РАДИАЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ. РАДИОЭКОЛОГИЯ, 2020, том 60, № 2, с. 175–188

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 616-03:615.458:539.1.047

ПЕРСПЕКТИВЫ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ДОСТАВКИ МЕДИЦИНСКИХ СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ ПРИ РАДИАЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

© 2020 г. И. М. Иванов[1], А. С. Никифоров[1], М. А. Юдин[1], С. В. Чепур[1], Ю. А. Прошина[1,*], А. М. Свентицкая[1]

[1]*Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: proshinayulia@yandex.ru*

Поступила в редакцию 26.04.2019 г.

Рассмотрены возможности совершенствования медицинских средств защиты для оказания экстренной помощи в чрезвычайных ситуациях за счет ингаляционного введения лекарственных препаратов (ЛП). Охарактеризованы преимущества этого способа введения, обоснована целесообразность использования портативных ингаляторов сухого порошка в качестве технического средства доставки ЛП. Проведен анализ источников литературы, содержащих информацию об ингаляционном применении лекарственных препаратов из различных фармакологических групп. В качестве МСЗ, наиболее перспективных для ингаляционного применения при воздействии факторов радиационной природы, следует рассматривать радиопротекторы (цистамин, индралин, нафтизин), средства, оказывающее радиозащитное действие при профилактическом применении (эстрадиол), средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение (ПРО) (ондансетрон, метоклопрамид, метацин), радиомитигаторы (аналоги гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гормон роста, беталейкин), а также средства связывания инкорпорированных радионуклидов (пентацин). Это обусловлено наличием эффективных зарегистрированных в РФ и разрешенных для медицинского применения ЛП, а также технологической реализуемостью ингаляционных форм.

Ключевые слова: медицинские средства защиты, радиопротекторы, радиомитигаторы, первичная реакция на облучение, инкорпорированные радионуклиды, ингаляторы сухого порошка

DOI: 10.31857/S0869803120020058

Среди многочисленных факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на здоровье и жизнь человека, особое место занимает ионизирующее излучение. Существует риск возникновения аварий, в том числе вследствие диверсионных операций, на объектах ядерно-энергетического комплекса и в хранилищах радиоактивных отходов [1]. Кроме того, в современных условиях сохраняется вероятность применения ядерного оружия при военных конфликтах.

В настоящее время разработан и апробирован широкий перечень лекарственных препаратов (ЛП) с различным механизмом действия, предназначенных для применения в качестве медицинских средств защиты (МСЗ) при осуществлении профилактических и лечебных мероприятий в условиях действия поражающих факторов радиационной природы. Следует отметить, что наряду с поиском и разработкой новых перспективных ЛП, предназначенных для предотвращения возникновения или нивелирования детерминированных эффектов облучения, интенсивно ведутся работы по оценке возможных направлений совершенствования уже существующих лекарственных средств. Среди таких направлений особое место занимают разработка новых схем применения ЛП и внедрение инновационных способов их доставки в систему медицинской противорадиационной защиты.

Ингаляционный способ введения ЛП различных фармакологических групп может быть перспективной альтернативой пероральным и инъекционным методам введения как при профилактике негативных последствий внешнего облучения, так и при проведении лечебных мероприятий, направленных на купирование первичной реакции на облучение (ПРО), поддержание повышенной радиорезистентности организма и снижение степени инкорпорации радионуклидами при ингаляционном поступлении радиоактивных аэрозолей. Преимущество ингаляционного введения МСЗ заключается в высокой биодоступности лекарственного средства, высокой скорости на-

ступления и степени выраженности терапевтического эффекта [2].

В настоящее время для ингаляционной доставки ЛП широко используют однодозовые дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ). К преимуществам ДПИ относят отсутствие необходимости привлечения обученного медицинского персонала из-за простоты и удобства конструкции, высокую скорость подготовки устройства к применению, а также устойчивость к негативным факторам внешней среды. Следовательно, однодозовые ДПИ могут быть перспективными техническими средствами, предназначенными для само- и взаимопомощи при возникновении радиационных инцидентов. В то же время возможность их применения в качестве технических устройств доставки МСЗ при радиационных поражениях определяется рядом медико-технических требований:

– портативность и совместимость с существующими образцами обмундирования, а также с принятыми на снабжение Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС РФ) медицинскими наборами и укладками;

– независимость от источников энергии (полностью механические ДПИ);

– универсальная лекарственная форма (ЛФ) для использования фармакологических препаратов разных классов в комплекте с одним ингалятором; необходимость унификации ЛФ продиктована вариабельностью сценариев радиационных поражений, которая допускает последовательное применение нескольких ЛС в конкретной оперативной обстановке.

В свою очередь, технические особенности ДПИ определяют критерии, которым должны соответствовать ЛП и их ЛФ для снаряжения и оптимального использования в ингаляторах:

– разовая доза препарата (включая действующие и вспомогательные вещества) не должна быть более 50 мг;

– отсутствие местно-раздражающего действия;

– наличие значимых преимуществ перед пероральным и внутримышечным введением (скорость наступления эффекта, снижение эффективной дозы, наличие выраженного местного эффекта, невозможность создания лекарственной формы в виде раствора для внутримышечного введения);

– применение ЛП показано и возможно при состояниях, когда есть возможность самостоятельного введения и сохранено самостоятельное дыхание;

– пострадавший на момент оказания медицинской помощи находится без средств индивидуальной защиты органов дыхания;

– производство/регистрация ЛП локализовано на территории РФ.

С учетом требований, предъявляемых к ЛФ медицинских средств защиты в составе ДПИ, а также большого разнообразия ЛП из различных фармакологических групп, применяемых в настоящее время для осуществления профилактических и лечебных мероприятий при радиационных поражениях, представляется целесообразным провести анализ основных тенденций в развитии ингаляционных форм препаратов из основных групп МСЗ и сформировать перечень ЛП, наиболее перспективных для применения при воздействии поражающих факторов радиационной этиологии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

Возможность применения ингаляционных форм МСЗ при угрозе радиационного поражения в основном связана с профилактическим введением радиопротекторов. Предполагаемым преимуществом ингаляционного способа доставки может быть высокая биодоступность ЛП и, следовательно, скорость наступления эффекта.

Наиболее эффективными и быстродействующими являются препараты из группы серосодержащих радиопротекторов (цистамин, амифостин) и из группы биологически активных аминов (индралин, нафазолин, мексамин) [3]. В то же время большинство отечественных и зарубежных радиопротекторов, разрешенных к медицинскому применению, обладают нежелательными побочными свойствами, не в последнюю очередь обусловленными способом приема препарата [4, 5], что актуализирует поиск альтернативных путей введения классических радиопротекторов в организм.

Следует отметить, что еще в отечественных работах конца 1970-х годов была продемонстрирована радиозащитная эффективость серосодержащих радиопротекторов (тиофосфат ацетамидина и диэтилфосфат S-этилизотиурония) и адреномиметиков (мезатон) при ингаляционном введении [6].

Ранее при угрозе высокоинтенсивного воздействия γ- или γ-нейтронного излучения, не исключающего вероятность облучения в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь, отечественная медицинская служба располагала препаратом РС-1 (цистамин) в таблетках по 0.2 г; его разовая доза составляла 1.2 г (6 таблеток), за 30–60 мин до предполагаемого воздействия ионизирующих из-

лучений [4]. Повторный прием препарата был возможен не ранее чем через 4–6 ч.

Следует отметить, что цистамин в радиозащитных дозах может вызывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (диспептические явления в виде дискомфорта, жжения в области эпигастрия, тошнота, иногда рвота и диарея) и со стороны сердечно-сосудистой системы (снижение артериального давления) [7, 8]. Для изучения возможности снижения побочного действия цистамина 10% водный раствор препарата вводили крысам в виде аэрозоля при помощи ингаляционной камеры с ультразвуковым небулайзером [9]. Было установлено, что крысы экспериментальной группы в тесте "плавание с грузом" сохраняли бóльшую физическую выносливость по сравнению с животными, получавшими цистамин в дозе 100 мг/кг "классическим" (внутрибрюшинным) способом. Следовательно, ингаляционное введение цистамина может способствовать менее выраженному проявлению его нежелательных побочных эффектов, что свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения возможности ингаляционного применения препарата и разработки его новых лекарственных форм, совместимых с современными техническими устройствами доставки ЛП. Кроме того, вероятно, что ингаляционное введение цистамина позволит снизить его достаточно высокую эффективную радиозащитную дозу и увеличить скорость наступления эффекта.

В настоящее время табельным средством экстренной помощи для снижения тяжести последствий внешнего радиационного воздействия на территории РФ служит радиопротектор Б-190 (индралин) [10, 11]. Препарат включен в состав индивидуальных аптечек, сумок и войсковых медицинских противорадиационных комплектов, предназначенных для защиты и оказания помощи пораженным [12–15]. Препарат Б-190 принимают по 0.45 г (3 таблетки) за 10–15 мин до предполагаемого облучения, повторный прием возможен через 1 ч, но не более 3 раз в сутки [4]. Эффективная доза Б-190 при инъекционном введении экспериментальным животным (мыши) составляет 1–2 мг [16]. Препарат обладает малой токсичностью, большой терапевтической широтой, сохраняет радиозащитные свойства при совместном применении с другими радиопротекторами и средствами ранней патогенетической терапии, не оказывает влияния на умственную и физическую работоспособность [17–20].

В то же время следует отметить, что прием препарата может сопровождаться повышением артериального давления, урежением пульса до 38–40 ударов в минуту, атриовентрикулярной диссоциацией и атриовентрикулярной блокадой [6]. Изучение фармакологической активности индралина при ингаляционном введении, разработка ЛФ, оптимальной для применения в составе ДПИ, и новых схем введения препарата могут быть перспективны в рамках исследований по обеспечению удобства применения МСЗ в условиях действия поражающих факторов радиационной природы.

Для применения в качестве средства для внутримышечного введения при экстренной профилактике лучевых поражений НИИ военной медицины МО РФ в 1996 г. (патент № 2144357) [21] на основе 2-(α-нафтилметил)-имидазолина 2 нитрата был разработан препарат нафтизин, входящий в перечень лекарственных средств, включенных в нормы снабжения медицинским имуществом соединений, воинских частей и организаций ВС РФ на мирное время [10]. Эффективная доза препарата для человека при в/м введении в объеме 1 мл за 3–5 мин до предполагаемого облучения составляет 1 мг, скорость развития эффекта – 10–15 мин, длительность радиозащитного эффекта – 2 ч. Оптимальная радиозащитная доза нафтизина для крыс при в/б введении составляет 3–5 мг/кг [22]. Следует отметить, что при исследовании профилактической эффективности ингаляционного и интратрахеального введения нафтизина крысам были получены положительные результаты [22], что определяет целесообразность дальнейшего изучения особенностей действия препарата при ингаляционном применении и усовершенствование ЛФ.

В США и странах Западной Европы к числу препаратов, разрешенных к клиническому применению для профилактики радиационных поражений, относят амифостин (WR 2721, этиол). Высокий радиозащитный эффект амифостина обусловлен серосодержащей группой и развивается при профилактическом применении в дозе 1300–1600 мг за 10–20 мин до внешнего γ-облучения 1–10 Гр [23, 24]. Амифостин обладает рядом недостатков, среди которых небольшое "профилактическое окно" (15–30 мин до облучения), необходимость внутривенного введения [25], а также выраженная токсичность (тошнота, рвота, сомноленция, гипотензия), поэтому разработке альтернативных лекарственных форм амифостина придают большое значение [26]. Однако в ходе сравнительных экспериментальных исследований было показано, что WR 2721 при ингаляционном применении не обладал радиозащитным действием, в то время как при внутрибрюшинном введении (в/б) препарата мышам в дозе 400 мг/кг отмечали выраженный радиозащитный эффект [27].

Помимо табельных и разрешенных для клинического использования радиопротекторов, перспективным направлением может стать разработка

ингаляционных форм препарата группы эстрогенов – β-эстрадиола, обладающего противолучевой активностью при профилактическом введении. При оценке радиозащитной эффективности β-эстрадиола в условиях острого облучения было установлено, что при внутримышечном введении мышам в дозах 20 и 40 мг/кг за 5 сут до радиационного воздействия показатель фактора изменения дозы препарата по критерию выживаемости животных составил 1.19 и 1.26 соответственно [28].

За рубежом активно проводят исследования в области разработки ингаляционных форм β-эстрадиола. В опытах на крысах показаны отсутствие у него местно-раздражающего действия при ингаляционном введении и умеренный местный противовоспалительный эффект за счет снижения реактивности бронхов к ацетилхолину [29]. В клинических исследованиях применение эстрадиола в ингаляционной форме способствовало снижению приступов астмы и потребности в глюкокортикоидах [30]. Известны результаты разработки и клинических испытаний интраназальной формы 17-β-эстрадиола S21400 (Aerodiol) в схеме пульс-терапии заболеваний, сопровождающихся эстрогенной недостаточностью [31]. Показан дозозависимый эффект препарата при применении в диапазоне доз 100–900 мкг в течение 12 нед. Установлено, что β-эстрадиол в дозах 200–600 мкг обеспечивал необходимый уровень эстрогена в крови, что свидетельствует о достаточной биодоступности препарата.

Завершены исследования по разработке ингаляционных форм эстрадиола для системной доставки, которые представляют собой частицы с различной пористостью [32]. Интратрахеальное введение препарата в форме больших пористых и малых непористых частиц сопровождалось высокими показателями биодоступности в сравнении с его подкожным введением – 60–86 и 18–38% с продолжительностью поддержания повышенного уровня активного начала в плазме крови в течение 5 и 1 сут соответственно. Следует отметить, что в результате анализа показателей бронхоальвеолярного лаважа местно-раздражающего действия препарата выявлено не было.

Таким образом, изучение эффективности эстрадиола при профилактическом применении в ингаляционной форме в составе ДПИ представляет практический интерес. Кроме того, в области разработки ингаляционных форм этого препарата существует значительный научно-практический задел.

Таким образом, перспективность дальнейшего изучения особенностей действия радиопротекторов при ингаляционном применении, в том числе и в составе ингаляторов, обусловлена современными требованиями к переносимости, удобству применения, а также положительными результатами доклинических исследований [6, 9, 22]. В качестве потенциальных ЛП, пригодных для ингаляционного применения в составе ДПИ, следует рассматривать цистамин, индралин, нафтизин и эстрадиол.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СРЕДСТВ ПРОФИЛАКТИКИ И КУПИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ РЕАКЦИИ НА ОБЛУЧЕНИЕ

ПРО относят к числу наиболее ранних клинических синдромов радиационного поражения и наблюдают при облучении в дозах, близких к абсолютно смертельным (8–10 Гр). Этот синдромокомплекс включает анорексию, тошноту, рвоту, диарею, головокружение, головную боль, быструю утомляемость, слабость, апатию, повышение температуры тела, снижение артериального давления вплоть до развития коллапса. Проявления ПРО особенно опасны при продолжающемся облучении, когда от состояния работоспособности человека зависят скорость завершения работ в зоне чрезвычайной ситуации с фактором радиационной природы и время выхода из нее. В этих условиях профилактика и купирование проявлений ПРО способствуют не только поддержанию трудоспособности человека, но и косвенно – снижению дозы облучения организма.

Для профилактики и купирования основных клинических проявлений ПРО при радиационном поражении, в первую очередь, рвотной реакции и тошноты, в РФ в качестве табельного лекарственного средства в состав аптечек, используемых при радиационных авариях военного времени, включен латран (ондансетрона гидрохлорид дигидрат) [12, 33]. Это противорвотный препарат из группы селективных блокаторов 5-HT3-серотониновых рецепторов центральной и периферической нервной системы. Помимо антиэметического действия, препарат обладает определенной анксиолитической активностью, не вызывает снижения работоспособности, нарушений координации движений и седативного эффекта [11, 34]. Латран выпускают в таблетированной форме и в форме раствора для внутримышечного и внутривенного введения, что позволяет его использование как для профилактики эметической реакции, так и для купирования уже развившейся рвоты [4, 35]. Вместе с тем проявления побочных реакций (головная боль, аллергические реакции) могут оказывать влияние на работоспособность. Следует отметить, что проведенные клинические исследования ондансетрона при ингаляционном введении в дозе 8 мг посредством небулайзера для купирования диспное показали его безопасность [36].

Кроме того, в перечень лекарственных средств, включенных в состав комплектов меди-

цинского имущества для войскового звена медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации на военное время [10, 33] входит метоклопрамид – противорвотный препарат из группы метоксибензамида, специфический блокатор $Д_2$-дофаминовых рецепторов триггерной зоны рвотного центра [6]. Метоклопрамид выпускают в таблетированной форме (по 10 мг) и в виде 0.5%-ного раствора для инъекций в ампулах по 2 мл. В качестве побочных эффектов следует отметить экспирамидные нарушения по типу проявления паркинсонизма, связанные с блокадой дофаминовых рецепторов мозга, головокружение и сонливость, которые могут нарушать координацию движений и тем самым снижать работоспособность [6]. В доступной литературе отсутствует информация об исследованиях эффективности препарата при ингаляционном применении.

К средствам профилактики и купирования ПРО относят и антидиарейные средства. Из препаратов, зарегистрированных в РФ, к ним относится метацин – избирательно действующий периферический М-холинолитик, который снижает тонус и уменьшает двигательную активность желудочно-кишечного тракта. Метацин выпускается в виде таблеток и ампул с 0.1%-ным инъекционным раствором, что снижает его эффективность при неукротимой рвоте и “боязни иглы” на этапе оказания само- и взаимопомощи при радиационном поражении.

Таким образом, применение ингаляционного способа введения противорвотных и противодиарейных средств с помощью ДПИ при профилактике и купировании ПРО представляется перспективным, особенно с учетом ограничений существующих технологий (невозможность перорального введения при самостоятельном применении из-за быстро развивающегося манифестного эметического синдрома и “боязни иглы” при применении инъекционных форм). Кроме того, среди преимуществ ингаляционной терапии следует указать высокую скорость наступления эффекта и вероятность снижения побочных эффектов препаратов. В качестве препаратов, представляющих интерес для изучения, следует рассматривать ондансетрон, метоклопрамид и метацин.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОМИТИГАТОРОВ

В настоящее время в качестве одной из перспективных групп лечебно-профилактических средств, предназначенных для оказания медицинской помощи пострадавшим от воздействия ионизирующих излучений в рамках первой врачебной помощи, рассматривают радиомитигаторы. Эти вещества относятся к различным фармакологическим группам и представлены биополимерами микробного происхождения, антиоксидантами, стероидами и цитокиновыми факторами роста. Наибольший практический интерес представляют интерлейкин-1β, гормон роста и колониестимулирующие факторы (эритропоэтин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), Г-КСФ), потому что для этих препаратов показаны высокая лечебная эффективность и наличие зарегистрированных в РФ инъекционных лекарственных форм [37]. Однако применение веществ пептидной и белковой структуры имеет ряд ограничений, к числу которых можно отнести гидрофильность, неустойчивость к химическим агентам и протеолитическим ферментам, а также невозможность перорального применения, обусловленную ферментативной и кислотной деградацией в желудочно-кишечном тракте. При в/в введении препараты обладают коротким периодом полураспада, готовые инъекционные формы требуют особых условий хранения, а формы для приготовления *ex tempore* (лиофилизат для приготовления раствора) непрактичны для применения на догоспитальных этапах медицинской помощи.

Эти обстоятельства актуализируют поиск альтернативных путей введения радиомитигаторов. В качестве наиболее вероятного пути поступления пептидных препаратов в организм можно рассматривать ингаляционное введение, которое в случае радиомитигаторов цитокиновой природы будет иметь преимущества перед другими способами. В качестве вероятного недостатка ингаляционного применения радиомитигаторов можно указать невысокую биодоступность белковых препаратов (не более 40–50% для гормона роста и Г-КСФ) [38–40]. В то же время разработаны подходы к повышению биодоступности белковых препаратов, реализованные за счет использования усилителей проницаемости биологических барьеров, применения ингибиторов протеаз или упаковки макромолекул в микрочастицы и липосомы [41].

Возможность ингаляционного введения ГМ-КСФ была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях на обезьянах [42]. В исследовании Reed et al. [43] было показано, что биологический эффект ГМ-КСФ при ингаляционном введении мышам превосходит эффективность препарата при в/б введении. В дальнейшем было установлено, что ингаляционное применение ГМ-КСФ в аэрозольной форме при легочном альвеолярном протеинозе у мышей безопасно и эффективно даже при продолжительном введении [44, 45].

Следует отметить, что эффективность ингаляционного применения ГМ-КСФ показана и в клинических исследованиях [46, 48]. Кроме того,

ингаляционное введение ГМ-КСФ в дозе 300 мкг рекомендовано в схеме лечения острой лучевой болезни (ОЛБ) в течение 14–21 сут после внешнего γ-облучения [49].

При анализе данных литературы показана потенциальная возможность ингаляционного применения Г-КСФ. Клинические исследования ингаляционных форм цитокина практически отсутствуют, что, вероятно, обусловлено нестабильностью препарата при ультразвуковой возгонке в небулайзерах [50]. В результате экспериментальных исследований на животных было показано, что Г-КСФ при ингаляционном поступлении адсорбируется в легких и вызывает увеличение количества лейкоцитов в периферической крови [39, 40].

Для повышения биодоступности и эффективности цитокина при ингаляционном применении предложены его пегилированные формы. Показано, что аэрозольное введение пегилированных форм Г-КСФ позволяло повысить абсорбцию по сравнению с интратрахеальной инстилляцией, при этом биологический эффект (увеличение содержания лейкоцитов в крови) для обоих способов введения был сопоставим [51]. При интратрахеальной инстилляции биодоступность Г-КСФ в среднем составила 11.6 и 27.4% по сравнению с в/в и п/к введением соответственно, в то время как при интраназальном введении не превышает 1–2% [52, 53].

Для повышения биодоступности также могут применяться различные усилители абсорбции: сурфактанты (лаурет-9, гликохолат натрия) и ингибиторы протеаз (апротинин, бестатин) [53].

Показано, что биодоступность гормона роста человека при ингаляционном введении составляет 5–45% [38, 54, 55]. Абсорбция гормона роста при ингаляционном введении сопоставима с показателем его всасывания при инсуффляции [30] и значительно выше по сравнению с интратрахеальной инстилляцией [54].

Тем не менее, несмотря на большое число работ, посвященных изучению эффективности и фармакокинетике гормона роста при различных путях введения, разработка альтернативных путей введения препарата, таких как интраназальный или ингаляционный, по-прежнему находится на стадии экспериментов и характеризуется рядом недостатков. В частности, при интраназальном введении рекомбинантного гормона роста человека для достижения достаточной концентрации препарата в плазме крови необходимы усилители абсорбции, что может вызывать раздражение слизистой носа [56]. Кроме того, при ингаляционной терапии возможна агрегация препарата в процессе распыления при помощи небулайзера, что приводит к необходимости поиска подходов к повышению стабильности, например, путем добавления детергентов или введения препарата в форме сухого аэрозоля [50].

Перспективность и возможность получения ингаляционных форм радиомитигаторов пептидной и белковой структуры подтверждены проведенными за рубежом исследованиями по оценке свойств микрочастиц рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 в форме сухого порошка для ингаляций. Микрочастицы, полученные методом двойной эмульсии на основе ПЛГА (полилактид-ко-гликолид)-полимера и микронизированного маннитола, обладали высокими показателями высвобождения действующего вещества (90% от номинальной дозы в капсуле) и размерами частиц, удовлетворяющими требованиям для ингаляционного применения (масс-медианный аэродинамический диаметр менее 5 мкм) [57].

На основании анализа эффективности потенциальных радиомитигаторов цитокиновой природы при их ингаляционном введении как в сравнении с другими способами введения, так и при их использовании в комплексе с усилителями проницаемости, можно заключить, что для увеличения биодоступности необходимо комбинировать макромолекулы с соединениями, повышающими степень проникновения белков через различные гистогематические барьеры. При использовании веществ пептидной природы в качестве потенциальных медицинских средств защиты от последствий радиационного поражения ингаляционный путь введения может быть привлекательной альтернативой инъекционному пути, однако для практической реализации ингаляционного способа доставки необходимо применение усилителей проницаемости, в качестве которых могут быть использованы ингибиторы протеаз и вспомогательные вещества, обладающие поверхностно-активными свойствами. Анализ данных по активности усилителей проницаемости указывает на перспективность применения солей желчных кислот (гликохолевой, таурохолиевой), жирных кислот (олеиновая, пальмитиновая, линолевая), неионогенных поверхностно-активных веществ (Твин-80, Спан-85) и циклодекстринов [58]. Однако токсичность усилителей проницаемости при их ингаляционном курсовом введении диктует необходимость проведения дополнительных исследований их безопасности. Известно, что хроническое введение усилителей абсорбции (спирты, желчные кислоты и циклодекстрины) может повреждать альвеолярный эпителий [46, 47].

Наряду с использованием усилителей проницаемости на биодоступность белковых средств, в частности, радиомитигаторов цитокиновой природы, при ингаляционном введении в большинстве случаев оказывают влияние лекарственная

форма и способ введения. При этом выбор ЛФ (раствор для небулайзера, дозированный аэрозольный баллончик, сухой порошок для ингаляций) должен осуществляться на основании исследований стабильности препаратов при хранении в растворах, при воздействии ультразвуком и с учетом сравнительных данных биодоступности.

Таким образом, при достижении требуемой эффективности препаратов, обусловленной, в том числе, высокой биодоступностью за счет использования вспомогательных веществ, ингаляционное применение соединений пептидной и белковой структуры (Г-КСФ, ГМ-КСФ, гормон роста, беталейкин) в комплексе с усилителями проницаемости в качестве противорадиационных МСЗ может быть перспективно. Наиболее востребованным препаратом цитокиновой природы для создания ингаляционной лекарственной формы следует признать Г-КСФ, обладающий высокой биологической активностью и безопасностью, а также хорошей биодоступностью без применения усилителей проницаемости, показанной в многочисленных клинических исследованиях. Однако существующие в настоящее время лекарственные формы препарата (раствор для инъекций во флаконах), а также требования по хранению делают его недоступным для применения на догоспитальных этапах медицинской эвакуации. Появление ингаляционной формы Г-КСФ может существенно повысить качество оказания медицинской помощи при радиационных поражениях.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАТЕЛЕЙ ДЛЯ СВЯЗЫВАНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ, ИНКОРПОРИРОВАННЫХ В ЛЕГКИЕ

При ингаляционном поражении радиоактивными аэрозолями важным преимуществом ингаляционного применения комплексообразователей является местный эффект в области поражения.

В настоящее время в РФ разработана целая линейка отечественных средств по выведению инкорпорированных в организм радионуклидов: цезия (ферроцин), плутония, америция и других трансплутониевых элементов (пентацин и цинкацин), урана и бериллия (тримефацин), а также полония-210 (оксатиол) [59].

Комплексоны радиоактивных аэрозолей рассматривают за рубежом в качестве перспективных МСЗ для применения в ингаляционной форме. Хелатирующие агенты на основе диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА и ее кальциевая и цинковая соль – Ca-ДТПА и Zn-ДТПА соответственно) при в/в введении служат эффективными средствами связывания радионуклидов и рассматриваются в качестве перспективных антидотов, в первую очередь при ингаляционной инкорпорации радиоактивных материалов [60].

Возможность доставки хелатирующего агента ДТПА непосредственно в альвеолярную область привлекает внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей с точки зрения потенциально более высокого местного эффекта (по сравнению с системным введением) и эффективностью декорпорации радионуклидов. При этом ингаляционное введение ДТПА не исключает необходимости его в/в применения в дальнейшей терапии, однако в условиях отсутствия квалифицированного медицинского персонала и возможности в/в доступа ингаляционный путь для оказания само- и взаимопомощи представляется наиболее перспективным. Представления о роли и месте ингаляционных форм комплексонов в системе оказания медицинской помощи при поражении радионуклидами прослеживаются в ряде публикаций [61–63]. Работы в этом направлении актуализированы в связи с необходимостью оказания помощи при массовом поступлении пострадавших. Так, за рубежом помимо существующих форм Ca-ДТПА (раствор для ингаляции при помощи небулайзера и для в/в введения), разработаны комплексоны в форме сухого порошка для ингаляции [62], в том числе с применением технологии пористых частиц [63]. Результаты исследований этих форм указывают на высокую эффективность и возможность практического использования в схемах оказания помощи на догоспитальном этапе.

Состав фазово-дисперсного аэрозоля, сформированного полученными методом распылительной сушки пористыми частицами ДТПА с масс-медианным аэродинамическим диаметром частиц 4.5 мкм, в сравнении с традиционными микронизированными порошками был более оптимальным для осаждения в альвеолярном сегменте. В опытах на крысах, ингаляционно контаминированных оксидом плутония, введение ДТПА в форме сухого порошка способствовало повышению экскреции плутония с мочой по сравнению с системным введением хелатора [63].

Следует отметить, что в РФ существует научно-практический задел в области создания ингаляционных форм комплексообразователей радиоактивных аэрозолей. В частности, препарат “Пентацин” (кальция тринатриевая соль диэтилентриаминопентауксусной кислоты) в форме раствора для в/в введения и ингаляций производится ФГУП НПЦ “Фармзащита” ФМБА России и может быть использован в качестве эффектив-

Таблица 1. Перечень лекарственных препаратов, перспективных для создания ингаляционной формы в виде порошка для ингаляций
Table 1. List of promising drugs for the creation of powder inhalation form

Наименование	Эффективная доза	Раздражающее действие при ингаляционном введении	Цель разработки ингаляционной формы	Данные о производителе в РФ
Радиопротекторы				
Цистамин	0.2–0.8 г [4]	отсутствует [9]	↓ дозы, ↑ скорости развития эффекта	В РФ не производится
Индралин	1–2 мг [64]	данные отсутствуют	↓ дозы, ↑ скорости развития эффекта	ФГУП “НПЦ “Фармзащита”
Нафазолин	1–2 мг [65]	отсутствует [22]	↓ дозы, ↑ скорости развития эффекта	ФГУП “Московский эндокринный завод”
Средства, обладающие радиозащитным действием при профилактическом применении				
β-эстрадиол	5–10 мг [32]	отсутствует [32]	↓ дозы, ↑ скорости развития эффекта	В РФ не производится
Средства купирования ПРО				
Ондансетрон	10–15 мг [66]	отсутствует [36]	↑ скорости наступления эффекта, замена пероральных препаратов	ФГУП “НПЦ “Фармзащита”
Метоклопрамид	10 мг [67]	данные отсутствуют		ФГУП “Московский эндокринный завод”
Метоциния йодид	0.5–2 мг [68]	данные отсутствуют		ООО “Фармакор продакшн”
Средства ранней патогенетической терапии лучевых поражений (радиомитигаторы)				
Г-КСФ	до 500–600 мкг/сут [69]	отсутствует [51]	удобство применения, замена инъекционных препаратов	ООО “Нанолек”
Гормон роста	от 3–4 мкг/кг [70]	+/– [56]		АО “Фармстандарт”
Беталейкин	не менее 50 мкг/кг/сут [71]	отсутствует [57]		ФГУП “ГНИИ Особо чистых биопрепаратов”
Комплексообразователи радиоактивных аэрозолей				
Кальция тринатрия пентетат	250–1500 мг [72]	данные отсутствуют	Доставка к месту действия поражающего агента	ФГУП “НПЦ “Фармзащита”

ного средства для ингаляционного введения в условиях ЧС радиационного характера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании экспериментальных и клинических данных об эффективности препаратов, а также исходя из предполагаемых сценариев поражений, развивающихся при ЧС радиационной природы, проведен выбор перспективных средств профилактики и лечения радиационных поражений для ингаляционного применения в качестве МСЗ. Характеристики фармакологических средств, которые соответствуют критериям отбора для оценки возможности их ингаляционного применения в составе ДПИ, представлены в табл. 1.

Несмотря на очевидные преимущества ингаляционной доставки лекарственных средств, позволяющие рассматривать их в качестве перспек-

тивных МСЗ, наличие в арсенале медицинской службы инъекционных (шприц-тюбик) и пероральных форм (таблетки) препаратов требует уточнения тактики применения препаратов в ингаляционных ЛФ на различных этапах медицинской эвакуации.

Не меньшую актуальность приобретает проведение сравнительных исследований эффективности и переносимости препаратов при ингаляционном и парентеральном введении для обоснования необходимости разработки ингаляционных форм. Для реализации этого направления особое внимание следует уделить вопросу применения ингаляционных препаратов при поражениях, которые предполагают применение средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД). Данный аспект требует проведения дополнительных исследований по уточнению порядка применения МСЗ на основе анализа вероятных сценариев поражений лиц, участвующих в ликвидации ЧС радиационного характера при нахождении в СИЗОД.

Ограничения в применении МСЗ в ингаляционной форме могут быть связаны с отсутствием или выраженным угнетением сознания у пострадавшего, выраженными нарушениями дыхания, ранениями и травмами головы и шеи. Возможность применения МСЗ в ингаляционной форме при отсутствии сознания и самостоятельного дыхания, по-видимому, следует рассматривать только на этапах оказания врачебной помощи.

Учитывая эти особенности, наиболее перспективными лекарственными препаратами, которые могут быть применены в ингаляционной форме при радиационных поражениях на этапах медицинской эвакуации, следует считать:

– радиопротекторы (цистамин, индралин, нафтизин) для удобства и простоты применения;

– средства, обладающие радиозащитным действием при профилактическом применении (эстрадиол и его аналоги);

– средства профилактики и купирования ПРО (латран, метоклопрамид, метацин), для повышения скорости наступления эффекта;

– Г-КСФ, беталейкин и гормон роста, для наиболее раннего начала применения радиомитигаторов после радиационного поражения с последующим переходом на курсовое подкожное введение цитокина;

– пентацин, для наиболее раннего начала применения средств связывания радионуклидов после радиационного поражения с последующим переходом на ингаляцию небулайзером и в/в введение комплексообразователя.

Окончательное заключение о возможности ингаляционного применения препаратов требует проведения расширенных исследований, которые позволят:

– экспериментально обосновать эффективность перспективных средств при их ингаляционном введении на модели радиационного воздействия;

– изучить возможность рецептурирования перспективных средств в ЛФ, пригодных для ингаляционного введения;

– провести оценку критических параметров лекарственного аэрозоля, получаемого при использовании перспективных препаратов в комплексе с существующими ингаляторами и перспективными макетными образцами;

– оптимизировать состав ЛФ и характеристики ингалятора для достижения требуемых параметров, обеспечивающих доставку ЛП в эффективных дозах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Халимов Ю.Ш., Гребенюк А.Н., Легеза В.И. и др.* Современное состояние и перспективы совершенствования специализированной помощи при остром костно-мозговом синдроме радиационной этиологии // Воен.-мед. журн. 2013. Т. 334. № 1. С. 25–32. [*Khalimov Y.S., Grebenyuk A.N., Legeza V.I. et al.* Sovremennoe sostoyanie i perspektivy sovershenstvovaniya spetsializirovannoi pomoshchi pri ostrom kostno-mozgovom sindrome radiatsionnoi etiologii // Voen.-med. zhurn. 2013. V. 334. № 1. P. 25–32. (In Russian)]

2. *Weers J.G., Miller D.P.* Formulation design of dry powders for inhalation // J. Pharm. Sci. 2015. V. 104. № 10. P. 3259–3288.

3. *Васин М.В.* Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиац. биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467. [*Vasin M.V.* Klassifikatsiya protivoluchevykh sredstv kak otrazhenie sovremennogo sostoyaniya i perspektivy razvitiya radiatsionnoi farmakologii // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2013. V. 53. № 5. P. 459–467. (In Russian)]

4. *Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н.* Современные возможности медикаментозной профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Воен.-мед. журн. 2011. Т. 332. № 2. С. 13–17. [*Grebenyuk A.N., Zatsepin V.V., Nazarov V.B., Vlasenko T.N.* Sovremennye vozmozhnosti medikamentoznoi profilaktiki i rannei terapii radiatsionnykh porazhenii // Voen.-med. zhurn. 2011. V. 332. № 2. P. 13–17. (In Russian)]

5. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И.* Перспективы использования радиопротекторов для повышения эффективности медицинской противорадиационной защиты Вооруженных сил // Воен.-мед. журн. 2013.

Т. 334. № 7. С. 46–50. [*Grebenyuk A.N., Legeza V.I.* Perspektivy ispol'zovaniya radioprotektorov dlya povysheniya effektivnosti meditsinskoi protivoradiatsionnoi zashchity Vooruzhennykh sil // Voen.-med. zhurn. 2013. V. 334. № 7. P. 46–50. (In Russian)]

6. *Жеребченко П.Г.* Эффект радиопротекторов при ингаляционном способе введения // Мед. радиология. 1978. № 2. С. 74–77. [*Zherebchenko P.G.* Effekt radioprotektorov pri ingalyatsionnom sposobe vvedeniya // Meditsinskaya radiologiya. 1978. № 2. P. 74–77. (In Russ.)]

7. *Васин М.В.* Средства профилактики и лечения лучевых поражений. М., 2006. 340 с. [*Vasin M.V.* Sredstva profilaktiki i lecheniya luchevykh porazhenii. M., 2006. 340 p. (In Russian)]

8. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Зацепин В.В.* Радиационные аварии: опыт медицинской защиты и современная стратегия фармакологического обеспечения // Радиац. гигиена. 2012. Т. 5. № 3. С. 53–57. [*Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Zatsepin V.V.* Radiatsionnye avarii: opyt meditsinskoi zashchity i sovremennaya strategiya farmakologicheskogo obespecheniya // Radiatsionnaya gigiena. 2012. V. 5. № 3. P. 53–57. (In Russian)]

9. *Краев С.Ю., Драчев И.С., Селезнев А.Б.* Изучение возможности снижения побочного действия цистамина при его ингаляционном введении // Проблемы химической защиты и репарации при радиационных воздействиях: Тез. докл. Междунар. конф. Дубна, 2018. С. 81–83. [*Kraev S.Y., Drachev I.S., Seleznev A.B.* The study of possibility to decrease side effects of cystamine in inhalation // Problemy khimicheskoi zashchity i reparatsii pri radiatsionnykh vozdeistviyakh: Conf. proc. Dubna, 2018. P. 81–83. (In Russian)]

10. Формуляр лекарственных средств медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации (пятое издание) / Под ред. А.Я. Фисуна и Ю.В. Мирошниченко. М.: ГВКГ им. Бурденко, 2014. 178 с. [Formulyar lekarstvennykh sredstv meditsinskoi sluzhby Vooruzhènnykh Sil Rossiiskoi Federatsii (pyatoe izdanie) / Pod red. A.Ya. Fisuna i Yu.V. Miroshnichenko. M.: GVKG im. Burdenko, 2014. 178 p. (In Russian)]

11. *Гребенюк А.Н., Гладких В.Д.* Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Радиац. биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 132–149. [*Grebenyuk A.N., Gladkikh V.D.* Sovremennoe sostoyanie i perspektivy razrabotki lekarstvennykh sredstv dlya profilaktiki i rannei terapii radiatsionnykh porazhenii // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2019. V. 59. № 2. P. 132–149. (In Russian)]

12. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Гладких В.Д. и др.* Практическое руководство по использованию медицинских средств противорадиационной защиты при чрезвычайных ситуациях и обеспечению ими аварийных медико-санитарных формирований и региональных аварийных центров. М.: Комментарий, 2015. 304 с. [*Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Gladkikh V.D. et al.* Prakticheskoe rukovodstvo po ispolzovaniyu meditsinskikh sredstv protivoradiatsionnoi zashchity pri chrezvychainykh situatsiyakh i obespecheniyu imi avariinykh mediko-sanitarnykh formirovanii i regionalnykh avariinykh tsentrov. M.: Kommentarii, 2015. 304 p. (In Russian)]

13. *Мирошниченко Ю.В., Бояринцев В.В., Гребенюк А.Н. и др.* Применение современных аптечек и сумок при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013. № 2. С. 176–181. [*Miroshnichenko Y.V., Boyarintsev V.V., Grebenyuk A.N. et al.* Primenenie sovremennykh aptechek i sumok pri likvidatsii posledstvii chrezvychainykh situatsii // Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. 2013. № 2. P. 176–181. (In Russian)]

14. Методические указания по порядку применения медицинских средств противорадиационной защиты. М.: ГВМУ МО РФ, 2011. 30 с. [Metodicheskie ukazaniya po poryadku primeneniya meditsinskikh sredstv protivoradiatsionnoi zashchity. M.: GVMU MO RF, 2011. 30 p. (In Russ.)]

15. *Землянников Д.А., Аветисов Г.М.* Вопросы противорадиационной защиты специалистов аварийно-спасательных формирований МО РФ // Медицина катастроф. 2014. № 4 (88). С. 15–17. [*Zemlyannikov D.A., Avetisov G.M.* Voprosy protivoradiatsionnoi zashchity spetsialistov avariino-spasatel'nykh formirovanii MO RF // Meditsina katastrof. 2014. № 4 (88). P. 15–17. (In Russian)]

16. *Васин М.В., Антипов В.В., Комарова С.Н. и др.* Противолучевые свойства индралина при совместном применении с цистамином и мексамином // Радиац. биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 2. С. 243–246. [*Vasin M.V., Antipov V.V., Komarova S.N. et al.* Protivoluchevye svoistva indralina pri sovmestnom primenenii s tsistaminom i meksaminom // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2011. V. 51. № 2. P. 243–246. (In Russian)]

17. *Васин М.В., Антипов В.В., Комарова С.Н. и др.* Противолучевые свойства индралина при совместном применении с цистамином и мексамином // Радиац. биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 2. С. 243–246. [*Vasin M.V., Antipov V.V., Komarova S.N. et al.* Protivoluchevye svoistva indralina pri sovmestnom primenenii s tsistaminom i meksaminom // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2011. V. 51. № 2. P. 243–246. (In Russian)]

18. *Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Аксенова Н.В. и др.* Влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина-1β на выживаемость и костномозговое кроветворение облученных мышей // Радиац. биология. Радиоэкология. 2010. Т. 50. № 4. С. 475–480. [*Grebenyuk A.N., Zatsepin V.V., Aksenova N.V. et al.* Vliyanie posledovatel'nogo primeneniya preparata B-190 i interleikina-1β na vyzhivaemost'

i kostnomozgovoe krovetvorenie obluchennykh myshei // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2010. V. 50. № 4. P. 475–480. (In Russian)]

19. *Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Зацепин В.В. и др.* Влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина-1β на динамику количества клеток периферической крови и функциональный статус нейтрофилов облученных мышей // Радиац. биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 3. С. 290–295. [*Grebenyuk A.N., Aksenova N.V., Zatsepin V.V. et al.* Vliyanie posledovatel'nogo primeneniya preparata B-190 i interleikina-1β na dinamiku kolichestva kletok perifericheskoi krovi i funktsional'nyi status neitrofilov obluchennykh myshei // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2013. V. 53. № 3. P. 290–295. (In Russian)]

20. *Васин М.В., Ушаков И.Б., Ковтун В.Ю. и др.* Влияние сочетанного применения кверцетина и индралина на процессы пострадиационного восстановления системы кроветворения при острой лучевой болезни // Радиац. биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 2. С. 247–251. [*Vasin M.V., Ushakov I.B., Kovtun V.Y. et al.* Vliyanie sochetannogo primeneniya kvertsetina i indralina na protsessy postradiatsionnogo vosstanovleniya sistemy krovetvoreniya pri ostroi luchevoi bolezni // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2011. V. 51. № 2. P. 247–251. (In Russian)]

21. *Евдокимов В.И.* Поиск и анализ изобретений по профилактике и лечению радиационных поражений (1994–2010 гг.). СПб.: Всерос. центр экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, 2012. 196 с. [*Evdokimov V.I.* Poisk i analiz izobretenii po profilaktike i lecheniyu radiatsionnykh porazhenii (1994–2010 gg.). SPb.: Vseros. tsentr ekstren. i radiats. meditsiny im. A.M. Nikiforova MChS Rossii, 2012. 196 p. (In Russian)]

22. *Драчев И.С., Турлаков Ю.С., Быков В.Н. и др.* Профилактическая радиозащитная эффективность нафтизина при его ингаляционном и интратрахеальном введении // Клин. больница. 2014. Т. 2. № 8. С. 25–30. [*Drachev I.S., Turlakov Y.S., Bykov V.N. et al.* Profilakticheskaya radiozashchitnaya effektivnost' naftizina pri ego ingalyatsionnom i intratrakheal'nom vvedenii // Klinicheskaya bol'nitsa. 2014. V. 2. № 8. P. 25–30. (In Russian)]

23. *Kuna P., Dostál M., Neruda O. et al.* Acute toxicity and radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine in single whole body fission neutrons irradiated rats // J. Appl. Biomed. 2004. V. 2. № 1. P. 43–49.

24. *Blumberg A.L., Nelson D.F., Gramkowski M. et al.* Clinical trials of WR-2721 with radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982. V. 8. P. 561–563.

25. *Koukourakis M.I., Panteliadou M., Abatzoglou I.M. et al.* Postmastectomy hypofractionated and accelerated radiation therapy with (and without) subcutaneous amifostine cytoprotection // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013. V. 85. № 1. P. 7–13.

26. *Praetorius N.P., Mandal T.K.* Alternate delivery route for amifostine as a radio/chemo-protecting agent // J. Pharm. Pharmacol. 2008. V. 60. № 7. P. 809–815.

27. *Lockhart S.P.* Inhaled thiol and phosphorothiol radioprotectors fail to protect the mouse lung // Radiother. Oncol. 1990. V. 19. № 2. P. 187–191.

28. *Гребенюк А.Н., Быков В.Н., Мясников В.А. и др.* Экспериментальная оценка противолучевой эффективности β-эстрадиола по показателям выживаемости и костномозгового кроветворения мышей, подвергнутых воздействию рентгеновского излучения // Радиац. биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 2. С. 175–180. [*Grebenyuk A.N., Bykov V.N., Myasnikov V.A. et al.* Eksperimentalnaya otsenka protivoluchevoi effektivnosti β-estradiola po pokazatelyam vyzhivaemosti i kostnomozgovogo krovetvoreniya myshei, podvergnutykh vozdeistviyu rentgenovskogo izlucheniya // Radiats. biologiya. Radioekologiya. 2012. V. 52. № 2. P. 175–180. (In Russian)]

29. *Degano B., Prévost M.C., Berger P. et al.* Estradiol decreases the acetylcholine-elicited airway reactivity in ovariectomized rats through an increase in epithelial acetylcholinesterase activity // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. № 10. P. 1849–1854.

30. *Myers J.R. Sherman C.B.* Should supplemental estrogens be used as steroid-sparing agents in asthmatic women? // Chest. 1994. V. 106. № 1. P. 318–319.

31. *Pelissier C., de Kervasdoue A., Chuong V.T. et al.* Clinical evaluation, dose-finding and acceptability of AERODIOL, the pulsed estrogen therapy for treatment of climacteric symptoms // Maturitas. 2001. V. 37. № 3. P. 181–189.

32. *Wang J., Ben-Jebria A., Edwards D.A.* Inhalation of estradiol for sustained systemic delivery // J. Aerosol Med. 1999. V. 12. № 1. P. 27–36.

33. Приказ начальника главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации от 12 июля 2011 г. № 77 "Об утверждении сборника описей комплектов медицинского имущества для войскового звена медицинской службы ВС РФ на военное время". [Prikaz nachal'nika glavnogo voenno-meditsinskogo upravleniya Ministerstva oborony Rossiiskoi Federatsii ot 12 iyulya 2011 g. №77 "Ob utverzhdenii sbornika opisei komplektov meditsinskogo imushchestva dlya voiskovogo zvena meditsinskoi sluzhby VS RF na voennoe vremya". (In Russian)]

34. *Легеза В.И., Селезнев А.Б., Драчев И.С.* Экспериментальная оценка эффективности селективных антагонистов серотониновых 5HT3-рецепторов как средств профилактики симптомокомплекса первичной реакции на облучение при радиационных авариях // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2011. № 2. С. 93–97. [*Legeza V.I., Seleznev A.B., Drachev I.S.* Eksperimental'naya otsenka effektivnosti selektivnykh antagonistov serotoninovykh 5HT3-retseptorov kak sredstv profilaktiki simptomokompleksa pervichnoi reaktsii na obluchenie pri radiatsionnykh avariyakh // Med.-biol. i

sots.-psikhol. probl. bezopasnosti v chrezv. situatsiyakh. 2011. № 2. P. 93–97. (In Russian)]

35. *Халимов Ю.Ш., Гребенюк А.Н., Карамуллин М.А. и др.* Современные возможности оказания терапевтической помощи при возникновении массовых санитарных потерь радиационного профиля // Воен.-мед. журн. 2012. Т. 333. № 2. С. 24–31. [*Khalimov Y.S., Grebenyuk A.N., Karamullin M.A. et al.* Sovremennye vozmozhnosti okazaniya terapevticheskoi pomoshchi pri vozniknovenii massovykh sanitarnykh poter' radiatsionnogo profilya // Voen.-med. zhurn. 2012. V. 333. № 2. P. 24–31. (In Russian)]

36. Inhaled ondansetron and dyspnea: clinical trials. 2013. Aviailable at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01851993. Accessed September 5, 2019.

37. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Тарумов Р.А.* Радиомитигаторы: перспективы использования в системе медицинской противорадиационной защиты // Воен.-мед. журн. 2014. Т. 335. № 6. С. 39–43. [*Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Tarumov R.A.* Radiomitigatory: perspektivy ispol'zovaniya v sisteme meditsinskoi protivoradiatsionnoi zashchity // Voen.-med. zhurn. 2014. V. 335. № 6. P. 39–43. (In Russian]

38. *Bosquillon C., Preat V., Vanbever R.* Pulmonary delivery of growth hormone using dry powders and visualization of its local fate in rats // J. Control. Release. 2004. V. 96. № 1. P. 233–244.

39. *Niven R.W., Lott F.D., Cribbs J.M.* Pulmonary absorption of recombinant methionyl human granulocyte colony stimulating factor (r-huG-CSF) after intratracheal instillation to the hamster // Pharm. Res. 1993. V. 1. № 3. P. 1604–1610.

40. *Niven R.W., Lott F.D., Ip A.Y. et al.* Pulmonary delivery of powders and solutions containing recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) to the rabbit // Pharm. Res. 1994. V. 11. P. 1101–1109.

41. *Yu J., Chien Y.W.* Pulmonary drug delivery: physiologic and mechanistic aspects // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 1997. V. 14. P. 395–453.

42. *Rose R.M., Kobzik L., Dushay K. et al.* The effect of aerosolized recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor on lung leukocytes in nonhuman primates // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 146. P. 1279–1286.

43. *Reed J.A., Ikegami M., Cianciolo E.R. et al.* Aerosolized GMCSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GMCSF-deficient mice // Am. J. Physiol. 1999. V. 276. № 1. P. 556–563.

44. *Wylam M.E., Ten R., Prakash U.B.S. et al.* Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. № 2. P. 585–593.

45. *Yamamoto H.A., Yamaguchi E., Agata H. et al.* Combination therapy of whole lung lavage and GM-CSF inhalation in pulmonary alveolar proteinosis // Pediatr. Pulmonol. 2008. V. 43. P. 828–830.

46. *Arai T., Hamano E., Inoue Y. et al.* Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF // Respir. Med. 2004. V. 98. P. 1227–1230.

47. *Быкова А.Ф., Иванов И.М., Гребенюк А.Н.* Проблемы и перспективы ингаляционного применения веществ пептидной и белковой структуры в качестве потенциальных медицинских средств противорадиационной защиты // Мед.-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 2. С. 60–69. [*Bykova A.F., Ivanov I.M., Grebenyuk A.N.* Problemy i perspektivy ingalyatsionnogo primeneniya veshchestv peptidnoi i belkovoi struktury v kachestve potentsial'nykh meditsinskikh sredstv protivoradiatsionnoi zashchity // Med.-biol. i sots.-psikhol. problemy bezopasnosti v chrezv. situatsiyakh. 2018. № 2. P. 60–69. (In Russian)]

48. *Tazawa R., Nakata K., Inoue Y. et al.* Granulocytemacrophage colony-stimulating factor inhalation therapy for patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis: a pilot study, and long-term treatment with aerosolized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a case report // Respirology. 2006. V. 11. № 1. P. 61–64.

49. *Heslet L., Bay C., Nepper-Christensen S.* Acute radiation syndrome (ARS) – treatment of the reduced host defense // Int. J. of General Med. 2012. № 5. P. 105–115.

50. *Thipphawong J.* Inhaled cytokines and cytokine antagonists // Adv. Drug Deliv. Rev. 2006. V. 58. P. 1089–1105.

51. *Niven R.W.* Delivery of biotherapeutics by inhalation aerosol // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier. Syst. 1995. V. 12. P. 151–231.

52. *Machida M., Hayashi M., Awazu S.* Pulmonary absorption of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) after intratracheal administration to rats // Biol. Pharm. Bull. 1996. V. 19. P. 259–262.

53. *Machida M., Hayashi M., Awazu S.* The effects of absorption enhancers on the pulmonary absorption of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) in rats // Biol. Pharm. Bull. 2000. V. 23. P. 84–86.

54. *Colthorpe P., Farr S.J., Smith I.J. et al.* The influence of regional deposition on the pharmacokinetics of pulmonary-delivered human growth hormone in rabbits // Pharm. Res. 1995. V. 12. P. 356–359.

55. *Folkesson H.G., Hedin L., Westrom B.R.* Lung to blood passage of human growth hormone after intratracheal instillation: stimulation of growth in hypophysectomized rats // J. Endocrinol. 1992. V. 134. P. 197–203.

56. *Türker S., Onur E., Ozer Y.* Nasal route and drug delivery systems // Pharm. World Sci. 2004. V. 26. P. 137–142.

57. *Devrim B., Bozkır A., Canefe K.* Preparation and evaluation of poly(lactic-co-glycolic acid) microparticles as a carrier for pulmonary delivery of recombinant human interleukin-2: II. In vitro studies on aerodynamic properties of dry powder inhaler formulations // Drug Dev. Ind. Pharm. 2011. V. 37. № 11. P. 1376–1386.

58. *Иванов И.М., Никифоров А.С., Трофимова В.С. и др.* Сравнительное исследование влияния усилителей проницаемости на эффективность модельного белка (инсулина) при ингаляционном введении // Мед.-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 4. С. 76–83. [*Ivanov I.M., Nikiforov A.S., Trofimova V.S. et al.* Sravnitel'noe issledovanie vliyaniya usilitelei pronitsaemosti na effektivnost' model'nogo belka (insulina) pri ingalyatsionnom vvedenii // Med.-biol. i sots.-psikhol. problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh. 2018. № 4. P. 76–83. (In Russian)]

59. *Рождественский Л.М.* Прошлое и будущее радиобиологии противолучевых средств в Институте биофизики Минздрава СССР – ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России // Сборник статей, посвященных 70-летию Федерального государственного бюджетного учреждения "Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна" (1946–2016 гг.) / Под общ. ред. Л.А. Ильина, В.В. Уйба, А.С. Самойлова. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 80–89. [*Rozhdestvenskii L.M.* Proshloe i budushchee radiobiologii protivoluchevykh sredstv v Institute biofiziki Minzdrava SSSR – FGBU GNTs FMBTs im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii. Sbornik statei, posvyashchennykh 70-letiyu Federal'nogo gosudarstvennogo byudzhetnogo uchrezhdeniya "Gosudarstvennyi nauchnyi tsentr Rossiiskoi Federatsii – Federal'nyi meditsinskii biofizicheskii tsentr imeni A.I. Burnazyana" (1946–2016 gg.) / Pod obshch. red. L.A. Il'ina, V.V. Uiba, A.S. Samoilova. M.: FGBU GNTs FMBTs im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii, 2016. P. 80–89.]

60. *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. V. 30. № 10. P. 832–842.

61. *Koizumi A., Fukuda S., Yamada Y. et al.* Dosage of DTPA Administration by Inhalation. International Congress of the International Radiation Protection Association, Hiroshima, Japan, 2000. Available at: http://www.irpa.net/irpa10/cdrom/00302.pdf

62. *Grémy O., Tsapis N., Chau Q. et al.* Preferential decorporation of americium by pulmonary administration of DTPA dry powder after inhalation of aged PuO(2) containing americium in rats // Radiat. Res. 2010. V. 174. № 5. P. 637–644.

63. *Gervelas C., Serandour A.L., Geiger S. et al.* Direct lung delivery of a dry powder formulation of DTPA with improved aerosolization properties: effect on lung and systemic decorporation of plutonium // J. Control Release. 2007. V. 118. №1. P. 78–86.

64. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Б-190 (PN002437/02-230813). [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya B-190 (PN002437/02-230813). (In Russian)]

65. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нафтизин (ЛП 000807-160317). [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Naftizin (LP 000807-160317). (In Russian)]

66. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Латран (ЛП 001889-260813). [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Latran (LP 001889-260813). (In Russian)]

67. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метоклопрамид (PN002081/01-270110). [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Metoklopramid (PN002081/01-270110). (In Russian)]

68. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Метацин (ЛСР-008566/10-230810). [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Metatsin (LSR-008566/10-230810). (In Russian)]

69. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Филграстим (ЛСР-002698/10-310310). [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Filgrastim (LSR-002698/10-310310). (In Russian)]

70. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Растан (ЛС-001603-040411). [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Rastan (LS-001603-040411). (In Russian)]

71. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Беталейкин (PN000222/01-201207). [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Betaleikin (PN000222/01-201207). (In Russian)]

72. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Пентацин (ЛП00051-272016). [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Pentatsin (LP00051-272016). (In Russian)]

Prospects for Inhalation Delivery of Medical Protectors in Radiation Damage

I. M. Ivanov[a], A. S. Nikiforov[a], M. A. Yudin[a], S. V. Chepur[a], Y. A. Proshina[a,#], and A. M. Sventitskaya[a]

[a] *State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Peterburg, Russia*

[#] *E-mail: proshinayulia@yandex.ru*

The possibilities of improving medical protectors for urgent assistance in emergency situations due to inhalational administration of medical preparations are discussed in the article. The advantages of this method of administration have been characterized, the feasibility of using portable dry powder inhalers as a technical means of drug delivery is substantiated. The analysis of literature sources containing information on the inhalation use of drugs from various pharmacological groups has been carried out. Radioprotective agents (cystamine, indraline, naphthyzine), radioprotective agents for prophylactic use (estradiol) means of preventing and arresting the primary reaction to irradiation (ondansetron, metoclopramide, metacin), radio mitigators (analogues of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), growth hormone, betaleukin), as well as incorporated binding agents radionuclides (pentacin) should be considered as the most promising medical preparations for inhalation when exposed to radiation factors. It is stipulated for the presence of effective drugs registered in the Russian Federation and approved for medical use, as well as the technological feasibility of inhalational forms.

Keywords: medical protective equipment, radioprotectors, radiomitigators, primary reaction to radiation, incorporated radionuclides, dry powder inhalers