

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
ПЕНТАЦИНА И ЦИНКАЦИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ТКАНЯХ ЛЕГКИХ КРЫС
ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО И ИНТРАТРАХЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

Свентицкая А.М., Иванов И.М., Цой Д.В., Никифоров А.С., Рагузин Е.В., Алхутова И.М.,
Неешпапа А.Д.

*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. Инкорпорация радионуклидов при их ингаляционном поступлении в организм человека остается актуальной проблемой при нештатных ситуациях на объектах атомной промышленности. Комплексоны на основе диэтилентриаминпентауксусной кислоты пентацин и цинкацин обладают доказанной эффективностью при внутривенном введении. Развитие перспективного направления по ингаляционному введению комплексонов требует проведения сравнительного фармакокинетического исследования этих препаратов. Установленные фармакокинетические параметры пентацина после интратрахеального введения крысам указывали на быстрое и полное поступление лекарственного средства из легких в системный кровоток, преимущественное распределение в плазме крови и малое проникновение в ткани, а также быстрое выведение из организма. Эти особенности могут определять предпочтительность ингаляционного использования пентацина для декорпорации радионуклидов из легких в сравнении с цинкацином.

Ключевые слова: диэтилентриаминпентауксусная кислота; комплексоны; цинкацин; пентацин; фармакокинетические параметры; интратрахеальное введение; плазма крови; ткань легких

COMPARATIVE EVALUATION OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF Ca-DTPA AND Zn-DTPA IN BLOOD PLASMA AND LUNG TISSUES OF RATS AFTER INTRAVENOUS AND INTRATRACHEAL ADMINISTRATION

Sventitskaya A.M., Ivanov I.M., Tsoy D.V., Nikiforov A.S., Raguzin E.V., Alhutova I.M.,
Neeshpapa A.D.

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 incorporation of radionuclides during their inhalation into the human body remains an urgent problem in emergency situations at nuclear industry facilities. Complexones based on diethylenetriaminepentaacetic acid Ca-DTPA and Zn-DTPA have proven efficacy when administered intravenously. The development of a promising direction for the inhalation administration of complexones requires a comparative pharmacokinetic study of these drugs. The established pharmacokinetic parameters of Ca-DTPA after intratracheal administration to rats indicated a rapid and complete intake of the drug from the lungs into systemic circulation, preferential distribution in blood plasma and low penetration into tissues, as well as rapid excretion from the body. These features may determine the preference for inhaled use of Ca-DTPA for the decorporation of radionuclides from the lungs in comparison with Zn-DTPA.

Key words: diethylenetriaminepentaacetic acid; complexones; Ca-DTPA; Zn-DTPA; pharmacokinetic parameters; intratracheal administration; blood plasma; lung tissues

Введение

В настоящее время сохраняется опасность инкорпорации радионуклидов в организм человека при нештатных ситуациях на объектах атомной промышленности. Некоторые трансурановые элементы (например, плутоний) могут поступать в атмосферу с глобальными выпадениями в виде смешанных оксидов, вместе с выбросами атомных электростанций в виде оксидов и нитратов, при миграции из земляных траншей в случае поверхностного захоронения твердых отходов [2]. При пожаре и взрыве без инициирования реакции деления одним из основных радиационных воздействующих факторов рассматривают аэрозоли трансурановых элементов (уран, плутоний, америций). Внутреннее альфа-облучение органов дыхания вследствие ингаляции диспергированных делящихся материалов при отсутствии или повреждении средств защиты считают преобладающим воздействующим радиационным фактором и основным источником формирования поглощенной дозы при нештатных ситуациях на объектах атомной промышленности [1].

Мероприятия по профилактике и терапии поражений при инкорпорации радионуклидов должны быть направлены на сокращение времени их нахождения в организме, ускорение процессов элиминации, снижение циркуляции радионуклида в крови для ограничения отложения в основных органах депонирования, а также на снижение выраженности детерминированных и вероятностных отдаленных эффектов. Доля депонированных в печени и костной ткани радионуклидов увеличивается с течением времени, поэтому первую медицинскую помощь следует начинать как можно раньше (в течение первых 30 мин после поражения), чтобы минимизировать накопление в этих органах.

В Российской Федерации к числу наиболее эффективных средств, ускоряющих выведение из организма трансурановых элементов, относят комплексоны на основе диэтилтриаминапентауксусной кислоты (ДТПУ) [1], в частности, ее кальциевая соль - препарат пентацин и цинковая соль – препарат цинкацин. Пентацин в форме раствора для внутривенного (в/в) введения и ингаляций производится в России ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, в то время как за рубежом (США, Евросоюз, Япония и Китай) для клинического применения разрешен цинкацин. Цинкацин и пентацин обладают доказанной эффективностью при в/в применении, увеличивая скорость выведения радионуклидов с мочой.

В настоящее время при оказании специализированной медицинской помощи при аварии с ядерными материалами, содержащими изотопы плутония и америция, рекомендуют применение комплексонов на основе ДТПУ как в форме внутривенных инфузий, как в форме ингаляции. Последний вариант применения привлекает все большее внимание исследователей ввиду простоты и удобства применения, возможности его самостоятельного использования пострадавшим, без участия квалифицированного медицинского персонала, что особенно

актуально при массовых поражениях. Кроме того, при ингаляционной инкорпорации радионуклидов важным преимуществом ингаляционного введения комплексообразователей является местный эффект в области поражения, а также возможность начать лечение в ранние сроки после поражения.

Возможность доставки хелатирующих агентов на основе ДТПУ непосредственно в альвеолярную область привлекает внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей. Так, представления о роли и месте ингаляционных форм комплексонов в системе оказания медицинской помощи при ингаляционной инкорпорации радиоактивных материалов представлены в регулярных публикациях Международной ассоциации по радиационной защите IRPA [3, 4].

В этой связи представляло интерес сравнить основные фармакокинетические параметры пентацина и цинкацина при интратрахеальном (и/т) и внутривенном введении животным.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку фармакокинетики комплексообразователей пентацина и цинкацина в плазме крови и тканях легких крыс при внутривенном и интратрахеальном (в виде жидкого аэрозоля) введении.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах (200-250 г) из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). До начала исследования все экспериментальные животные находились на карантине (14 сут). Крыс содержали в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (СП 2.2.1.3218-14), в контролируемых условиях окружающей среды, на стандартном пищевом рационе. Все манипуляции выполнены в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики (Приказ МЗ РФ № 199н от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики») и Директивой 2020/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2016 г. по охране животных, используемых в научных целях.

В исследовании использовали лекарственный препарат «Пентацин» (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России) и «Цинкацин» (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России). ДТРУ вводили интратрахеально и внутривенно в дозе 125 мг/кг, объем введения составил 1 мл/кг (для каждого животного рассчитывали индивидуальный объем, исходя из значения массы тела). Внутривенно (в хвостовую вену) препараты вводили при помощи шприца Luer (длина иглы 13 мм, диаметр 0,4 мм, объем 1 мл), интратрахеально - при помощи зонда

MicroSprayer®Aerosolizer (модель IA-1B; масс-медианный диаметр частиц аэрозоля – 25-30 мкм) и ларингоскопа для мелких животных (модель LS- 2) производства Penn Century, США.

Количественный анализ ДТПУ проводили при помощи жидкостного хроматографа «Dionex Ultimate 3000» с масс-спектрометрическим детектором «Q Exactive Focus» с источником ионизации H-ESI-II; хроматографической колонки Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 (длина 100 мм, внутренний диаметр 4,6 мм, сорбент размером 3,5 мкм; ЭВМ «DELL Optiplex XE2» с программным обеспечением для сбора и обработки данных Thermo Xcalibur 4.0.

Распределение ДТПУ в образцах тканей легких и плазмы крови крыс изучали в течение 24 ч после введения; забор биоматериала осуществляли через 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 1140 мин.

Перед измерением содержания ДТПУ в образцах крови и тканях легких проводили пробоподготовку. Кровь отбирали в стерильные вакуумные пробирки с 3,8 % цитрата натрия, затем центрифугировали при 3500 об/мин. Образцы тканей легких помещали в полипропиленовые пробирки, содержащие деионизированную воду (в соотношении 1:1), и гомогенизировали до однородной массы; полученный гомогенат центрифугировали при 8000 об/мин в течение 10 мин. Для исследования в отдельные полипропиленовые пробирки отбирали верхний надосадочный слой.

К полученным образцам (объемом 1 мл) добавляли 100 мкл трифторуксусной кислоты, перемешивали в течение 5 мин на ротаторе-миксере и центрифугировали. Верхний органический слой отбирали в стеклянные вials и упаривали досуха. Сухой остаток перерастворяли в 2 мл раствора для дериватизации, плотно закрывали вials и инкубировали их в течение 2,5 ч при температуре 65°C. Затем растворитель упаривали, а сухой остаток перерастворяли в 1 мл 20 % ацетонитрила. Аналогичную пробоподготовку проводили для бланкового образца и образца контроля качества.

Полученные исследуемые и стандартные растворы анализировали в соответствии с условиями хроматографирования и записи масс-спектров. За результат идентификации принимали соответствие масс-спектра и времени удерживания пика ДТПУ на хроматограмме исследуемого образца и градуировочного раствора. ДТПУ определяли получением МС-хроматограммы по выбранному иону с отношением массы к заряду (m/z) 464,2239.

Количественное определение ДТПУ в тканях легких и плазме крови крыс проводили методом абсолютной калибровки. При помощи программы Thermo Kinetica 5.1 (Thermo Electron Corporation, США) были рассчитаны следующие фармакокинетические параметры: максимальная концентрация препарата в крови и легких (C_{max} , мкг/мл) и время ее достижения (T_{max} , ч), площадь под кривой «концентрация-время» ($AUC_{0-\infty}$, мкг/мл×ч), константа

элиминации (k_{el} , $ч^{-1}$), период полувыведения ($T_{1/2}$, ч), общий клиренс (Cl , л/ч), кажущийся объем распределения (V_d , л), скорость всасывания ($C_{max}/AUC_{0-\infty}$, $ч^{-1}$), среднее время всасывания (MAT , ч) и удерживания (MRT , ч) вещества в тест-ткани, абсолютная (f_a , %) и тканевая доступность (f_T).

Полученные данные анализировали при помощи общепринятых статистических методов с использованием программы Statistica 10 для Windows. Описательная статистика представлена в виде $M \pm SE$, где Me – среднее значение, SE – стандартная ошибка. 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

Фармакокинетика ДТПУ в плазме крови

В результате проведенного исследования были получены значения фармакокинетических параметров ДТПУ в плазме крови экспериментальных животных (таблица 1).

Таблица 1.

Фармакокинетические параметры ДТПУ в плазме крови крыс при однократном в/в и и/т введении в дозе 125 мг/кг ($M \pm SE$)

Параметр	В/в введение		И/т введение	
	Пентацин	Цинкацин	Пентацин	Цинкацин
C_{max} , МКГ/МЛ	678,5 $\pm$ 27,8	862,1 $\pm$ 17,2	565,3 $\pm$ 21,5	156,3 $\pm$ 2,0
T_{max} , ч	0,0167	0,0167	0,0167	0,0167
$AUC_{0-\infty}$, МКГ/МЛ*ч	246,2 $\pm$ 10,1	240,9 $\pm$ 8,0	255,2 $\pm$ 11,4	76,1 $\pm$ 0,5
k_{el} , $ч^{-1}$	0,60 $\pm$ 0,02	1,23 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,01	0,44 $\pm$ 0,01
$T_{1/2}$, ч	1,15 $\pm$ 0,05	0,56 $\pm$ 0,002	0,80 $\pm$ 0,006	1,56 $\pm$ 0,004
Cl , л/ч	0,120 $\pm$ 0,003	0,120 $\pm$ 0,002	0,110 $\pm$ 0,001	0,380 $\pm$ 0,017
V_d , л	0,190 $\pm$ 0,008	0,100 $\pm$ 0,004	0,130 $\pm$ 0,006	0,850 $\pm$ 0,036
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, $ч^{-1}$	2,76 $\pm$ 0,09	3,58 $\pm$ 0,09	2,22 $\pm$ 0,08	2,05 $\pm$ 0,07
MAT , ч	-	-	0,39 $\pm$ 0,02	1,61 $\pm$ 0,07
f_a , %	-	-	103,7 $\pm$ 4,1	31,6 $\pm$ 1,6

При анализе полученных данных было установлено увеличение периода полувыведения цинкацина при и/т введении относительно в/в пути поступления (1,56 $\pm$ 0,004 ч и 0,56 $\pm$ 0,002 ч, соответственно), вероятно, вследствие медленного поступления ДТПУ из тканей легких в плазму крови. Кроме того, выявлена низкая степень проникновения цинкацина через гистогематические барьеры при и/т введении, на что указывает низкое значение абсолютной биодоступности (31,6 $\pm$ 1,6 %) и высокий показатель кажущегося объема распределения (0,850 $\pm$ 0,036 л).

Анализ фармакокинетических параметров пентацина позволил установить снижение периода полувыведения ДТПУ при и/т введении (0,80 $\pm$ 0,006 ч) по сравнению с внутривенным

($1,15 \pm 0,05$ ч). Отмечали быстрое проникновение препарата в плазму крови после и/т введения: скорость и среднее время всасывания составили $2,22 \pm 0,08$ ч⁻¹ и $0,39 \pm 0,02$ ч, соответственно. Абсолютная биодоступность пентацина при данном пути поступления составила $103,7 \pm 4,1$ %.

Усредненные фармакокинетические зависимости концентраций ДТПУ от времени в плазме крови крыс представлены на рисунках 1 и 2.

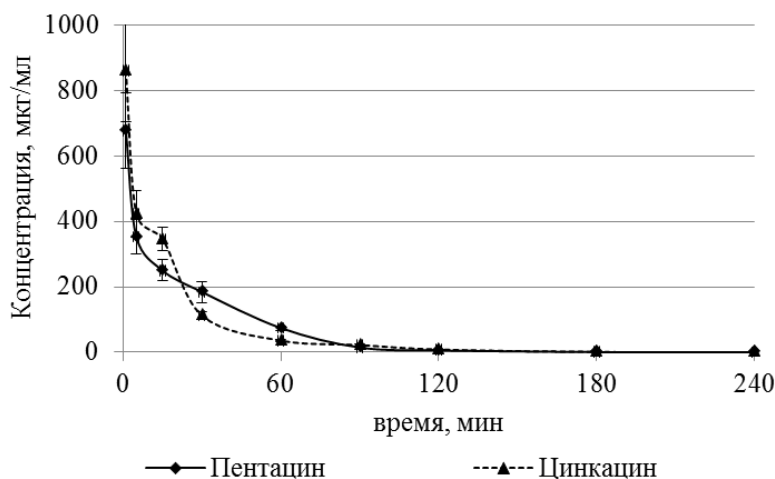


Рисунок 1. Усредненные зависимости концентраций ДТПУ в плазме крови крыс после в/в введения пентацина и цинкацина

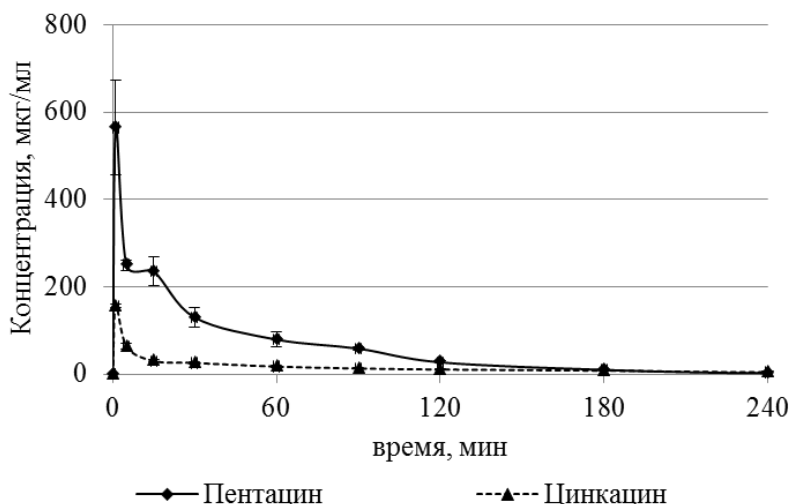


Рисунок 2. Усредненные зависимости концентраций ДТПУ в плазме крови крыс после и/т введения пентацина и цинкацина

После в/в введения пентацина и цинкацина фармакокинетика ДТПУ в плазме крови характеризуется разным распределением. Кривая зависимости концентрации ДТПУ для пентацина принимает более пологую форму на участке 5-60 мин. При этом для обоих препаратов наблюдается резкое снижение концентрации вещества в течение первых 30 мин, по-видимому, за счет быстрого распределения ДТПУ в ткани органов. В интервале 0,5-8 часов продолжительная фаза выведения веществ описывает кинетику их элиминации.

Максимум концентрации ДТПУ отмечали через 1 мин после в/в введения препаратов, который составил в среднем $678,5 \pm 27,8$ мкг/мл для пентацина и $862,1 \pm 17,2$ мкг/мл для цинкацина. Остаточная концентрация ДТПУ для пентацина и цинкацина через 24 ч находилась ниже предела количественного определения ($0,2$ нг/мл).

Максимальную концентрацию ДТПУ в плазме крови крыс после и/т введения регистрировали также через 1 мин, показатель составил $565,3 \pm 21,5$ мкг/мл для пентацина и $156,3 \pm 2,0$ мкг/мл для цинкацина. Элиминация ДТПУ для пентацина и цинкацина носила однофазный характер. После достижения максимума концентрации происходило ее резкое снижение к 5 мин, а затем постепенное уменьшение изучаемого показателя. Через 24 ч концентрация ДТПУ была ниже предела количественного определения.

Таким образом, при анализе рассчитанных фармакокинетических параметров ДТПУ в плазме крови крыс при в/в и и/т введении установлены различия между пентацином и цинкацином в процессах всасывания, распределения и элиминации.

Фармакокинетика ДТПУ в тканях легких

В результате проведенного исследования были получены значения фармакокинетических параметров ДТПУ в тканях легких экспериментальных животных (таблица 2).

Таблица 2.

Фармакокинетические параметры ДТПУ в тканях легких крыс при однократном в/в и и/т введении в дозе 125 мг/кг ($M \pm SE$)

Параметр	В/в введение		И/т введение	
	Пентацин	Цинкацин	Пентацин	Цинкацин
C_{max} , мкг/г	$288,2 \pm 2,02$	$172,2 \pm 0,17$	$1955,9 \pm 94,86$	$1087 \pm 10,33$
T_{max} , ч	0,0167	0,0167	0,0167	0,0167
$AUC_{0-\infty}$, мкг/г*ч	$209,9 \pm 2,52$	$64,1 \pm 2,31$	$2205,3 \pm 95,9$	$1882,6 \pm 9,41$
k_{el} , ч ⁻¹	$0,48 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,002$	$0,12 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,008$
$T_{1/2}$, ч	$1,43 \pm 0,029$	$2,07 \pm 0,045$	$5,79 \pm 0,226$	$3,21 \pm 0,069$
Cl , л/ч	$0,14 \pm 0,007$	$0,45 \pm 0,021$	$0,01 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$
V_d , л	$0,28 \pm 0,013$	$1,34 \pm 0,054$	$0,11 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,001$
$C_{max}/AUC_{0-\infty}$, ч ⁻¹	$1,37 \pm 0,029$	$2,69 \pm 0,023$	$0,89 \pm 0,042$	$0,58 \pm 0,028$
MRT, ч	$0,69 \pm 0,025$	$0,93 \pm 0,02$	$2,97 \pm 0,053$	$3,1 \pm 0,074$
f_T	$0,85 \pm 0,027$	$0,27 \pm 0,003$	$8,64 \pm 0,056$	$24,7 \pm 0,086$

После в/в введения препаратов ДТПУ быстро проникала в ткани легких с максимумом концентрации через 1 мин. Тканевая доступность (f_T), которая отражает степень распределения ДТПУ относительно плазмы крови, для пентацина и цинкацина была различной ($0,85 \pm 0,027$ и $0,27 \pm 0,003$, соответственно). Различия между препаратами отмечены и в процессах элиминации ДТПУ из тканей легких. Для цинкацина было характерно более длительное выведение (период полувыведения и среднее время удерживания ДТПУ составили

2,07±0,045 ч и 0,93±0,02 ч, соответственно) по сравнению с пентацином (1,43±0,029 ч и 0,69±0,025 ч, соответственно).

При и/т введении ДТПУ депонировалась в легких и постепенно распределялась по органам и тканям. Скорость всасывания для пентацина и цинкацина составила 0,89±0,042 ч⁻¹ и 0,58±0,028 ч⁻¹, соответственно, что определило почти двукратные отличия по периоду их полувыведения (5,79±0,226 ч для пентацина и 3,21±0,069 ч для цинкацина).

Различная скорость выведения пентацина и цинкацина при и/т введении, очевидно, обусловлена неодинаковыми пенетрирующими свойствами кальциевого и цинкового производного в отношении биологических мембран.

Более длительное нахождение препарата в ткани легких делает его более предпочтительным для профилактического введения при ликвидации последствий, связанных с нахождением радионуклидов во внешней среде. Однако для эффективного лечебного ингаляционного применения наиболее востребован фармакокинетический профиль препарата, предполагающий его быстрое поступление в кровь и последующую элиминацию органами выделительной системы.

Для проведения сравнительной оценки динамики поступления активного начала пентацина и цинкацина из легких в кровь после и/т введения строили график зависимости содержания ДТПУ в плазме относительно легких в процентах (рисунок 3).

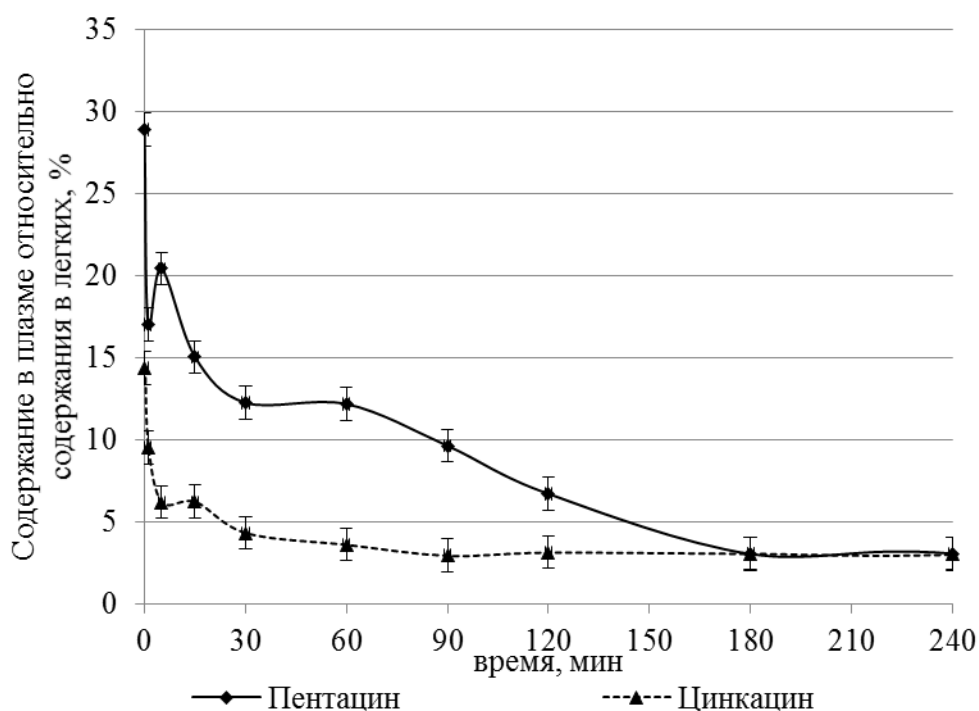


Рисунок 3. Содержание ДТПУ в плазме крови крыс относительно содержания в легких (%) после и/т введения пентацина и цинкацина

В течение 90 мин после и/т введения пентацина крысам концентрация препарата в плазме составляет 10-15% от содержания в легких, а к 180 мин после введения снижается до

3-4%. В то же время содержание цинкацина в плазме не превышает 5-15% от уровня в легких в первые 5 мин после введения, а затем соответствует 4-5% на протяжении 240 мин. Различия между препаратами были значимы при регистрации показателей через 5-90 мин после их и/т введения. Выявленные особенности указывали на более интенсивное в сравнении с цинкацином поступление пентацина в кровь после и/т введения.

Усредненные фармакокинетические зависимости концентрации ДТПУ от времени в тканях легких крыс в различные сроки после в/в и и/т введения представлены на рисунках 4 и 5.

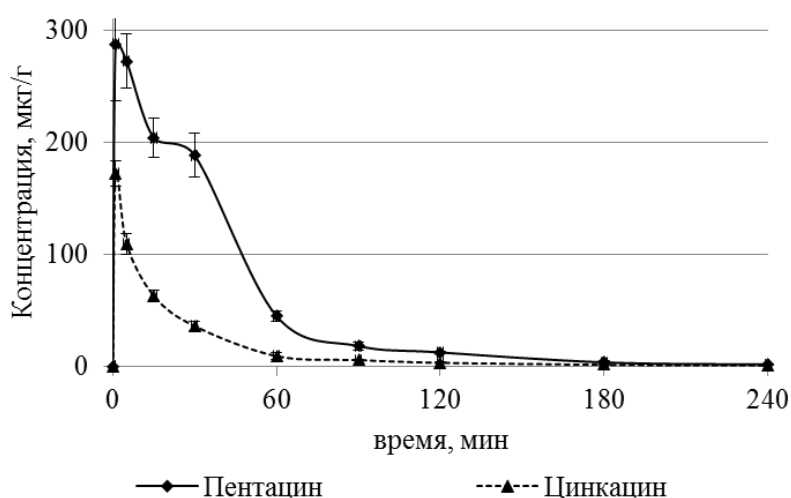


Рисунок 4. Усредненная зависимость концентрации ДТПУ в тканях легких крыс после в/в введения пентацина и цинкацина

Через 1 мин после введения препаратов фиксировали максимум концентрации, который составил 288,2 мкг/г для пентацина и 172,2 мкг/г для цинкацина. Полученные графики указывали на то, что ДТПУ быстро проникает в ткань легких после в/в введения. После достижения пика в течение 60 мин отмечали постепенное снижение концентрации в легких примерно до 10% от исходной. Вторую фазу снижения концентрации до 1-2 % от исходной наблюдали в течение 180-240 мин после введения. Остаточная концентрация в конечной временной точке 24 ч находилась ниже предела количественного определения.

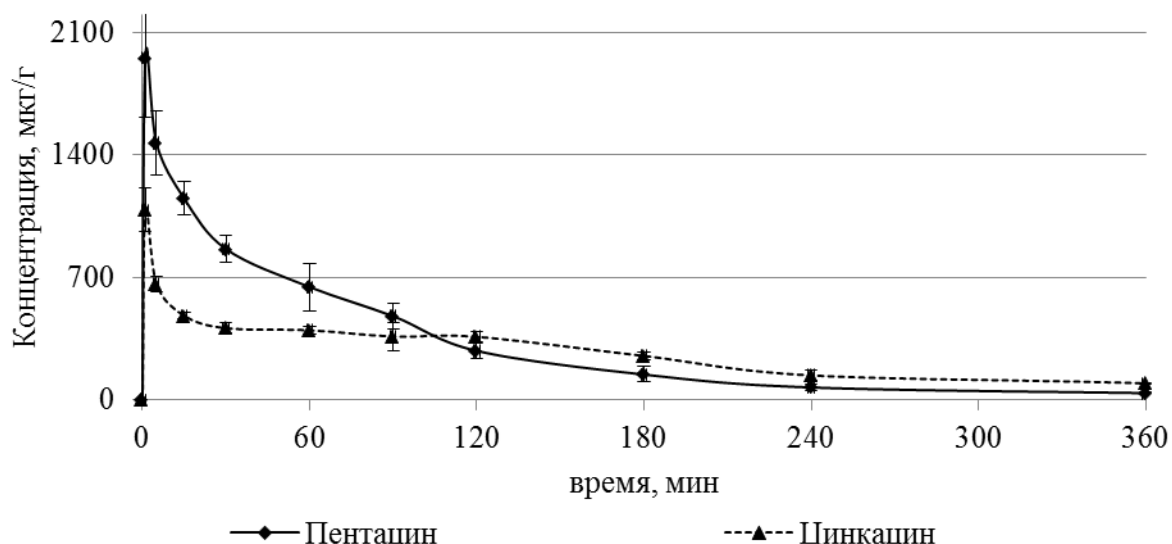


Рисунок 5. Усредненная зависимость концентрации ДТПУ в тканях легких крыс после и/т введения пентацина и цинкацина

Сходные результаты были получены после и/т введения препаратов. Максимум концентрации ДТПУ в тканях легких через 1 мин после введения достигал $1955,9 \pm 94,86$ мкг/г и $1086,9 \pm 10,33$ мкг/г для пентацина и цинкацина, соответственно. Элиминация ДТПУ носила однофазный характер. После быстрого снижения концентрации до 40-50% от исходной в течение 5-30 мин кривая носила более пологий характер, а в течение 120 мин после введения пентацина и 180-240 мин после введения цинкацина концентрация ДТПУ в легких снижалась до 10% от исходной. По истечении 24 часов после введения цинкацина концентрация ДТПУ достигала 2,03 мкг/г, а после введения пентацина была ниже предела обнаружения.

Заключение

Таким образом, установлено, что пентацин по сравнению с цинкацином при интратрахеальном введении в эквивалентных дозах обладает большей системной биодоступностью и скоростью всасывания, а также меньшим периодом полувыведения и элиминации. Особенности фармакокинетики пентацина в плазме крови после и/т введения крысам проявляются в достижении более высокой концентрации активного начала в сравнении с цинкацином ($565,3 \pm 21,5$ мкг/мл для пентацина и $156,3 \pm 2,0$ мкг/мл для цинкацина, различия в 3,6 раз), в более высокой абсолютной биодоступности ($103,7 \pm 4,1\%$ и $31,6 \pm 1,55\%$), в более быстром выведении (период полувыведения $0,80 \pm 0,006$ ч в сравнении с $1,56 \pm 0,004$ ч), в меньшем среднем времени всасывания ($0,39 \pm 0,02$ ч и $1,61 \pm 0,07$ ч) и кажущемся объеме распределения ($0,130 \pm 0,006$ л и $0,85 \pm 0,036$ л).

Выявленные особенности указывают на быстрое и полное поступление пентацина из легких в системный кровоток, на преимущественное распределение в плазме крови и малое проникновение в ткани, а также быстрое выведение из организма. Эти особенности могут

определять предпочтительность использования пентацина для декорпорации радионуклидов из легких, при которой после связывания с комплексообразователем радиоактивный материал не подвергается дальнейшему распределению в организме и элиминируется почками.

Список литературы

1. Ковтун В.Ю., Гладких В.Д., Давидович Ю.А. [и др.] К вопросу об использовании лекарственных форм пентацина и цинкацина. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015; 60 (1): 45-53.
2. Радионуклиды и производственная деятельность человека: Справочник / под ред. Л.А. Булдакова, В.С. Калистратовой. М.: ФУМБиЭП; 1997.
3. Peron N., Le Guen P., Andrieu V. [et al.] Inhalation therapy: inhaled generics, inhaled antidotes, the future of anti-infectives and the indications of inhaled pentamidine. Rev Mal Respir. 2013; 30 (10): 832-842.
4. Koizumi A., Fukuda S., Yamada Y. [et al.] Dosage of DTPA Administration by Inhalation // International Congress of the International Radiation Protection Association, Hiroshima, Japan. [Электронный ресурс]. 2000. Режим доступа: <http://www.irpa.net/irpa10/cdrom/00302.pdf>.