые риска и дозовый порог для развития «чистого» ППС, рассчитанные на основе поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких по ДСРМ-2008

параметра функции дозового распределения (кривой риска)  $D_{50}$  оказывала дозиметрическая система.

Как указано выше, дозовые пороги для развития ППС оценивались двумя методами: с помощью функций дозовых распределений для основной группы и группы сравнения (ГС) и методом квантильных дозовых порогов. Типичные кривые риска с оценкой пороговых величин при использовании ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013 представлены на рис. 1 и 2.

Из данных, представленных в рис. 1 и 2, видно, что дозовые пороги  $(D_0)$  оценивались методом функций дозовых распределений (кривых риска). При этом для ГС строилась дополняющая функция распределения  $F^{*(1)} = 1 - F^{(1)}(D)$ , которая обозначена на графиках как ГС\*, а затем  $D_0$  определяли как корень уравнения:

$$F^{(2)}(D) + F^{(1)}(D) - 1 = 0.$$
 (6)

аналогично уравнению (3). Сравнение показывает, что оценка дозовых порогов формирования ППС при использовании ДСРМ-2013 ( $D_0 = 0.65$  Гр) приблизительно в три раза



Рис. 2. Кривые риска и дозовый порог для развития «чистого» ППС, рассчитанные на основе поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких по ДСРМ-2013

больше дозового порога при использовании ДСРМ-2008 ( $D_0 = 0,20$  Гр).

Завершающим этапом исследования являлся расчет стандартной неопределенности дозовых порогов (U %). Расчет неопределенности дозовых порогов  $D_0$  производился методом переноса ошибок, а неопределенности квантильных дозовых порогов  $D_{1\%}$  и  $D_{5\%}$  – методом Монте-Карло. На рис. 3 и 4 представлены значения стандартных неопределенностей U % в зависимости от величины квантилей дозовых распределений основной группы (для ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013).

Установлено, что стандартные неопределенности квантильных дозовых порогов (1 % и 5 %) для развития «чистого» ППС при использовании ДСРМ-2013 существенно ниже по сравнению с ДСРМ-2008. Результаты расчетов дозовых порогов и их стандартных неопределенностей представлены в табл. 3.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что:

 Дозовый порог для развития «чистого» ППС был выше при сравнении с дозовым порогом развития «смешанного» ППС, независимо от того, какая до-



Рис. 3. Стандартная неопределенность квантильных дозовых порогов при использовании ДСРМ-2008 (работники с «чистым» ППС)



Рис. 4. Стандартная неопределенность квантильных дозовых порогов при использовании ДСРМ-2013 (работники с «чистым» ППС)



Дозовые пороги развития ППС и их стандартные неопределенности

Группа	Дозовые пороги $D$ и стандартные неопределенности $U$						
	<i>D</i> <sub>0</sub> , Гр	<i>U</i> , %	D <sub>5 %</sub> , Гр	<i>U</i> , %	D <sub>1 %</sub> , Гр	<i>U</i> , %	
На основе индивидуальных поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких (ДСРМ-2008)							
Работники с «чистым» ППС	0,201	27,1	0,038	68,6	0,006	108,7	
Работники со «смешанным» ППС	0,159	22,1	0,027	94,2	0,005	149,8	
Работники с ППС	0,193	25,7	0,036	64,8	0,005	103,0	
На основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких (ДСРМ-2013)							
Работники с «чистым» ППС	0,654	20,8	0,179	45,5	0,039	72,7	
Работники со «смешанным» ППС	0,591	18,9	0,197	63,6	0,061	102,2	
Работники с ППС	0,631	20,1	0,181	48,6	0,043	77,8	
На основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения АИ отдела легких (ДСРМ-2013)							
Работники с «чистым» ППС	1,067	29,4	0,257	56,2	0,048	89,4	
Работники со «смешанным» ППС	0,921	28,6	0,229	70,7	0,054	113,1	
Работники с ППС	1,023	23,6	0,248	54,8	0,051	87,4	

**Примечание**:  $D_0$  – дозовый порог, определенный методом функций дозовых распределений;  $D_{5\%}$  и  $D_{1\%}$  – 5 %-ый и 1 %-ый квантильные дозовые пороги

зиметрическая система используется в расчетах; систематическое уменьшение дозовых порогов в группе работников со «смешанным» ППС по сравнению с группой работников с «чистым» ППС обусловлено, вероятнее всего, наличием сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы.

Относительная стандартная неопределенность, в среднем, составила устойчивую величину U = 23,1 % (U<sub>min</sub> = 18,9 %, U<sub>max</sub> = 29,4 %) для всех изучаемых групп, несмотря на разницу пороговых величин D<sub>0</sub>.

Анализ также показал, что 5 %-ые квантильные дозовые пороги в 5–10 раз, а 1 %-ые квантильные дозовые пороги в 20–40 раз меньше дозовых порогов, определенных методом функций дозовых распределений. Эти различия связаны с тем, что вычисленные данным методом дозовые пороги, в среднем, соответствуют 20 %-му квантильному уровню полученных кривых риска. Следует также обратить внимание на тот факт, что относительная стандартная неопределенность квантильных дозовых порогов была значительно выше неопределенности  $D_0$  (U = 23,2 %). В среднем неопределенность 5 %-ых квантильных дозовых порогов составила U= 60 %, а неопределенность 1 % квантильных дозовых порогов была еще выше (U=95 %). Результаты расчетов стандартной неопределенности дозовых порогов, представленные в табл. 3, имеют закономерный характер и полностью согласуются с имеющимися оценками дисперсии квантилей распределений в теоретической статистике [29, 30].

В результате экспериментальных исследований на животных (ингаляционное поступление соединений плутония различного класса транспортабельности) было установлено, что при облучении крыс в суммарной поглощенной дозе облучения легких 1–2 Гр увеличивалась частота ППС, причем частота возрастала с увеличением дозы облучения [31–33]. Подобные результаты были получены и в экспериментальных исследованиях биологических эффектов альфа-облучения от инкорпорированных оксидов плутония в легких собак [34, 35].

Вероятнее всего, дальнейшее улучшение дозиметрических систем и уточнение оценок доз внутреннего альфа-облучения будет связано с учетом неравномерности распределения <sup>239</sup>Ри в различных отделах легких, а также дисперсности и растворимости производственных  $\alpha$ -активных аэрозолей [36, 37]. На основе данных медико-дозиметрической базы данных «Клиника» и дозиметрических систем работников ПО «Маяк» ДСРМ-2008 и ДСРМ-2013 получены уточненные кривые риска развития ППС и оценены дозовые пороги с их стандартными неопределенностями. Полученные оценки квантильных дозовых порогов с учетом их значительной неопределенности согласуются с имеющимися литературными данными. В настоящем исследовании впервые методом функций дозовых распределений получены оценки практических дозовых порогов:  $D_0 = 0,63$  Гр на основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких от инкорпорированного плутония и  $D_0 = 1,0$  Гр на основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения АИ отдела легких от инкорпорированного плутония согласно ДСРМ-2013. Помимо этого, оценки, полученные на основе индивидуальных «средних» поглощенных доз внутреннего альфа-облучения легких и АИ отдела  $(D_{50} = 2,0$  Гр и  $D_{50} = 3,8$  Гр соответственно), хорошо согласуются между собой и с литературными данными [17, 31-33]. С другой стороны, необходимо отметить, что оценки D<sub>50</sub> для кривых риска и дозовых порогов, рассчитанных на основе дозиметрической системы ДСРМ-2008, были в 2-3 раза меньше по сравнению с соответствующими оценками, полученными при использовании новой дозиметрической системы ДСРМ-2013. Причины этих различий выявляются при сравнительном анализе этих дозиметрических систем [18, 19]. Следует подчеркнуть, что оценки пороговых величин, полученные методом функций дозовых распределений, имеют значительно меньшую стандартную неопределенность по сравнению с неопределенностью дозовых порогов, оцениваемых квантильным методом. Необходимо также отметить, что квантильные дозовые пороги, несмотря на их значительную вариабельность, являются полезными характеристиками тканевых (детерминированных) эффектов облучения с точки зрения обеспечения радиационной безопасности [4].

## Заключение

Таким образом, в результате исследования были получены оценки дозовых порогов для развития ППС при внутреннем альфа-облучении от инкорпорированного плутония – 0,6 Гр в легких или 1,0 Гр в альвеолярно-интерстициальном отделе легких.

Относительная стандартная неопределенность, в среднем, составила устойчивую величину U = 23,1 %.

Авторы выражают благодарность главному научному сотруднику лаборатории внутренней дозиметрии, доктору биологических наук, профессору В.Ф. Хохрякову за полезные замечания и консультации.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Радиационные поражения человека.– М.: Изд. АТ. 2001. Т. 2. 432 с.
- 2. От радиобиологического эксперимента к человеку. Под ред. Ю.И. Москалева.– М.: Атомиздат. 1976. 280 с.

- Калистратова В.С., Булдаков Л.А., Нисимов П.Г. Проблема порога при действии ионизирующего излучения на организм животных и человека.– М.: ФМБЦ им. Бурназяна ФМБА России. 2010. 214 с.
- Отчет МКРЗ по тканевым реакциям, ранним и отдаленным эффектам в нормальных тканях и органах пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты // [Ф.А. Стюарт и др.; ред. А.В. Аклеев, М.Ф. Киселев; пер. с англ. Е.М. Жидкова, Н.С. Котова]. Челябинск: Книга. 2012.384с. (Труды МКРЗ; публикация 118).
- 5. Плутоний. Радиационная безопасность. Под ред. Акад. РАМН Л.А. Ильина.– М.: Изд. АТ. 2005. 416 с.
- Булдаков Л.А., Любчанский Э.Р., Москалев Ю.И., Нифатов А.П. Проблемы токсикологии плутония. – Атомиздат. 1969. 268 с.
- 7. Волкова Л.Г. Пневмосклероз как исход лучевой болезни, вызванной длительной интоксикацией плутония-239 // Бюл. радиац. медицины 1961. № 1а. С. 71–74.
- Мишачев А.А. К вопросу о профессиональном пневмосклерозе у работников предприятия по переработке плутония-239// Бюл. радиац. медицины. 1962. № 4a. С. 97–100.
- Кирюшкин В.И., Кисловская И.Л. К вопросу бронхиальной проходимости у больных плутониевым пневмосклерозом// Бюл. радиац. медицины. 1963. № 1а. С.71–74.
- 10. Байсоголов Г.Д. Некоторые вопросы патогенеза клинического синдрома, развивающего у лиц, контактирующих с соединениями плутония-239// Бюл. радиац. медицины. 1969. № 1. С. 10–17.
- Кисловская И.Л., Мигунова Н.И. Течение пневмосклероза смешанной этиологии у работников плутониевого производства // Бюл. радиац. медицины. 1976. № 2. С. 30–35.
- 12. Никитин В.П., Кирюшкин В.И. К вопросу о рентгенодиагностике плутониевого пневмосклероза// Бюл. радиац. медицины. 1965. № 2. С. 125–132.
- Северин С.Ф., Бойков М.П. Вентиляционные нарушения у больных плутониевым пневмосклерозом// Бюл. радиац. медицины. 1968. № 2. С. 54–60.
- 14. Окладникова Н.Д., Кудрявцева Т.И., Беляева З.Д. Плутониевый пневмосклероз, итоги многолетнего медицинского наблюдения // Вопросы радиац. безопасности. 2000. № 1. С. 42–49.
- 15. Садовский А.С., Товмаш А.В. Плутониевый пневмофиброз глазами химика. История и причины профзаболевания. Часть 1. Электронный научный журнал «Исследовано в России». 2007. Т. 10. С. 1735–1743.
- 16. Сычугов Г.В., Казачков Е.Л. и соавт. Иммуноморфологические особенности пневмофиброза у работников плутониевого производства // Уральский мед. журнал. 2016. Т. 136. № 3. С. 33–39.
- 17. Хохряков В.Ф., Меньших З.С., Мигунова Н.И. О вероятности возникновения пневмосклероза и рака легкого у персонала, подвергавшегося ингаляции аэрозолей плутония (краткое сообщение) // Вопросы радиац. безопасности. 1996. № 2. С. 51–55.
- 18. Khokhryakov V.V., Khokhryakov V.F., Suslova K.G. et al. Mayak worker dosimetry system 2008 (MWDS-2008): results of plutonium activity in urine // Health Phys. 2013. Vol. 104. № 4. P. 366– 378.
- Vostrotin V.V., Birchall A., Zhdanov A. et al. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013): internal dosimetry results // Radiation Protection Dosimetry. 2017 (in press).
- 20. Азизова Т.В., Тепляков И.И., Григорьева Е.С. и соавт. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 5. С. 26–35.
- 21. Risk from Deterministic Effects of Ionizing Radiation. // National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot, Oxon OX11 ORQ. 1996. Vol. 7. № 3. P. 1–31.
- 22. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Основы моделирования и первичная обработка данных. М.: Финансы и статистика. 1983. 312 с.

Radiation Epidemiology

23.Osovets S.V., Azizova T.V., Day R.D. et al. Direct and indirect tasks on assessment of dose and time distributions and thresholds of a cute radiation exposure // Health Phys. 2012. Vol. 102. № 2. P. 182–195.

- 24. Осовец С.В., Азизова Т.В., Гергенрейдер С.Н. Методы оценки и дозовых порогов для детерминированных эффектов // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2009. Т. 54. № 2. С. 25–31.
- 25. Бахвалов Н.С., Жидков Н.П., Кобельков Г.М. Численные методы. М.: Физматлит. 2001. 331с.
- 26. Новицкий П.В., Зограф И.А. Оценка погрешностей результатов измерений. – Л.: Энергоатомиздат. 1991. 630 с.
- Бусленко Н.П., Голенко Л.И., Соболь И.М. и соавт. Метод статистических испытаний (метод Монте-Карло). – М.: Физматлит. 1962. 331с.
- 28. Осовец С.В., Азизова Т.В., Гергенрейдер С.Н. Методы оценки неопределенности дозовых порогов для детерминированных эффектов // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 3. С. 11–16.
- 29. Джонсон Н.Л., Коц С., Балакришнан Н. Одномерные непрерывные распределения (справочник, часть 1).– М.: Бином. Лаборатория знаний. 2010. 703 с.
- 30.Лагутин М.Б. Наглядная математическая статистика.– М.: Бином. Лаборатория знаний. 2009. 472 с.
- Аристов В.П. Субмикроскопические изменения аэрогематического барьера крыс после ингаляции некоторых соедине-

ний плутония -239. Дис. канд. мед. наук. – М.: ИБФ МЗ СССР. 1974. 248 с.

- 32.Кошурникова Н.А. Отдаленные последствия вдыхания плутония-239 у человека и животных. Дис. док. мед. наук. – М.: ИБФ МЗ СССР. 1978. 435 с.
- 33.Кошурникова Н.А., Аристов В.П., Лемберг В.К. и соавт. К вопросу о патогенезе плутониевого пневмосклероза // Архив патол. 1973. Т. 35. № 4.С. 48–54.
- 34. Wilson D.A., Diel J.H., Hoel D.G. Lung fibrosis and lung cancer incidence in beagle dogs that inhaled <sup>238</sup>PuO<sub>2</sub>or <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>// Health Phys. 2009. Vol. 96. № 4. P. 493–503.
- 35.Park J.F., Watson C.R., Buschbom R.L. et al. Biological effects of inhaled <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>in beagles // Radiat. Res. 2012. Vol. 178. № 5. P. 447–467.
- 36.Романов С.А. Микрораспределение плутония в легких как основа коррекции дозиметрических моделей. Дис. канд. мед. наук. – Озерск: Южно-Уральск. инст-т биофиз. 2003. 113 с.
- 37.Осовец С.В., Аладова Е.Е., Хохряков В.Ф. Сравнительный статистический анализ распределений по размерам производственных α-активных аэрозолей // Вопросы радиац. безопасности. 2016. № 3. С. 67–77.

Для цитирования: Осовец С.В., Азизова Т.В., Григорьева Е.С. Оценка риска и дозовых порогов при плутониевом пневмосклерозе // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2018. Т. 63. № 2. С. 33–40.

DOI: 10.12737/article\_5ac61ede369432.74296396

DOI 10.12737/article\_5ac61ede369432.74296396

Medical Radiology and Radiation Safety. 2018. Vol. 63. № 2. P. 33-40

Risk Assessment and Dose Thresholds at the Plutonium Pnevmosclerosis

# S.V. Osovets, T.V. Azizova, E.S. Grigoryeva

Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia. E-mail: clinic@subi.su

S.V. Osovets – Senior Researcher, PhD Tech., T.V. Azizova – Deputy Director, Head of Dep., PhD Med., ICRP Committee Member; E.S. Grigoryeva – Researcher

### Abstract

<u>Purpose</u>: To assess risks curves, dose thresholds, and their uncertainties for plutonium-induced pneumosclerosis (PPS) among Mayak PA workers based on developed methods of mathematical modeling.

<u>Material and methods</u>: PPS risk modeling with further calculation of dose thresholds and their uncertainties was performed using a comparative analysis of estimates of individual absorbed lung doses from incorporated plutonium-239 provided by two Mayak Worker Dosimetry Systems: MWDS-2008 and MWDS-2013. To carry out the calculations, four groups of workers were formed: workers with PPS induced only by plutonium (pure PPS; n = 107); workers with PPS induced by both plutonium and other factors (mixed PPS; n = 46); workers with undefined PPS (n = 153); control workers (comparison group; n = 188). Weibull's dose distribution model was applied to assess risk curves. Dose distribution parameters were calculated using the least square technique. Dose thresholds were estimated using two basic methods: quantile threshold method and estimation based on dose distribution functions for each group with PPs and the comparison group. Common uncertainties were calculated using two methods: Monte-Carlo method and error propagation.

<u>Results</u>: Risk curves were plotted based on Weibull's models for three groups of workers diagnosed with PPS. Modeling results were statistically significant ( $R^2 = 0.96 - 0.99$ ) with both dosimetry systems used (MWDS-2008 and MWDS-2013). Median absorbed lung alpha-dose ( $D_{50}$ ) estimated using Weibull's model varied significantly with the dosimetry system. E.g., in the group with pure PPS  $D_{50}= 0.79$  Gy when MWDS-2008 was used while the corresponding estimate was  $D_{50}= 2.05$  Gy when MWDS-2013 was used, demonstrating more than a two-fold difference between the estimates. Dose thresholds for PPS occurrence and their standard uncertainties were estimated. With MWDS-2013 used, the dose thresholds were  $D_0=0,63$  Gy for the lung and  $D_0=1.0$  Gy for alveolar-interstitial lung tissues, respectively. The mean relative uncertainty of these thresholds was U = 23 %. Quantile dose thresholds were an order of magnitude lower than those above and their standard uncertainty, on the contrary, was 23 % higher: the mean uncertainty of 5 % quantile was U = 60 % while the corresponding value for 1 % quantile was U = 95 %.

<u>Conclusions</u>: For the first time dose thresholds and their uncertainties for the formation of PPS with internal alpha irradiation were estimated. The reported results are of considerable interest both for scientific and practical application in radiation safety and medicine.

Key words: plutonium pneumosclerosis, risk, dose thresholds, Weibull distribution, standard uncertainty, Mayak PA

#### REFERENCES

- From Radiobiology Experiment to Humans. Moskalev Yu I (ed.). Moscow, Atomizdat. 1976. 280 p. (In Russ.).
- 1. Radiation Medicine. A guide for research physicians and health care organizers. Ilyin LA (ed.). Moscow, IzdAT. 2001. Vol. 2. 432 p. (In Russ.).
- 3. Kalistratova VS, Buldakov LA, Nisimov PG. A problem of a threshold for ionizing radiation affecting animal and human or-

ganisms. Moscow, A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency. 2010. 214 p. (In Russ.).

- 4. ICRP, 2012. ICRP Statement on Tissue Reactions. Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP Publication 118. Ann. ICRP. 2012;41(1/2).
- 5. Plutonium. Radiation Safety. Ilyin LA (ed.). Moscow, IzdAT. 2005. 416 p. (In Russ.).
- 6. Buldakov LA, Lyubchanskiy ER, Moskalev YuI, Nifatov AP. Problems of Plutonium Toxicology. Moscow, Atomizdat. 1969. 268 p. (In Russ.).
- 7. Volkova LG. Pneumosclerosis as an outcome of radiation sickness induced by protract edintoxication due to plutonium-239. Bulletin of Radiation Medicine.1961;1a:71-74. (In Russ.).
- Mishachev AA. Revisinganissueofoccupationalpneumosclerosisinworkersofplutonium-239 processing facilities. Bulletin of Radiation Medicine. 1962;4a:97-100. (In Russ.).
- Kiryushkin VI., Kislovskaya IL. Revising an issue of bronchial ventilation in putoniumpneumosclerosis patients. Bulletin of Radiation Medicine. 1963;1a:71-74. (In Russ.).
- 10. Baysogolov GD. Some questions of pathogenesis of clinical syndrome progressing by the persons contacting with compounds of <sup>239</sup>Pu. Bulletin of Radiation Medicine. 1969;1:10-17. (In Russ.).
- 11. Kislovskaya IL, Migunova NI. Progression of pneumosclerosis of combined aetiology in plutonium workers. Bulletin of Radiation Medicine. 1976;2:30-35. (In Russ.).
- 12. Nikitin VP, Kiryushkin VI. Revising an issue of X-ray diagnostic imaging of plutonium pneumosclerosis. Bulletin of Radiation Medicine. 1965;2:125-132. (In Russ.).
- Severin SF, Boykov MP. Obstructive airways in plutonium pneumosclerosis patients. Bulletin of Radiation Medicine. 1968;2:54-60. (In Russ.).
- 14. Okladnikova ND, Kudryavtseva TI, Belyaeva ZD. Plutonium Pneumosclerosis, Conclusions of the Continuous Medical Studies. Radiation Safety Issues. 2002;1:42-49. (In Russ.).
- 15. Sadovskiy AS, Tovmash AV. Plutoniumpneumophibrosisas viewed by a chemist (origin and causes of the occupational disease. Part 1. The electronic scientific journal «Investigated in Russia». 2007;10:1735-1743. (In Russ.).
- 16. Sychugov GV, Kazachkov EL, Azizova TV, et al. Immunomorphological characteristics of pulmonary adenocarcinoma at workers of plutonium manufacture. The Urals Medical Journal. 2016;136(3):33-39.(In Russ.).
- 17. Khokhryakov VF, Menshikh ZS, Migunova NI. On Probability of Origin of Pneumosclerosis and Lung Cancer of the Occupational Workers Exposed to Plutonium Aerosol Inhalation (Brief report). Radiation Safety Issues. 1996;2:51-55. (In Russ.).
- 18.Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, et al. Mayak worker dosimetry system 2008 (MWDS-2008): results of plutonium activity in urine. Health Phys. 2013;104(4):366-378.DOI: 10.1097/HP.0b013e31827dbf60.
- Vostrotin VV, Birchall A, Zhdanov A, et al. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013): internal dosimetry results. Radiation Protection Dosimetry. 2017;176(1-2):190-201.DOI: 10.1093/ rpd/ncw268.
- 20. Azizova TV, Teplyakov II, Grigorieva ES, et al. «Clinic» Medical Dosimetric Database for Mayak PA Personnel and Its Families.

Medical Radiology and Radiation Safety. 2009; 54(5):26-35. (In Russ.).

- 21.NRPB, 1996. Risk from Deterministic Effects of Ionizing Radiation. Documents of the NRPB. 1996;7(3).
- 22. Ayvazyan SA, Enyukov IS, Meshalkin LD. Applied Statistics: Basics of Modelling and Primary Data Processing. Moscow, Finance and Statistics. 1983. 312 p.(In Russ.).
- 23. Osovets SV, Azizova TV, Day RD, et al. Direct and indirect tasks on assessment of dose and time distributions and thresholds of acute radiation exposure. Health Phys. 2012;102(2):182-195.DOI: 10.1097/HP.0b013e31822f3c33.
- 24.Osovets SV, Azizova TV, Gergenreyder SN. Methods of Estimation of Dose Thresholds for Deterministic Effects. Medical Radiology and Radiation Safety. 2009;54(2):25-31. (In Russ.).
- 25. Bakhvalov NS, Zhidkov NP, Kobelkov GM. Numerical methods. Moscow, Fizmatlit. 2001. 331 p. (In Russ.).
- Novitskiy PV, Zograf IA. Estimation of errors of measurement results. Leningrad, Energoatomizdat. 1991. 630 p. (In Russ.).
- 27.Buslenko NP, Golenko LI, Sobol IM, et al. Method of statistical tests (Monte Carlo method). Moscow, Fizmatlit. 1962. 331 p. (In Russ.).
- 28.Osovets SV, Azizova TV, Gergenreyder SN. Methods of Uncertainty Assessment for Deterministic Effects Dose Thresholds. Medical Radiology and Radiation Safety. 2010;55(3):11-16.(In Russ.).
- 29. Johnson NL, Kotz S, Balakrishnan N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1. Moscow, Binom. Knowledge lab. 2010. 703 p. (In Russ.).
- 30. Lagutin MB. Visual mathematical statistics. Moscow, Binom. Knowledge lab. 2009. 472 p. (In Russ.).
- 31. Aristov VP. Submicroscopic alterations of aero-hematic barrier in rats following plutonium-239 compound inhalation. Diss. PhD Med. Moscow. 1974. 248 p. (In Russ.).
- 32. Koshurnikova NA. Late effect s in humans and animals following plutonium-239 inhalation. Diss. Doctor. Med. Sci. Moscow. 1978. 435 p. (In Russ.).
- 33.Koshurnikova NA, Aristov VP, Lemberg VK, et al. Pathogenesis of plutonium pneumosclerosis. ArkhPatol. 1973;35(4):48-54. (In Russ.).
- 34. Wilson DA, Diel JH, Hoel DG. Lung fibrosis and lung cancer incidence in beagle dogs that inhaled  $^{238}PuO_2$  or  $^{239}PuO_2$ . Health Phys. 2009;96(4):493-503. DOI: 10.1097/01. HP.0000334556.38419.49.
- 35.Park JF, Watson CR, Buschbom RL, et al. Biological effects of inhaled <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub> in beagles. Radiat. Res. 2012;178(5):447-467. DOI: 10.1667/RR2504.1.
- 36. Romanov SA. Microdistribution of plutonium in the lungs as a basis for correction of dosimetric models. Diss. PhD Biol. Ozyorsk, Southern Ural Biophysics Institute.2003. 113 p. (In Russ.).
- 37. Osovets SV, Aladova EE, Khokhryakov VF. Comparative Statistical Analysis of Particle-Size Distribution of Production α-active Aerosols. Radiation Safety Issues. 2016;3:67-77. (In Russ.).

**For citation:** Osovets SV, Azizova TV, Grigoryeva ES. Risk Assessment and Dose Thresholds at the Plutonium Pnevmosclerosis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2018;63(2):33-40. (In Russ.). DOI: 10.12737/article\_5ac61ede369432.74296396