

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И
МАКРОСКОПИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЛЕГКИХ У КРЫС ПОСЛЕ
ИНТРАТРАХЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ И
КОРРЕКЦИИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ**

Свентицкая А.М., Иванов И.М., Венгерович Н.Г., Алхутова И.М., Алексеева И.И.,
Соловьева Т.С., Владимирова О.О.

*Государственный научно-исследовательский испытательный институт Министерства
обороны Российской Федерации*

195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4

телефон/факс: 8 (812) 527-39-57

e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Резюме. В статье приведены результаты оценки безопасности и переносимости радиопротекторов (нафтизин, индралин) и противоземетических препаратов (ондансетрон, палонсетрон) при интратрахеальном введении крысам в летальных (ЛД₁₆) и эффективных дозах на функции внешнего дыхания с морфологической макроскопической оценкой состояния легких. Показано, что нафтизин и индралин при введении в радиозащитных дозах способствуют развитию бронхоспастических нарушений, в то время как противорвотные препараты в максимальных суточных дозах не оказали выраженного влияния на дыхательную систему животных. Полученные результаты позволяют рекомендовать ондансетрон и палонсетрон для дальнейшего изучения переносимости и эффективности при ингаляционном введении.

Ключевые слова: радиопротекторы, средства купирования первичной реакции на облучение, функции внешнего дыхания, бронхоспазм, макроскопия легких

**INVESTIGATION OF EXTERNAL RESPIRATORY FUNCTIONS AND
MACROSCOPIC PATTERNS OF LUNGS IN RATS FOLLOWING INTRATRACHEAL
ADMINISTRATION OF DRUGS FOR PROPHYLACTIC ADMINISTRATION AND
THERAPY OF RADIATION DAMAGES**

Sventitskaya A.M., Ivanov I.M., Vengerovich N.G., Alhutova I.M., Alekseeva I.I.,
Solovieva T.S., Vladimirova O.O.

*Federal State Budgetary Institution «State Scientific Research Test Institute of military
medicine», Ministry of Defense of the Russian Federation*

195043, St. Petersburg, Lesoparkovaya street, 4

Tel.: 8 (812) 527-39-57

e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Abstract. The results of safety and tolerability assessment of radioprotectors (naphthyzine, indralin) and antiemetic drugs (ondansetron, palonosetron) when administered intratracheally to rats at lethal (LD₁₆) and effective doses on respiratory function along with morphological macroscopic assessment of the state of the lungs are presented. It has been shown that naphthyzine and indralin, when administered in radioprotective doses, contribute to the development of bronchospastic disorders, while antiemetic drugs at maximum daily doses did not have any pronounced effects on respiratory system of animals. These finding suggest taking ondansetron and palonosetron for further study of tolerability and efficacy in a model of inhalation administration.

Key words: radioprotectors, drugs for arresting primary radiation reaction, respiratory functions, bronchospasm, lung macroscopic examination

Введение

В настоящее время сохраняется вероятность возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС) на объектах ядерно-энергетического комплекса с облучением персонала. Основные группы лекарственных средств (ЛС), используемых для оказания медицинской помощи при радиационных поражениях на догоспитальном этапе – радиопротекторы и средства купирования первичной реакции на облучение (ПРО).

Среди радиопротекторов к наиболее эффективным и быстродействующим относят серосодержащие препараты (цистамин, амифостин) и биологически активные амины (индралин, нафтизин) [1]. Серосодержащие радиопротекторы в настоящее время не производят в Российской Федерации (РФ), в то время как Б-190 (индралин) в виде таблеток включен в состав медицинских противорадиационных комплектов [2]. Препарат в радиозащитных дозах характеризуется удовлетворительной переносимостью. Кроме того, в качестве радиозащитного средства возможно применение нафтизина в форме раствора для внутримышечных (в/м) инъекций [3, 4].

Средства, которые могут быть использованы для купирования ПРО, относят к различным фармакологическим группам (серотонинолитики, антагонисты дофамина, антигистаминные препараты, холинолитики и антагонисты NK₁-рецепторов) [5, 6]. Они доступны в лекарственных формах для перорального и парентерального введения, что позволяет использовать их как для профилактики эметической реакции, так и для купирования уже развившейся рвоты. Так, селективный блокатор 5-HT₃ серотониновых рецепторов латран (ондансетрона гидрохлорид дигидрат) производят в таблетированной форме и в форме раствора для в/м и внутривенного (в/в) введения. Метоклопрамид, специфический блокатор D₂-дофаминовых рецепторов триггерной зоны рвотного центра, выпускают в таблетированной форме (по 10 мг) и в виде 0,5 % раствора для инъекций в ампулах по 2 мл [7]. К эффективным противорвотным средствам относят и серотонинолитик палонсетрон, зарегистрированный в РФ в форме раствора для в/в введения (Оницит, Ирландия) и в составе комбинированного средства для перорального приема (Акинзео, Ирландия).

С учетом современных требований к переносимости и удобству применения [8, 9], продолжается поиск альтернативных способов введения средств противорадиационной защиты, среди которых ингаляционный рассматривают как один из наиболее перспективных. Работы в этом направлении актуализированы недостатками существующих лекарственных форм, которые наиболее ярко проявляются при необходимости массового лечения пострадавших: отсроченное начало эффекта таблетированных форм, синдром «боязни иглы» при применении шприц-тюбиков, необходимость наличия медицинского

персонала для осуществления в/в введения (ряд противорвотных средств), невозможность перорального введения противорвотных средств при манифестации эметического синдрома [10, 11].

Эффективность средств противорадиационной защиты при ингаляционном назначении продемонстрирована в некоторых доклинических исследованиях [3], кроме того, общие представления о высокой биодоступности ЛС при поступлении через легкие указывают на возможность снижения побочных эффектов, которые описаны как для противорвотных средств, так и для радиопротекторов (головная боли и головокружение, сонливость, аллергические реакции) [2].

Для обоснования возможности разработки ингаляционных форм введения радиопротекторов и противорвотных средств представлялось необходимым изучить их безопасность и переносимость при интратрахеальном (и/т) введении, в частности, оценить влияние на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) и макроскопическую картину легких. Препараты вводили в дозе ЛД₁₆ и эффективных дозах.

Эффективные дозы радиопротекторов были выбраны на основании анализа источников литературы и собственных исследований. Так, оптимальная радиозащитная доза нафтизина для крыс при и/т введении составляет 3–5 мг/кг [3]. Ранее нами было установлено, что нафтизин также оказывает радиозащитный эффект в дозах 0,5 и 1 мг/кг. В связи с этим в исследовании препарат вводили крысам и/т в дозах 0,5; 1 и 5 мг/кг.

Эффективная доза индралина при в/м и внутрибрюшинном (в/б) введении крысам составляет 50 и 100 мг/кг, соответственно [12]. Однако результаты собственных исследований позволили установить, что при и/т введении индралин оказывает радиозащитный эффект при введении в гораздо меньших дозах (5–15 мг/кг). Соответственно, было принято решение оценивать безопасность и переносимость индралина в дозах 5, 10 и 15 мг/кг.

Согласно инструкции по применению препарата Оницит, разовая (суточная) доза палоносетрона при в/в введении составляет 0,25 мг. В то же время в ряде литературных источников показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата при его применении в химиотерапии в диапазоне максимальных суточных доз 0,5–6,3 мг [13, 14, 15]. Учитывая эти данные, а также потенциально различную эффективность палоносетрона при профилактике и купировании рвоты, вызванной радиационным и химическим фактором, изучали переносимость препарата при и/т введении крысам в дозе 0,54 мг/кг (пересчитанная на крыс по методу межвидового переноса доз максимальная суточная доза для человека [16, 17]).

Рекомендованная для клинического применения разовая доза латрана (ондансетрона) составляет 4 мг, а максимальная суточная – 32 мг. Препарат вводили крысам и/т в дозе 2,7 мг/кг (максимальная суточная доза, пересчитанная с человека).

Для оценки токсического эффекта препаратов при и/т применении на органы дыхания нафтизин, индралин, ондансетрон и палонсетрон также вводили в дозе ЛД₁₆, установленной в предварительных экспериментах (19,3; 25,5; 14,1 и 33,2 мг/кг, соответственно).

Цель исследования

Оценить функциональную и морфологическую картину состояния легких при реализации токсического эффекта препаратов из групп альфа-адреномиметиков (нафтизин, индралин) и блокаторов серотониновых рецепторов (ондансетрон, палонсетрон).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на белых нелинейных крысах-самцах (200-250 г) (питомник «Рапполово», Ленинградская область).

В исследовании использовали субстанции препаратов. Физиологически активные вещества (ФАВ) вводили интратрахеально в объеме 1 мл/кг, в дозе ЛД₁₆ (нафтизин – 19,3 мг/кг, индралин – 25,5 мг/кг, ондансетрон – 14,1 мг/кг, палонсетрон – 33,2 мг/кг), эффективных (нафтизин – 0,5, 1 и 5 мг/кг, индралин – 5, 10 и 15 мг/кг) и максимальных суточных дозах (ондансетрон – 2,7 мг/кг, палонсетрон – 0,54 мг/кг).

Животным контрольной группы вводили растворитель (вода для инъекций – для противорвотных препаратов, 15% водный раствор диметилсульфоксида (ДМСО) – для радиопротекторов).

Показатели ФВД при введении препаратов в эффективных дозах регистрировали при помощи плетизмографа есgTUNNEL (Emka Technologies, Франция), результаты обрабатывали с использованием программы «IOX v 2.8». Анализировали максимальную скорость выдоха, дыхательный объем (ДО), минутный объем дыхания (МОД), паузу после вдоха, частоту дыхания (ЧД) и интегральный показатель бронхоконстрикции (Penh). Для оценки продолжительности бронхоспастических нарушений показатели регистрировали в динамике: за 30 мин (исходные значения), а также через 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 мин после введения препаратов.

При макроскопической оценке состояния легких в сравнении с контрольными и интактными показателями крыс выводили из эксперимента через 30 мин после введения препаратов при помощи ингаляции CO₂. Для количественной оценки состояния легочной

ткани использовали гравиметрический метод, включающий в себя определение относительной массы легких.

Полученные данные анализировали при помощи общепринятых статистических методов с использованием программы Statistica 10 для Windows. Описательная статистика представлена в виде Me [Q₁; Q₃], где Me – медиана, Q₁ и Q₃ – квартили. Для установления статистически значимых различий со значениями контрольных групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка влияния и/т введения радиопротекторов и средств купирования ПРО на внешнее дыхание крыс

Нафтизин и индралин при и/т введении крысам в диапазоне радиозащитных доз (0,5-5 и 5-15 мг/кг, соответственно) вызывали бронхоспастические нарушения ФВД, наиболее выраженные в период 5-15 мин после введения. Применение нафтизина сопровождалось статистически значимым снижением ДО (до 30-70 % от исходных значений и контроля в зависимости от дозы), ЧД и МОД, и увеличение показателя бронхоконстрикции в 1,5-4,5 раза (рисунок 1). Наиболее характерные изменения ФВД при и/т введении индралина включали снижение ДО и МОД, повышение длительности паузы на выдохе и показателя бронхоконстрикции (рисунок 2).

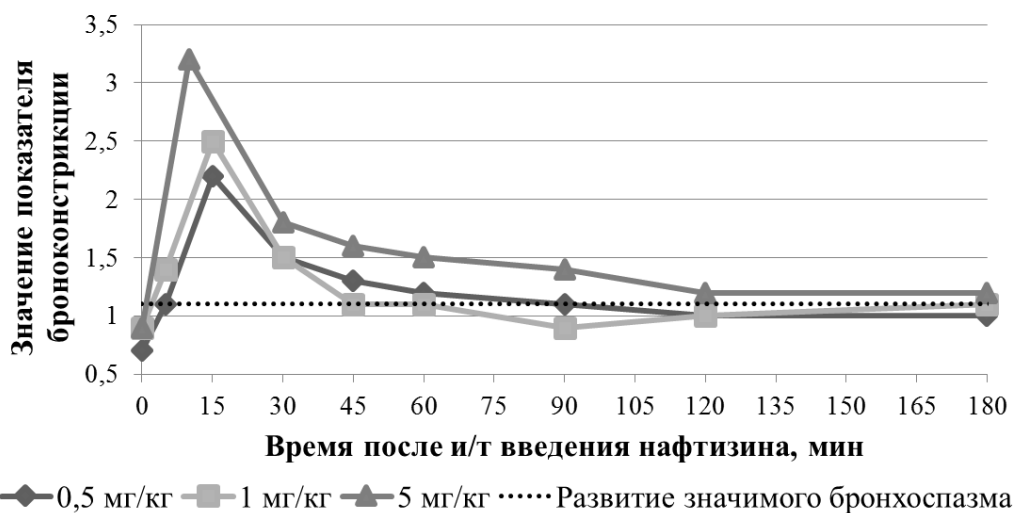


Рисунок 1 – Значения показателя бронхоконстрикции у крыс после и/т введения нафтизина в радиозащитных дозах (n=8)

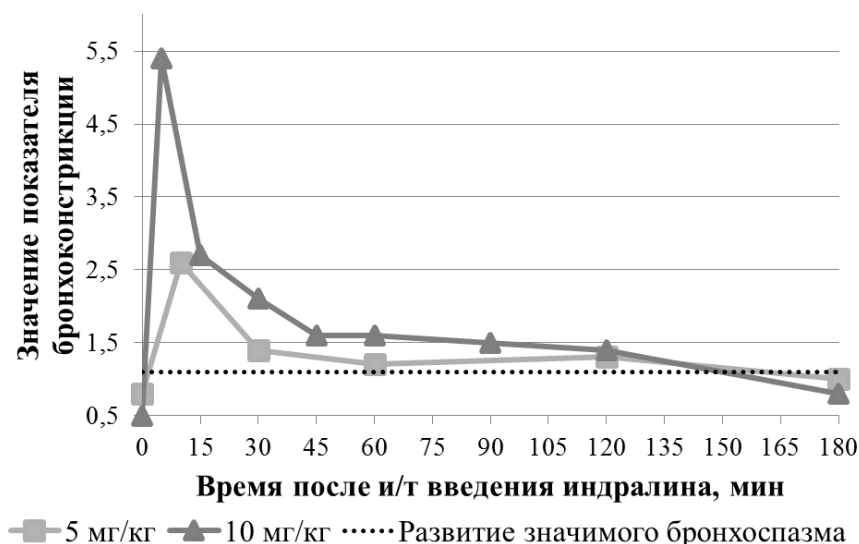


Рисунок 2 – Значения показателя бронхоконстрикции у крыс после и/т введения индралина в радиозащитных дозах (n=8)

Таким образом, при введении нафтизина и индралина происходило дозозависимое нарастание выраженности нарушений ФВД и увеличение продолжительности их сохранения. Зарегистрированные изменения косвенно указывали на развитие бронхоспазма у экспериментальных животных и актуализировали исследование влияния эффективных доз радиопротекторов при и/т введении на макроскопическую картину легких.

Ранее при оценке переносимости противорвотных препаратов было показано, что ондансетрон и палонсетрон в разовой дозе практически не влияют на ФВД [18]. Ондансетрон в суточной дозе (2,7 мг/кг) через 10 мин после применения вызывал статистически значимое снижение ДО по отношению к фоновым значениям (1,2 и 1,8 мл, соответственно) и увеличение коэффициента бронхоконстрикции в 2,2 раза. Кроме того, в течение всего периода наблюдения регистрировали увеличение показателя ЧД по отношению к исходным данным. При визуальной оценке общего состояния животных отмечали проявление тахипноэ.

Палонсетрон при и/т введении в суточной дозе (0,54 мг/кг) оказал незначительное влияние на параметры ФВД (тенденция к снижению ДО и минутного объема дыхания (МОД) через 10 мин после применения).

Следует отметить, что биомишени для ондансетрона и палонсетрона, 5-НТ₃ рецепторы, не вовлечены в регуляцию тонуса бронхов или секреции бронхиальных желез, поэтому зарегистрированные бронхоспастические нарушения после применения препаратов в максимальной суточной дозе могли служить признаком местного раздражающего действия.

Оценка влияния и/т введения радиопротекторов и средств купирования ПРО на макроскопическую картину легких крыс

Для подтверждения дыхательных нарушений проводили макроскопическое исследование органов дыхательной системы крыс после и/т введения радиопротекторов и противорвотных средств в эффективных дозах и в дозе ЛД₁₆.

Следует отметить, что и/т введение – инвазивный процесс, поэтому вначале оценивали эффекты от инстилляций в трахею растворителей – воды для инъекций и 15 % ДМСО в объеме 0,1 мл на массу животного и сравнивали полученные результаты с состоянием органов дыхания интактных крыс. Выведение животных из эксперимента с последующей некропсией осуществляли через 30 мин после введения, что соответствовало проявлению максимальных нарушений ФВД, зарегистрированных в предыдущих экспериментах.

При визуальном осмотре трахеи и органов грудной полости выраженных различий между интактными и контрольными крысами установлено не было. У некоторых животных из группы с введением воды для инъекций отмечали повышенную влажность трахеи с сукровичным содержимым в нижней части, а также незначительно увеличенные по сравнению с интактной группой легкие с неравномерным кровенаполнением и мелкоочечными кровоизлияниями. При некропсии животных, которым вводили 15 % ДМСО, наблюдали легкие розового цвета, с гладкой поверхностью синюшного оттенка, мелкоочечными и сливными кровоизлияниями в единичных долях (рисунок 3). Выявленные особенности оценивали как функциональную реакцию на введение жидкости, не имевшую самостоятельного патологического значения.

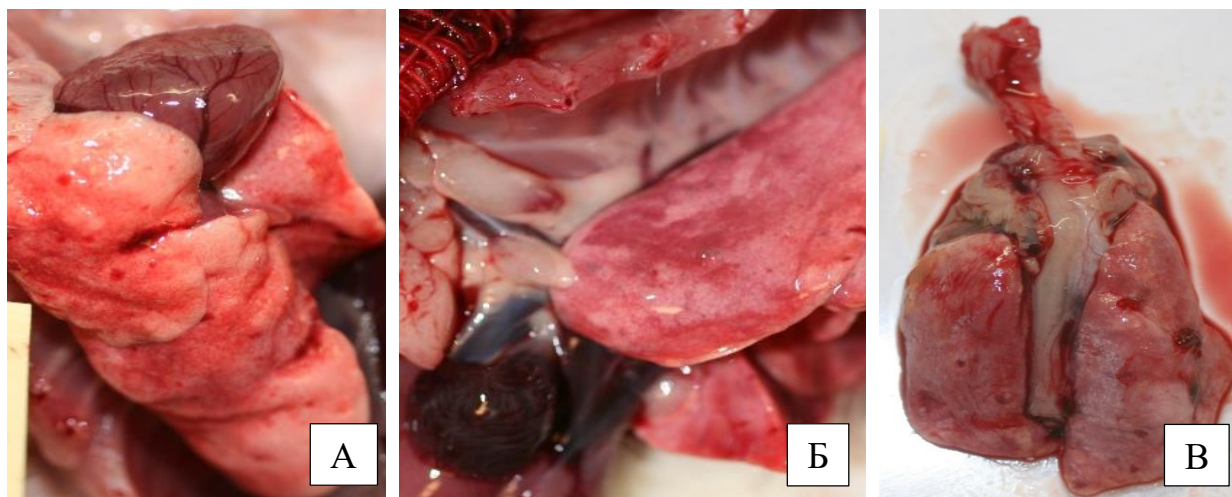


Рисунок 3 – Макроскопическая картина легких крыс интактной (А) и контрольных (Б – вода, В – ДМСО) групп

Нафтизин вводили в эффективных радиозащитных дозах (0,5, 1 и 5 мг/кг), и в дозе ЛД₁₆ (19,3 мг/кг) (рисунок 4). При инстилляцией препарата в дозе 0,5 мг/кг у половины животных слизистая трахеи при вскрытии была чистая, розового цвета, а у 2 крыс из 4 отмечали повышенную влажность с сукровицей и пенистые выделения на всем протяжении

трахеи. В плевральной полости у одной особи находилось около 0,2 мл светлой прозрачной жидкости. Легкие по сравнению с контролем были увеличены в размерах, с бугристой поверхностью, у некоторых животных наблюдали пастозную паренхиму с мелкоточечными кровоизлияниями и пятнами темно-красного цвета.

В экспериментальной группе с и/т введением нафтизина в дозе 1 мг/кг отмечали сукровичные выделения из носовых отверстий и пенистую жидкость при вскрытии трахеи. У 2 из 4-х особей легкие характеризовались крупнобугристой поверхностью, неравномерной окраской, синюшным оттенком, множественными мелкоточечными кровоизлияниями и фокусами выраженной инъекции сосудов в некоторых долях. Легкие остальных животных были розового цвета с гладкой поверхностью, множественными очагами темно-красного оттенка и мелкоточечными кровоизлияниями. У 1 крысы отмечали внешние признаки отека легких (выделение пенистой мокроты на разрезе).

При увеличении дозы нафтизина до 5 мг/кг у всех животных наблюдали влажные выделения из носовых ходов с сукровичным содержимым. В просвет средней и нижней части трахеи и крупных бронхов у большинства крыс выделялась обильная пенистая жидкость. В сравнении с контрольными животными легкие были увеличены, пастозны, неравномерной окраски, с мелкоточечными кровоизлияниями и пятнами темно-красного цвета.

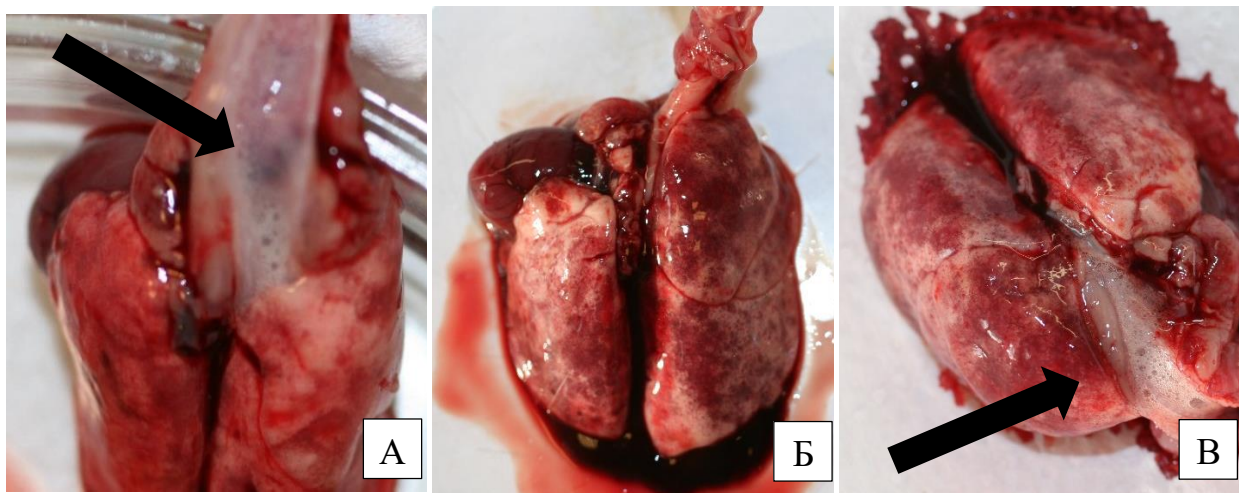


Рисунок 4 – Макроскопическая картина органов дыхания крыс при и/т введении нафтизина в радиозащитных дозах (А – 0,5 мг/кг, Г – 1 мг/кг, Д – 5 мг/кг). Пенистые выделения в просвете трахеи указаны стрелками

Через 30 мин после введения нафтизина в дозе ЛД₁₆ (19,3 мг/кг) при внешнем осмотре животных отмечали сукровичные выделения из носовых отверстий. При вскрытии трахеи в нижнем отделе определяли повышенную влажность с сукровицей и пенистые выделения. Слизистая трахеи с инъецированными сосудами, синюшная. Легкие были

увеличены в размерах, их поверхность была бугристой и имела пеструю окраску, у некоторых животных преобладала темно-красная окраска органа.

Индралин вводили в эффективных радиозащитных дозах (5, 10 и 15 мг/кг) и в дозе ЛД₁₆ (25,5 мг/кг) (рисунок 5). У всех особей после введения наблюдали затрудненное дыхание, взъерошенность шерстного покрова. При внешнем осмотре животных из группы с введением препарата в дозе 5 мг/кг выделений из носовых отверстий обнаружено не было. Макроскопическая картина легких большинства животных в этой группе соответствовала контролю.

При увеличении дозы индралина до 10 мг/кг у половины животных в группе определяли повышенную влажность слизистой в нижней части трахеи с небольшими пенстыми выделениями. Легкие были увеличены в размерах, пастозны, неравномерной окраски с темно-красными участками. В группе с и/т введением индралина в дозе 15 мг/кг при внешнем осмотре у одной особи наблюдали жидкие выделения из носовой полости. При вскрытии трахеи у 4 из 8 животных отмечали выделение жидкости, у других крыс – обильную пену. Легкие у 6 из 8 крыс были увеличены в размерах, не спадались, с гладкой поверхностью, влажные, неравномерно окрашенные, с крупными участками темно-вишневого цвета, на разрезе выделялась жидкость.

После введения индралина в дозе 25,5 мг/кг, которая соответствовала ЛД₁₆, макроскопическая картина органов грудной полости была схожей с вышеописанным внешним видом легких и трахеи после применения нафтизина в дозе 19,3 мг/кг.

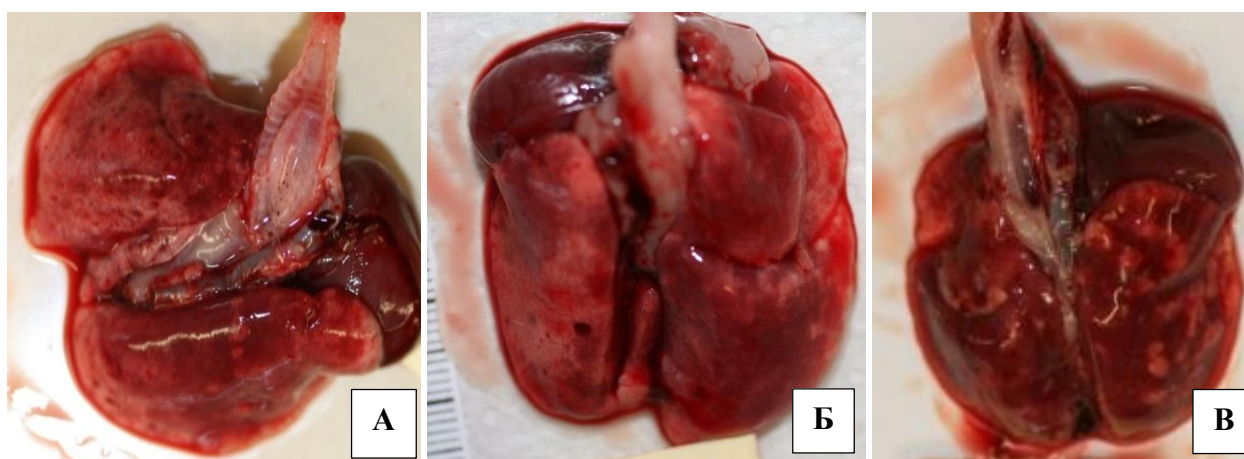


Рисунок 5 – Макроскопическая картина органов дыхания крыс после и/т введения индралина (А – 10 мг/кг, Б – 15 мг/кг, В – 25,5 мг/кг)

Полученные при макроскопическом исследовании данные подтверждались результатами гравиметрических исследований (таблица 1).

Таблица 1 – Относительная масса легких крыс через 30 мин после и/т введения нафтизина и индралина (Me [Q₁; Q₃], n=4)

Группа	Доза, мг/кг	Относительная масса легких
Интактный контроль	-	0,60 [0,59; 0,72]
Контроль (15% ДМСО)	-	0,74 [0,70; 0,77]
Нафтизин	0,5	0,74 [0,68; 0,81]
	1	0,90 [0,82; 1,16]
	5	1,06 [0,94; 1,24] #
	19,3	1,37 [1,18; 1,68] #
Индралин	5	0,73 [0,68; 0,85]
	10	0,84 [0,74; 1,06]
	15	1,04 [0,90; 1,14] #
	25,5	1,63 [1,49; 1,97] #
Примечание – # – различия с контролем статистически значимы, $p < 0,05$		

После введения нафтизина в дозах 0,5-1 мг/кг отмечали тенденцию к увеличению относительной массы легких по сравнению с показателями интактной и контрольных групп животных, а в группах с применением препарата в дозах 5 мг/кг и ЛД₁₆ изучаемый показатель в два раза превышал интактные и контрольные данные.

Индралин через 30 мин после и/т введения в эффективных радиозащитных дозах (5-10 мг/кг) не вызывал статистически значимого увеличения относительной массы легких. В то же время после и/т введения в оптимальной радиозащитной дозе 15 мг/кг и в летальной дозе 25,5 мг/кг отмечали значимое увеличение относительной массы легких в 1,5-2,5 раза, что в сочетании с макроскопической картиной свидетельствовало о развитии признаков отека.

Таким образом, при макроскопическом исследовании органов дыхания крыс через 30 мин после и/т введения нафтизина и индралина было установлено, что применение препаратов в дозах, проявляющих радиозащитный эффект, оказало влияние на состояние легочной ткани, которое заключалось в развитии признаков отека (увеличением размеров легких, появление пенистых выделений, пастозной паренхимой). При этом нафтизин в оптимальных радиозащитных дозах 0,5-1 мг/кг не вызывал статистически значимого увеличения относительной массы легких, тогда как индралин в дозе 15 мг/кг, характеризовавшейся, по данным литературы, наибольшей радиозащитной эффективностью, способствовал значимому увеличению показателя в 1,4 раза. Введение препаратов в дозе ЛД₁₆ способствовало развитию наиболее ярко выраженной картины патологии, сопровождавшейся макроскопическими и значимыми гравиметрическими признаками отека легких.

Ондансетрон и палонсетрон вводили и/т в максимальной суточной дозе (2,7 и 0,54 мг/кг, соответственно) и в дозе ЛД₁₆ (14,1 и 33,2 мг/кг, соответственно) (рисунок 6). После применения препаратов в максимальных суточных дозах изменений во внешнем

состоянии животных не отмечали, за исключением взъерошенности шерстного покрова. При вскрытии трахеи слизистая была обычного вида, без содержимого, легкие обычного размера, равномерной розовой окраски с единичными мелкоточечными кровоизлияниями в отдельных долях, гладкой поверхности.

После введения ондансетрона в дозе 14,1 мг/кг у 4 из 8 животных при внешнем осмотре отмечали слизистые выделения из носовых ходов, а в нижнем отделе трахеи - небольшое количество окрашенной пенистой жидкости. Легкие у этих особей были обычного размера с гладкой поверхностью, неравномерной окраской с очагами полнокровия темно-красного цвета. У других животных легкие были равномерной розовой окраски с единичными мелкоточечными кровоизлияниями в отдельных долях.

При вскрытии трахеи после введения палоносетрона в дозе 33,2 мг/кг у 4 из 8 особей отмечали повышенную влажность слизистой, а в нижней части трахеи выделялась пенистая жидкость. При этом легкие были неравномерно увеличены, с бугристыми участками темно-красного цвета. У других животных легкие соответствовали контрольным животным.

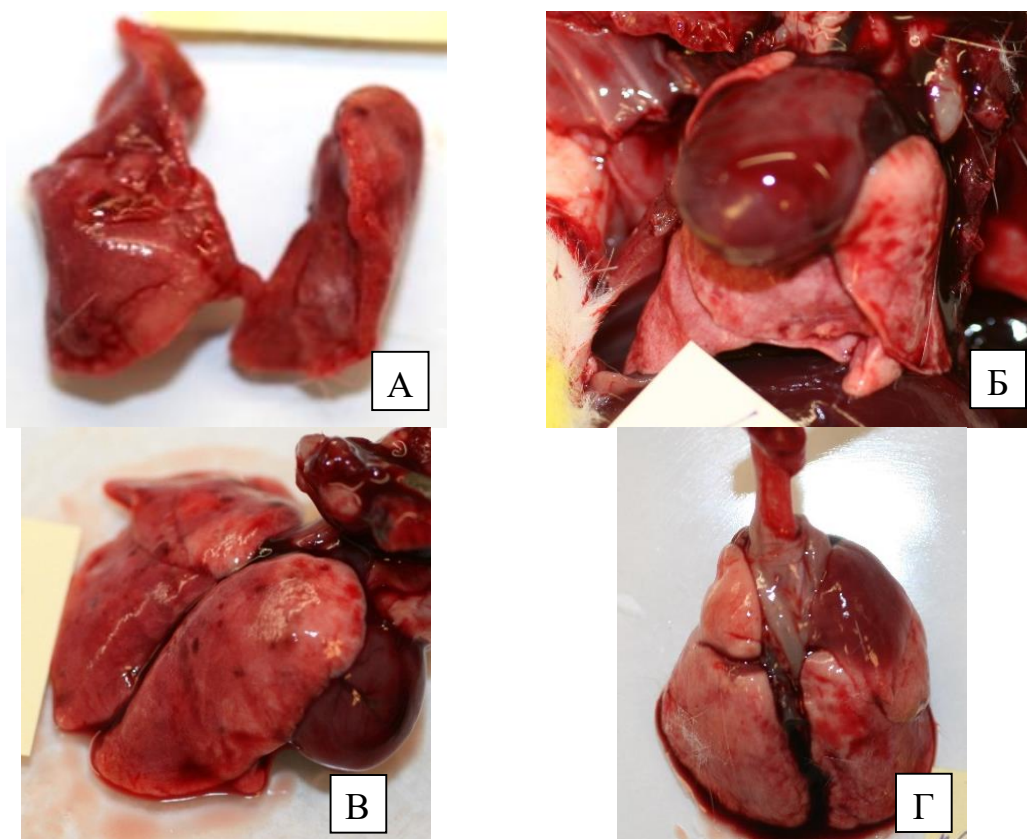


Рисунок 6 – Макроскопическая картина органов грудной полости крыс после и/т введения ондансетрона (А – 2,7 мг/кг, Б – 14,1 мг/кг) и палоносетрона (В – 0,54 мг/кг, Г – 33,2 мг/кг)

При гравиметрическом исследовании было установлено, что после введения противорвотных препаратов относительная масса легких не отличалась от показателей контрольной группы (таблица 2).

Таблица 2 – Относительная масса легких крыс через 30 мин после и/т введения ондансетрона и палонсетрона (Me [Q₁; Q₃], n=4)

Группа	Доза, мг/кг	Относительная масса легких
Интактный контроль	-	0,60 [0,59; 0,72]
Контроль (вода)	-	0,73 [0,65; 0,76]
Ондансетрон	2,7	0,69 [0,60; 0,73]
	14,1	0,73 [0,64; 0,80]
Палонсетрон	0,54	0,62 [0,58; 0,72]
	33,2	0,79 [0,74; 1,01]

Таким образом, и/т введение крысам противорвотных средств в максимальной суточной дозе не оказало влияния на состояние легочной ткани, а применение препаратов в дозе ЛД₁₆ определило тенденцию к развитию начальных проявлений поражения легких (увеличение размеров, наличие пенистых выделений, пестрота цветовой гаммы, пастозность паренхимы), в то же время гравиметрических признаков отека легких не выявляли.

Заключение

Ингаляционный способ применения лекарственных средств (ЛС) привлекает большое внимание исследователей из-за малой инвазивности, простоты и удобства применения, а также высокой скорости развития лечебного эффекта. В то же время важным аспектом применения ингаляционных ЛС остается вопрос их безопасности, в частности, местнораздражающее и иное токсическое действие на органы дыхания.

Радиопротекторы и средства ПРО рассматривают как наиболее вероятные ЛС для ингаляционного введения в чрезвычайных ситуациях радиационной природы. В настоящем исследовании показано, что радиопротекторы из группы альфа-адреномиметиков в радиозащитных дозах при и/т введении вызывают дозозависимые изменения ФВД бронхоспастического характера и начальные морфометрические макроскопические и гравиметрические признаки отека легких.

Физиологическое значение выявленных изменений ФВД после и/т введения нафтизина в радиозащитных дозах требует дальнейшей трактовки с применением методов оценки физической работоспособности.

При изучении эффектов индралина были выявлены признаки выраженных бронхоспастических изменений ФВД, которые препарат вызывал в радиозащитном диапазоне доз (5-15 мг/кг), а также макроскопические и гравиметрические признаки отека легких. Эти наблюдения ставят под сомнение целесообразность ингаляционного назначения индралина.

В то же время и/т введение палонсетрона и ондансетрона не способствовало развитию отека легких даже при введении в дозе ЛД₁₆, что позволяет рекомендовать дальнейшее изучение безопасности и эффективности этих препаратов при ингаляционном применении.

Список литературы

1. Формуляр лекарственных средств медицинской службы Вооружённых Сил Российской Федерации (пятое издание) / под общей редакцией д-ра мед. наук, проф. А.Я. Фисуна и д-ра фарм.наук, проф. Ю.В. Мирошниченко – М.: ГВКГ им. Бурденко, 2014. – 178 с.
2. Гребенюк А.Н., Гладких В.Д. Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2019. – Т. 59, №2. – С. 132–149.
3. Драчев И.С., Турлаков Ю.С., Быков В.Н. [и др.] Профилактическая радиозащитная эффективность нафтизина при его ингаляционном и интратрахеальном введении // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 2, №8. – С. 25–30.
4. Радиозащитное средство: пат. 2144357, МПК⁷ А61К 31/41, 2000 / автор и заявитель Красильников И.И. Заявка № 96113249/14 от 04.07.1996.
5. Иванов И.М., Чепур С.В., Никифоров А.С. [и др.] Перспективы развития технических средств и лекарственных форм для применения медицинских средств защиты // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 4. – С. 47-53.
6. Иванов И.М., Никифоров А.С., Чепур С.В. [и др.] Обоснование требований к перспективным техническим средствам ингаляционной доставки лекарственных препаратов для применения на этапах медицинской эвакуации [Электронный ресурс] // Биомедицинский журнал «Medline.ru». – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 110-133.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метоклопрамид (PN002081/01-270110).
8. Иванов И.М., Никифоров А.С., Юдин М.А. [и др.] Перспективы разработки ингаляционных препаратов для оказания догоспитальной помощи пораженным аварийно-опасными химическими веществами // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № 3(71). – С. 176-181.
9. Ивченко Е.В., Кузьмин А.А., Федонюк В.П. [и др.] Итоги и перспективы совершенствования средств и методов медицинской защиты от неблагоприятных факторов химической природы // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 9. – С. 14-21.
10. Иванов И.М., Никифоров А.С., Юдин М.А. [и др.] Перспективы ингаляционной доставки медицинских средств защиты при радиационных поражениях // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2020. – Т. 60, № 2. – С. 182–194.
11. Венгерович Н.Г., Юдин М.А., Никифоров А.С. [и др.] Обоснование выбора антиоксидантов, перспективных для введения в виде аэрозолей при ингаляционном

поражении отравляющими веществами [Электронный ресурс] / Биомедицинский журнал «Medline.ru». – 2021. – Т. 22. – С. 35-48.

12. Васин М.В., Антипов В.В., Комарова С.Н. [и др.] Противолучевые свойства индралина при совместном применении с цистамином и мексамином // Радиационная биология. Радиозэкология. – 2011. – Т. 51, № 2. – С. 243–246.

13. Eisenberg P., MacKintosh F.R., Ritch P. [et al.] Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study // Ann Oncol. – 2004. – Т. 15, №2. – P. 330-337.

14. Владимирова Л.Ю., Гладков А.О., Королева И.А. [и др.] Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2020. –Т. 2. – С. 24-34.

15. Horasawa, S. S. Horasawa Y. Nakamura S. Shimada. 342P Comparison of 0,25 mg versus 0,75 mg of palonosetron in combination with aprepitant and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following cisplatin-containing chemotherapy in patients with esophageal cancer // Annals of Oncology. – Vol. 31. – P. 1374.

16. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: «Медицина», 2005. – 832 с.

17. Freireich E.J., Gehan E.A., Rall D.P. [et al]. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man // Cancer Chemother Rep. – Vol. 50, №4. – P. 219-244.

18. Иванов И.М., Алхутова И.М., Ширяева А.И. [и др.]. Исследование показателей острой токсичности при ингаляционном введении противорвотных лекарственных средств [Электронный ресурс] // Биомедицинский журнал «Medline.ru» – 2021. – Т. 22. – С. 372-388.