Д. И. Семенов
И. П. Трегубенко

КОМПЛЕКСОНЫ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

АКАДЕМИЯ НАУК СССР УРАЛЬСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

Д. И. Семенов,
И. П. Трегубенко

КОМПЛЕКСОНЫ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

СВЕРДЛОВСК, 1984

УДК 541.49 : 615-015 : 615.9 : 612.[15.3]51

Семенов Д. И., Трегубенко И. П. **Комплексоны в биологии и медицине.** Свердловск: УНЦ АН СССР, 1984.

В книге рассмотрено влияние комплексонов, а также естественно присутствующих в организме биолигандов на минеральный обмен и поведение токсических металлов и радионуклидов в животном организме. Дан обзор обширной литературы по этому вопросу, приведены собственные данные, критически рассмотрены материалы по эффективности различных комплексонов, их токсичности, обмену в организме. Обсуждается общебиологическое значение процессов комплексования, их роль в нормальной жизнедеятельности организма. Намечены перспективы использования комплексонов и других лигандов в биологии и медицине.

Книга рассчитана на биологов, биохимиков, физиологов, биофизиков, радиобиологов и медиков.

Табл. 67. Иллюстр. 16. Библ. 919 назв.

Ответственный редактор канд. хим. наук **Н. И. Латош**

К $\frac{21006—207(82)1274}{055(02)7}$—37—1984

© УНЦ АН СССР, 1984

Дмитрий Иванович Семенов
Ирина Петровна Трегубенко

КОМПЛЕКСОНЫ
В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Рекомендовано к изданию
Ученым советом
Института экологии растений и животных
и РИСО Уральского научного центра
Академии наук СССР

Редактор **К. И. Ушакова**
Обложка художника **М. Н Гарипова**
Техн. редактор **Н. Р. Рабинович**
Корректоры **Е. М. Бородулина, Г. Н. Старкова**

Сдано в набор 27.01.84. Подписано в печать 21.11.84.
НС 19131. Формат 60×90¹/₁₆. Бумага типографская № 2.
Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 17.5.
Уч.-изд. л. 21. Тираж 800. Заказ 89. Цена 3 р. 40 к.

РИСО УНЦ АН СССР, Свердловск, ГСП-169,
ул. Первомайская, 91.
Типография изд-ва «Уральский рабочий»,
г. Свердловск, пр. Ленина, 49.

ВВЕДЕНИЕ

Комплексные соединения металлов интересны для биологии в разных аспектах. Катионы металлов принимают участие в важнейших процессах в организме: свертывании крови, поддержании уровня кровяного давления, проницаемости клеточных мембран, проведении нервного импульса, окислении и восстановлении, межклеточном взаимодействии и др. Поливалентные металлы способны образовывать устойчивые в растворе комплексные соединения с рядом органических и неорганических анионов, амфотерных ионов или нейтральных молекул (аминокислоты, пептиды, белки, нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиримидиновые основания, фосфорная, лимонная, уксусная, молочная, угольная, щавелевая кислоты). Степень устойчивости таких соединений различна, неодинакова их растворимость. Закомплексованный металл может быть вытеснен другим катионом, обладающим бóльшим сродством к данному лиганду, или же он может быть «отнят» другим, более мощным лигандом. Эти процессы обратимы, их направление и степень конкурентного замещения подчиняются закону действия масс.

Таким образом, взаимоотношения между металлами и комплексообразующими веществами построены на подвижном равновесии, на строгой градации сродства, на взаимозаменяемости их компонентов. Если к этому добавить различную скорость образования комплексных соединений, их разную растворимость в воде, а также влияние кислотно-щелочного равновесия как на устойчивость комплекса, так и на способность лигандов к комплексообразованию, то мы получим очень сложную, вместе с тем строго организованную динамическую систему.

В органическом, да и в неорганическом мире значительно труднее назвать простые, чем комплексные соединения. Нам кажется, что принцип комплексообразования, основанный на обратимых равновесных реакциях, протекающих в зависимости от условий с разной скоростью и в разных направлениях,— находка для живых, постоянно обновляющихся систем. Несомненно, что этот принцип очень широко используется в организмах всех уровней для процессов обмена, а следовательно, и его взаимоотношений с окружающей средой. По-видимому,

он сыграл первостепенную роль в их формировании и филогенетическом развитии. В течение всей истории живых организмов система комплексообразующих молекул (биолигандов), присутствующих в клетках, тканях, вероятно, усложнялась, совершенствовалась, специализировалась для каждого вида по-своему, сообразно условиям его существования. Можно с уверенностью говорить о том, что и клеточные мембраны избрали принцип комплексообразования в качестве основы механизмов транспорта органических и неорганических ионов.

Исследования в этом направлении позволят подвести общий фундамент под многие пока разрозненные явления живой природы.

Другая сторона проблемы имеет более практическую направленность. Речь идет об использовании комплексообразующих соединений для решения тех или иных задач в области медицины, сельского хозяйства, науки, техники. Наибольший интерес представляют те комплексообразующие вещества, которые дают с поливалентными металлами водорастворимые высокоустойчивые хелатные (клешневидные) соединения. К ним в первую очередь относится класс так называемых комплексонов. Эти соединения применяют: а) для связывания и удаления из системы (раствора, ткани, организма) токсического или с какой-то стороны интересующего нас катиона металла; б) изменения его поведения в системе; в) повышения всасывания из окружающей среды в систему; г) подавления химической и биологической активности катиона металла. Так, в медицине комплексоны используют для выведения из организма радиоактивных или токсических тяжелых металлов в случае хронического или аварийного отравления; в сельском хозяйстве — с целью усиления поступления труднорастворимых соединений железа, цинка из почвы в страдающие хлорозом растения; в технике — для растворения накипи в паровых котлах, улучшения качества красок за счет связывания тяжелых металлов; в пищевой и фармацевтической промышленности — для предотвращения окисления продуктов, лекарственных препаратов; в научных исследованиях — при изучении роли биологически активных катионов металлов, а также в качестве моделей естественно присутствующих в организме комплексообразующих молекул.

В последние десятилетия резко возросло использование атомной энергии в народном хозяйстве, технике, медицине, науке. Вместе с тем идет накопление огромного военного потенциала атомного оружия. Естественно, что все больший процент населения планеты имеет косвенный или непосредственный контакт с радиоактивными изотопами. Известно, что превышение определенных норм поступления их в организм приводит к развитию так называемой лучевой болезни, злокачественных новообразований, генетических изменений в потомстве.

Радиоактивное излучение и излучатели нашли широкое при-

менение в различных областях науки и техники, особенно в биологии и медицине.

Перед относительно молодой радиобиологией, занимавшейся в основном изучением ответных реакций живых организмов на воздействие рентгеновских лучей, возникали новые вопросы, связанные с инкорпорацией сначала естественных радионуклидов урана, радия, затем искусственно получаемых радиоактивных изотопов. За последние 35 лет вместе с мощным развитием атомной промышленности, получением радиоактивных препаратов в чрезвычайно больших количествах происходило накопление огромных масс радиоактивных отходов производства, в связи с чем возросла опасность различного рода лучевых поражений. Это обусловило практическую необходимость быстрейшего развития радиобиологии и радиопатологии с целью создания основ лечения и, в особенности, предупреждения лучевых поражений.

Во второй половине 40-х годов в нашей стране была намечена обширная комплексная программа исследований по обмену радионуклидов в биосфере, почвах, водоемах, в растительных и животных организмах с целью оценки их опасности, разработки предельно допустимых концентраций в окружающей среде (ПДК), предельно допустимого содержания (ПДС) при их инкорпорации организмами и предельно допустимых доз (ПДД) облучения организма в целом и его отдельных органов и тканей.

Прежде всего стояла задача изучения метаболизма радионуклидов, поступивших в организм животного разными путями, в разной физико-химической форме. Сюда относятся вопросы величины и скорости всасывания радиоизотопов из места поступления (кожа, подкожная клетчатка, мышечная ткань, брюшная полость, легочная ткань, кишечник), динамики накопления и выделения их органами и тканями, путей и интенсивности выделения из организма; наряду с такой «макроразведкой», необходимо было исследовать и микрораспределение излучателей в тканях, так как неравномерная их локализация могла обусловить преимущественное облучение определенных структур, в особенности альфа-частицами. Выполнение этой задачи позволяло вывести общие закономерности метаболизма радионуклидов, создать представления об основных механизмах, лежащих в основе как общности, так и особенностей обмена различных нуклидов; сама же картина поведения являлась основой при изучении токсикологии излучателей.

Токсикологические исследования со своей стороны призваны служить основой для разработки научно обоснованных ПДК, ПДС, ПДД. Они также охватывают обширный перечень вопросов: острая, подострая и хроническая токсичность ($ЛД_{50\%}$ к разным срокам, $ЛВ_{50\%}$), степень поражения основных радиочувствительных органов и тканей (желудочно-кишечный тракт, костный мозг), клинические симптомы, отдаленные последствия (новообразования, генетические изменения в потомстве).

Наконец, третья крупная задача сводилась к поиску методов и средств профилактики и лечения отравлений радионуклидами. Само собою разумеется, что наиболее важными являются мероприятия по предотвращению возможности поступления радиоактивных изотопов в организм, будь то с вдыхаемым воздухом, с пищей или через кожу. Здесь техника безопасности разработана наиболее четко, и при строгом выполнении ее требований человек практически гарантирован от опасности. И все же в мировой литературе описаны сотни случаев заражения, в основном ^{239}Pu, при ранении рук во время работы с ампулами, содержащими радиоактивность, или другими предметами, используемыми в атомной промышленности [91, 399], имеются также случаи ингаляторного заражения [399].

Всосавшиеся из кишечника, легочной, мышечной или подкожной тканей радионуклиды поступают в кровяное русло, депонируются во внутренних органах, вызывая поражение и гибель, в особенности высокочувствительных к альфа-, бета- и гамма-излучению клеток костного мозга, слизистой кишечника, сперматогенного эпителия.

Естественно, что единственным эффективным способом борьбы с излучателями является быстрейшее их удаление из организма.

Санитарные требования к работам с токсическими, но нерадиоактивными веществами нарушаются значительно чаще и в большей мере, а потому число людей с ртутными, свинцовыми, марганцевыми, бериллиевыми, урановыми отравлениями достаточно высоко во всем мире. Поскольку радиоактивные и стабильные изотопы химических элементов при прочих равных условиях практически не отличаются по своему поведению в организме, методы профилактики и лечения должны быть в обоих случаях в принципе одинаковыми. Но имеется и существенное различие, так как токсичность стабильных изотопов тяжелых металлов— химического порядка; она обусловлена химическим взаимодействием их катионов с биологически важными молекулами, что приводит к нарушению нормальных функций этих молекул. Отсюда следует иная возможность терапии—введение в организм веществ, образующих с катионами тяжелых металлов нерастворимые, а значит, и нетоксичные соединения; эти «осадки» депонируются в тканях и могут годами не проявлять биологической активности. Таким образом, при отравлении стабильными металлами допустимы и паллиативные средства, при отравлении радионуклидами — только удаление причины, т. е. каузальная, этиологическая терапия.

До середины XX в. именно паллиативные мероприятия, например при ртутных и свинцовых отравлениях, были единственно действенными. Лишь с внедрением в практику мощных комплексообразующих средств (БАЛ, ЭДТА) появились реальные надежды на возможность удаления из организма токсических ста-

бильных и радиоактивных металлов. Однако и теперь, после 30 лет интенсивных исследований нескольких сотен комплексообразователей, нет оснований в ряде случаев для особого оптимизма. И дело здесь не в недостаточной мощности препаратов, а в том, что тот же принцип комплексообразования, который используется для ускорения выведения токсических металлов, заложен практически во всех звеньях обмена веществ в организме. Вводя комплексон в кровь, мы «обрекаем» его на борьбу с естественно присутствующими в организме биолигандами за токсический металл. Не обладая строгой избирательностью, комплексон свяжет и выведет через почки определенный набор катионов, среди которых будет и интересующий нас токсический агент, чем нанесет некоторый вред организму. Естественно, встает вопрос о селективных комплексонах. Это в настоящий момент — главная задача, стоящая перед химиками и биологами, с решением которой отпадут многие ограничения в применении комплексонотерапии.

Другая проблема связана с тем, что комплексоны являются многозарядными анионами и как таковые не способны проникать через клеточные мембраны [341, 399]. Поэтому для них доступна лишь та доля металла, которая в данный момент находится во внеклеточном пространстве — в межтканевой жидкости, в крови, на клеточных и неклеточных поверхностях тканей. Много усилий положено исследователями в создании или отыскании подходящих природных липофильных комплексообразующих молекул, способных проникать внутрь клетки, очищая ее от токсического агента. Здесь имеются определенные успехи и, как обычно, серьезные проблемы.

Знание характера поведения токсических химических элементов, в особенности поливалентных металлов, с которыми комплексоны образуют хелатные (клешневидные) комплексы, представление о типах связи их с биосубстратами помогают направить поиск профилактических и лечебных мероприятий по наиболее рациональному пути. Поэтому кажется необходимым рассмотреть хотя бы основные положения обмена наиболее важных в токсикологическом вообще и радиотоксикологическом отношении металлов.

Известно, что большинство тяжелых металлов при pH, свойственном крови и межтканевой жидкости, переходит в гидроокисное состояние и может образовывать коллоидные частицы разной крупности. С одной стороны, коллоидная форма металлов ведет себя в организме отлично от катионной, а с другой — она физико-химически малодоступна для реакций комплексообразования как с естественно присутствующими в организме биолигандами, так и с инкорпорируемыми искусственными комплексонами (хелантами). В монографии даны лишь те сведения химического порядка, которые позволят неспециалисту критически отнестись к трактовке биологического материала. Иссле-

дования носят экспериментальный характер, что соответствует профилю работы авторов. Частично охвачены описанные в литературе случаи лечения людей комплексонами, но это далеко не исчерпывает обширной клинической литературы, опубликованной в медицинских научных журналах.

Хотя, как уже было отмечено, ведущую роль в борьбе с отравлениями призвана играть профилактика, и в частности предотвращение всасывания токсического металла в кровь, мы почти не касаемся данной проблемы, ограничиваясь ускорением выведения токсических металлов из организма.

1. ЭКСКУРС В ИСТОРИЮ

История отравлений тяжелыми металлами, очевидно, уходит своими корнями в те далекие времена, когда человек впервые приступил к металлургическому производству на самом первобытном уровне. Сколько веков понадобилось для того, чтобы люди научились распознавать случаи отравления и попытались их лечить, каким было лечение в древности, мы едва ли узнаем. Можно сослаться на обстоятельный обзор Ф. Флюри [474] по свинцовым отравлениям, где он, в свою очередь, ссылается на классический труд Танкереля де Планша, изданный в Париже в 1839 г. Еще греки и римляне применяли слабительные средства при свинцовых отравлениях. Великий таджикский ученый Авиценна использовал для лечения мочегонные средства.

В XVIII в. стали применять тио- и сульфопрепараты, образующие с тяжелыми металлами нерастворимые соединения, с целью предотвращения всасывания их из желудочно-кишечного тракта. Позже, в 1849 г., Мельзенс (цит. по [474]) предложил для этих целей йодистый калий, который занял прочное место в терапии ртутного и свинцового отравлений. Этот препарат повышал растворимость соединений металла и его выделение из организма, но вместе с тем вызывал вспышки острых симптомов отравления, что заставило опять вернуться к тиосульфату натрия (Саббатани, 1904; цит. по [474]). Впоследствии оказалось, что йодиды и тиосульфат образуют с тяжелыми металлами комплексные соединения, но тогда это их свойство не было известно.

С конца прошлого века широко испытываются разнообразные пути ускорения выделения инкорпорированных токсических металлов. Здесь и стимуляция общего обмена препаратами йода, серы, световыми ваннами и другими физическими методами, и усиление метаболизма костной ткани при помощи богатой кальцием диеты, и декальцинация скелета бедной кальцием диетой в сочетании с массивными дозами витамина D и гормона паращитовидных желез, и воздействие на кислотно-щелочное равновесие организма. Наконец, опять возвращаются к древним слабительным и мочегонным средствам. Кстати, эти методы находились на вооружении медиков вплоть до начала 50-х годов нашего века.

В 1924—1926 гг. французские исследователи [305] сообщили о слабом повышении выделения свинца после применения ци-

трата натрия, который вызывал подщелачивание крови; полученные результаты не превышали эффекта от хлористого аммония, бикарбоната натрия, а также от больших доз соляной и фосфорной кислот, вызывающих, наоборот, подкисление крови. Причиной повышения выделения они считали растворение фосфатов свинца.

В 1941 — 1943 гг. С. Кити и Т. Летонов также изучали в эксперименте и применили в клинике цитрат натрия, причем наблюдали значительное, статистически достоверное, повышение выделения свинца с мочой и калом у девяти пациентов с хроническим свинцовым отравлением [561, 562, 581]. С. Кити [560] рассчитал равновесное состояние комплекса Pb-цитрат в условиях организма с учетом концентрации ионов кальция и лимонной кислоты в сыворотке крови. Расчеты привели его к выводу о том, что лимонная кислота может служить естественным механизмом очистки организма от свинца; повышение ее концентрации в крови должно увеличивать выделение этого токсического металла с мочой. Это первая работа, где был четко поставлен вопрос о применении принципа комплексообразования для ускорения выведения токсического металла из организма.

В 1945 г. Р. А. Питерс, Л. А. Стокен и Р. Томпсон ввели в терапию мышьяковых отравлений 2,3-димеркаптопропанол (БАЛ), содержащий две сульфгидрильные группы, обладающие особо выраженным сродством к катионам мышьяка. Установленная вскоре способность этого препарата образовывать растворимые клешневидные комплексы с рядом других катионов была использована в эксперименте и клинике. Большинство авторов наблюдало резкое улучшение симптомов отравления мышьяком, свинцом, кадмием, медью, а также повышение их выделения из организма; другие отрицали его благотворное влияние, а некоторые указывали даже на усиление токсических явлений.

В 1947 г. Дж. Шуберт [746] показал, что инъекция цитратного комплекса циркония значительно повышает выделение плутония из организма, а позже [747] установил то же и на иттрии. В 1949 г. А. З. Кач, Г. И. Борн, Д. И. Семенов (цит. по [206]) нашли, что лимонная кислота резко повышает всасывание ^{234}Th из подкожной клетчатки, меняет его ретикулоэндотелиальный тип распределения на скелетный, но не ускоряет выделение из организма.

Следующим этапом, совершившим коренной поворот в терапии отравлений тяжелыми металлами и радионуклидами, было применение комплексонов, которые в конце 30-х — начале 40-х годов использовались в технической химии как вещества, удаляющие ионы Ca^{2+} из раствора. Впервые комплексон ЭДТА был применен в биологических целях в 1942 г. [459] для предотвращения свертывания крови, т. е. также в качестве вещества, связывающего Ca^{2+}. При этом установлено, что высокие дозы препарата вызывают у кролика судороги, очевидно, вслед-

ствие снижения уровня кальция в крови. Однако работа прошла незамеченной. Да и не она направила мысль биологов использовать ЭДТА для ускорения выделения излучателей из организма. Ведь тот факт, что вещество связывает Ca^{2+} крови и вызывает судороги, мог, скорее, оттолкнуть от него исследователей. Обычная для мышления рутина ассоциировала комплексоны обязательно с кальцием. В этом плане проводились все последующие работы вплоть до начала 50-х годов [428, 459, 564, 691, 697, 702]. Отсутствовало главное звено идеи, а именно, что ЭДТА образует растворимые в воде, стойкие в нейтральной среде хелаты с разными поливалентными металлами, и это может способствовать повышению их фильтрации через почки. Основную роль сыграли работы Г. Шварценбаха и его сотрудников (1945—1948 гг.), где были описаны свойства ряда комплексонов, определена устойчивость их хелатов с некоторыми металлами.

В начале 1950 г. в нашей лаборатории Г. Э. Пани синтезировал по имевшейся в литературе прописи трех- и четырехнатриевые соли ЭДТА; А. З. Кач, затем И. П. Трегубенко провели первые биологические испытания по токсичности и воздействию ЭДТА, НТА, ГМФ и ряда фосфатов на поведение ^{89}Sr, ^{141}Ce, ^{239}Pu. В 1951 г. Ю. И. Москалев изучил влияние ЭДТА на выделение ^{110}La, а Д. И. Семенов — на обмен ^{91}Y, ^{210}Pb, ^{210}Bi, ^{65}Zn и неразделенного раствора осколков урана [195, 206, 232].

В зарубежной литературе первые краткие сведения о применении ЭДТА для выведения плутония и иттрия появились в 1952 г. [484]. Затем последовал ряд интересных работ Белкнапа [324, 325], Бесмана [331], Формана [482—484, 486, 488, 495], М. Рубина [726] и других исследователей. Таким образом, практически одновременно и независимо комплексоны были впервые применены для выведения токсических тяжелых металлов и излучателей в СССР и США, а вскоре и в других странах: Швейцарии [327—330], ФРГ [375—378], Франции [308, 309, 427], Италии [347], ЧССР [224, 857—859], Румынии [694].

Следует заметить, что история биологического и медицинского использования комплексонов излагается разными авторами неоднозначно. В иностранной литературе принято ссылаться на «личное сообщение автора», причем, когда это вызвано соображениями приоритета, приводится и точная дата сообщения. С одной стороны, это — дань этике, но с другой — ставит в неравное положение исследователей тех стран, где такие ссылки не приняты. Мартелл и Кальвин [605, с. 509] указывают, что в частном разговоре в мае 1949 г. американский химик Ф. Берсуорт впервые предложил выводить металлы из организма при помощи кальциевых хелатов. Эту ссылку затем приводит Шуберт в обзорной работе [750]; одновременно он ссылается и на закрытые работы Скотта, Кроулея, Формана, выполненные в 1949 г., в которых была сопоставлена эффективность ряда при-

родных кислот, а также БАЛ и ЭДТА в выведении редкоземельных радиоизотопов. М. Рубин [724] сообщает, что еще в 1948 г. Берсуорт предложил изучить на животных токсичность ЭДТА, так как этот препарат перспективен в пищевой промышленности. Нет необходимости приводить многочисленные ссылки на частные сообщения. Важно подчеркнуть, какое большое значение придавали американские исследователи приоритету в этой области.

С 1956 г. начали публиковать свои работы А. З. Кач [375, 376] и И. П. Трегубенко [232]. В 1957 г. часть ранее проведенных исследований вошла в «Сборник работ лаборатории биофизики» [195, 206], а годом позже появилась первая отечественная монография В. С. Балабухи и Г. Е. Фрадкина [22]. Затем последовали и другие работы [8, 18, 20, 85, 395, 399]. В настоящее время количество работ по изучению и использованию комплексонов в биологии и медицине измеряется несколькими тысячами. Мы стремились ограничиться неким оптимумом опубликованных работ. От этого страдает полнота охвата проблемы, но таков удел любой монографии.

2. ХИМИЯ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

2.1. КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Прослеживая историю координационной химии, А. А. Гринберг [60] отмечает: «Комплексные соединения первоначально изучались преимущественно в скандинавских странах. В конце XIX в. центр ... переместился в лабораторию Вернера (Цюрих)». Альфред Вернер (1866—1919 гг.) и явился основоположником современного учения о комплексных соединениях. Большой вклад в это учение внесли крупнейший русский химик Л. А. Чугаев и его ученики — академики В. Г. Хлопин, И. И. Черняев, А. А. Гринберг. Особого развития химия комплексных соединений достигла в последние 30 лет. Немалая заслуга в этом также цюрихской школы, возглавляемой Герольдом Шварценбахом.

Циклические соединения, в которых металл связан двумя или более донорными группами одной молекулы или иона, удачно были названы Морганом и Дрю хелатными (клешневидными), а обширную группу аминополикарбоновых кислот, которые можно рассматривать как производные хорошо известной α-аминокислоты глицина, Г. Шварценбах в 1945 г. назвал комплексонами. Простейшей из них является иминодиуксусная кислота (ИДА) — $HN(CH_2COOH)_2$. Но первый номер среди комплексонов был присвоен следующему за ИДА аналогу, имеющему уже не две, а три ацетатные группы,— нитрилотриуксусной кислоте (НТА, комплексон I, $N(CH_2COOH)_3$). Эта кислота и ее серебряная соль известны еще с 1862 г. (цит. по [169]). Однако наиболее широкую известность приобрела этилендиаминтетрауксусная кислота (комплексон II, ЭДТА, хелатон-2, Enta) с четырьмя ацетатными группировками $(CH_2N(CH_2COOH)_2)_2$, ее двунатриевая Na_{24}-ЭДТА (комплексон III, хелатон-3) и тетранатриевая Na_2-ЭДТА (версен, секвестрен) соли.

В конце 1936 г. Р. Фикк и Г. Ульрих, сотрудники немецкой фирмы «И. Г. Фарбениндустри», запатентовали нитрилотриуксусную, этилендиаминтетрауксусную кислоты и их натриевые соли, отличающиеся высокой способностью образовывать рас-

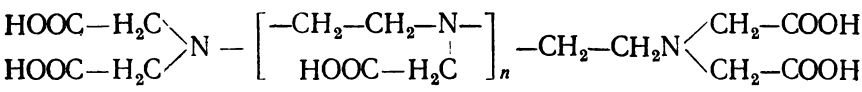
творимые, устойчивые в щелочной среде комплексные соединения с кальцием и магнием. Оба вещества под торговым названием «Трилон-А» и «Трилон-Б» нашли широкое применение для умягчения жесткой (содержащей соли кальция) воды, растворения накипи в паровых котлах, в красильной промышленности, а также в качестве детергента.

Впервые П. Пфайффер и В. Офферман в 1942 г. высказали предположение, что выраженная способность этих веществ устранять кальций из воды и медь из пряжи, возможно, обусловлена образованием комплексных солей, т. е. в то время отсутствовали данные об их комплексообразующих свойствах. Тем более удивительно, что в том же 1942 г. Х. Диккергофф предложил [459] трилон-Б для предотвращения свертывания крови ин витро вместо ранее применявшегося цитрата натрия, комплексующие свойства которого были уже хорошо известны.

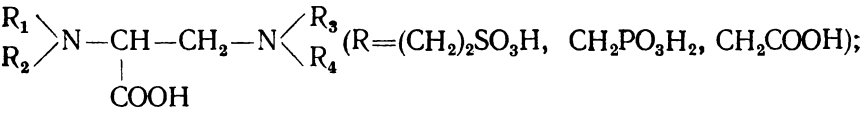
Позже Г. Шварценбах к классу комплексонов отнес соединения с карбоксиалкильными, алкилфосфоновыми, алкилсульфоновыми группами вместо ацетатных. С 1955 г. к ним добавились диэтилентриаминпентауксусная [895, 896], триэтилентетрамингексауксусная [66], полиэтиленполиаминполиуксусная [243] кислоты, комплексоны, содержащие гетероатомы (серу, кислород, азот) в углеводородной цепи (МЭИДА, ДЭСТА, ДЭЭТА), а также циклические радикалы (УДА, ЦГИДА, ЦГДТА, ДМПТА, см. табл. 3).

Широкие исследования физико-химических свойств перечисленных соединений и ряда новых производных выполнены в нашей стране [18, 21, 28, 66, 96, 166, 243]. Назовем некоторые из них:

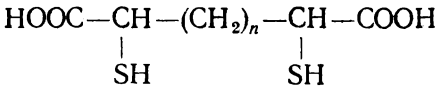
полиэтиленполиаминполиацетат — ПЭПАПА [243]:



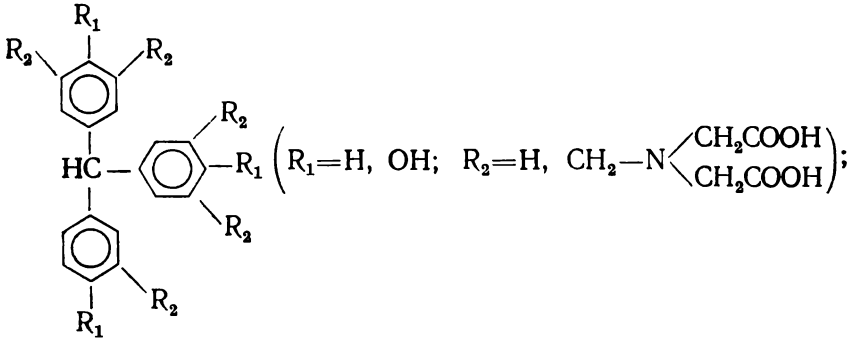
этилендиаминэтансульфокислоты — ЭДСК:



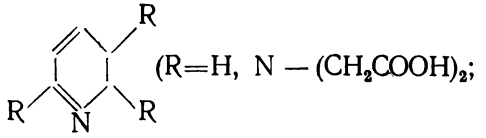
алифатические димеркаптокарбоновые кислоты — ДМК:



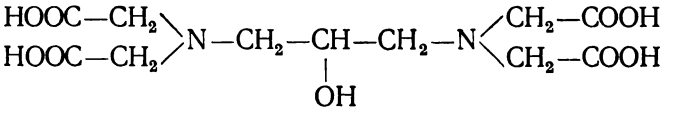
иминодиацетатные производные окситрифенилметанового ряда [56]:



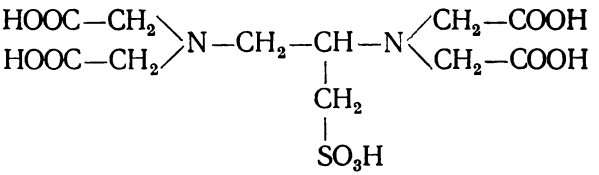
производные амино- и диаминопиридинового рядов [28]:



окси- и сульфозамещенные ЭДТА [165]:



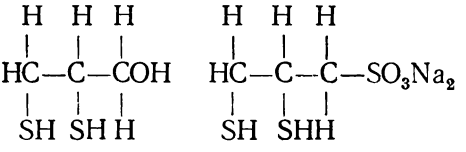
ОДПТА (см. табл. 3)



При раннем применении ПЭПАПА превосходит все испытанные комплексоны [243, 254] в выведении свинца (76 %) и церия (83 %), а по иттрию уступает (82 %) лишь ДТПА (соответственно 73, 81 и 93 %). Отсроченное на неделю применение ПЭПАПА менее эффективно, особенно в отношении церия (2,2 %), чем ДТПА (6,4 %). ЭДСК и ДМК повышают выделение иттрия с мочой максимум до 50 %. Из производных окситрифенилметанового ряда наибольший интерес представляет вещество, обозначенное как В-11: 3,3′, 5,5′-тетра-[(N, N′, N″, N‴-дикарбоксиметил)-аминометил]-4,4′-диокситрифенилметан, который повысил выделение иттрия до 83 % и церия до 66 %; другие производные (В-9, 15-Р) тоже вызывают опреде-

ленный интерес [56]. Из производных пиридина лучшим был 2,6-диаминометилпиридинтетраацетат [28], повысивший выделение иттрия с мочой с 12,4 до 83,4 %, т. е. в большей степени, чем ЭДТА. Сульфопроизводное ЭДТА оказалось менее эффективным в выведении церия (20,3 %), тогда как оксипроизводное (ОДПТА) вывело 52,5 %, т. е. больше, чем ЭДТА (34,4 %).

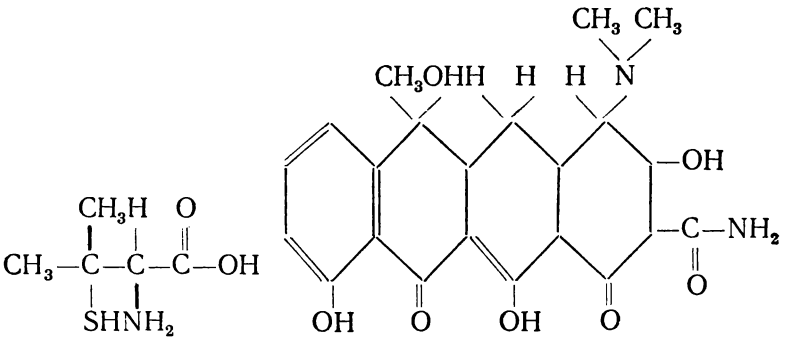
Некоторые соединения, не относящиеся к классу «комплексонов», подробно изучены при отравлениях тяжелыми металлами и радиоактивными изотопами. Следует упомянуть хорошо известные БАЛ и унитиол [51—53, 68, 162, 371, 441, 535, 618, 710, 732, 831], которые сыграли важную роль в лечении мышьяковых, ртутных и других отравлений:



БАЛ унитиол

Некоторый интерес с точки зрения воздействия на метаболизм костной ткани могут представлять алкилидендифосфоновые кислоты, образующие относительно устойчивые комплексы с поливалентными металлами, в частности бериллием, медью, алюминием. В отличие от пирофосфатов эти кислоты устойчивы к гидролизу благодаря большей прочности связи P—C—P.

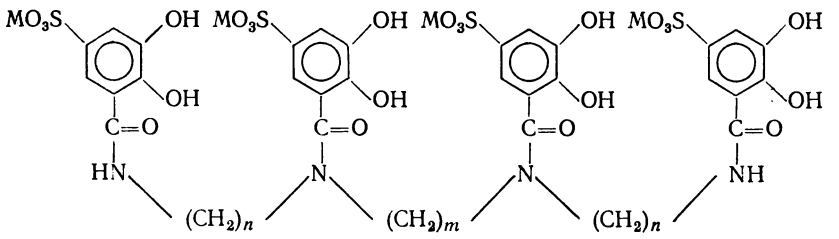
К классу природных соединений, образующих хелаты с металлами, относятся антибиотики, и в частности испытанные при ряде отравлений пеницилламин и тетрациклин [301, 339, 457, 681, 743, 765, 894]:



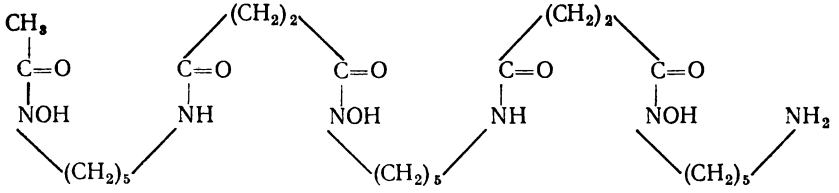
пеницилламин тетрациклин

Но, пожалуй, наиболее интересны, ввиду своей высокой специфичности, тетрамерные катехоиламиды [455, 814, 910], а также десферриоксамин и его производные [287, 334, 343, 558, 615, 644,

675, 714, 771, 807, 849, 869, 314, 358, 368, 695, 890, 915], избирательно связывающие Fe^{3+} и Pu^{4+}:

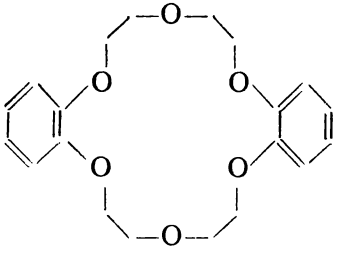


линейный тетракатехоиламид, где M — калий или натрий, $n=2$—4, $m=3$, 4

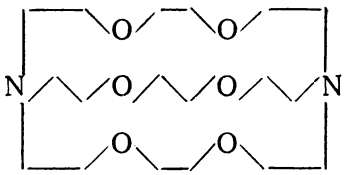


десферриоксамин (ДФОА)

По-видимому, можно ожидать хороших результатов в отношении некоторых излучателей, как, например, цезий, стронций, от краун-эфиров [154] и криптандов [319, 628, 629, 870]:



краун-эфир



2. 2, 2-криптанд

В зависимости от структуры полость молекулы может иметь разный диаметр, что обусловливает их избирательность к определенным катионам. Как правило, краун-эфиры дают наиболее стойкие комплексы с калием; кроме того, растворимость их в воде ничтожна. Возникает серьезная задача такого изменения структуры соединения, которое позволяло бы предпочтительное встраивание иона цезия (ионный радиус 1,69 Å) перед ионом калия (1,33 Å). Криптанды пока что единственные соединения наряду с поли- и метафосфатами, обладающие бóльшим сродством со стронцием, чем с кальцием.

2.2. ПОВЕДЕНИЕ КОМПЛЕКСОНОВ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

Комплексоны являются слабыми многоосновными аминополиуксусными кислотами. В воде они частично распадаются на ионы согласно законам электролитической диссоциации:

$$H_aA \rightarrow aH^+ + A^{a-}. \qquad (1)$$

Процесс диссоциации обратим, подчиняется закону действия масс, выражающемуся в том, что повышение концентрации ионов H^+ тормозит распад молекул кислоты, а повышение pH, наоборот, способствует диссоциации, т. е. сдвигу реакции (1) вправо.

Поскольку речь идет о многоосновных кислотах, диссоциация их протекает ступенчато при подщелачивании раствора:

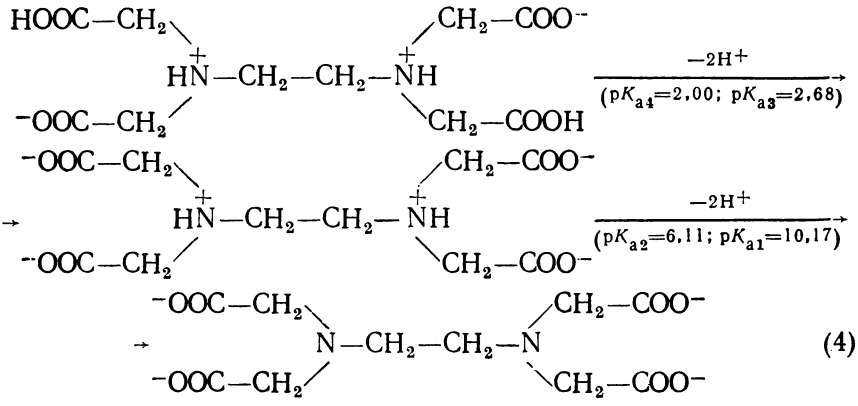
$$H_aA \xrightarrow{-H^+} H_{a-1}A^- \xrightarrow{-H^+} H_{a-2}A^{2-} \rightarrow \ldots \rightarrow A^{a-}. \qquad (2)$$

Соотношение между протонированными в разной степени формами комплексона зависит от pH раствора и величины констант кислотной ионизации (диссоциации):

$$K_{a\,(n-1)} = \frac{[H_{a-1}A]\cdot[H]}{[H_aA]}, \quad K_{a_{(n-2)}} = \frac{[H_{a-2}A]\cdot[H]}{[H_{a-1}A]}, \quad \ldots, \quad K_{a_1} = \frac{[A]\cdot[H]}{[HA]}. \qquad (3)$$

Если pH раствора численно равен pK_a одного из приведенных равновесий, то форм комплексона, изображенных в числителе и знаменателе, будет поровну (размерность K_a — моль·л$^{-1}$).

В кислой среде комплексоны практически нерастворимы; при подщелачивании сперва отщепляются (диссоциируют) протоны от более кислых (карбоксильных, фосфоновых, сульфоновых) групп нейтральной молекулы, имеющей в растворе, по-видимому, бетаиновую структуру [169], какой она изображена ниже, а затем от более основных (имино-, гидрокси-, сульфогрупп). Например, кислотную диссоциацию H_4ЭДТА можно представить следующим образом:



(4)

Таблица 1

Соотношение протонированных в разной степени форм комплексонов при pH 7,4

H_iA	ЭДТА		ЦГДТА		ДЭЭТА		ДТПА	
	pK_a	%	pK_a	%	pK_a	%	pK_a	%
A		0,16		10^{-3}		0,03		$6\cdot10^{-3}$
	10,17		12,4		9,47		10,45	
HA		94,97		94,67		3,51		6,91
	6,11		6,15		8,84		8,53	
H_2A		4,87		5,33		96,46		93,01
	2,68		3,53		2,76		4,28	
H_3A		10^{-4}		10^{-3}		10^{-3}		0,07
	2,0		2,42		1,8		2,65	
H_4A		$4\cdot10^{-10}$		10^{-3}		10^{-8}		10^{-6}
	—		—		—		1,82	
H_5A		—		—		—		10^{-12}
$\log\alpha_H$	2,792		5,023		3,526		4,21	

С учетом реакций (2) по уравнениям (3) рассчитывают соотношение разных форм комплексона по степени депротонизации при нужном pH среды. Расчет основан на уравнении материального баланса, которое для четырехзарядной кислоты A_0 имеет следующий вид (для упрощения заряды ионов не приводятся):

$$A_0=A+HA+H_2A+H_3A+H_4A. \quad (5)$$

Подставляя выражения для каждой формы из уравнений (3), получаем так называемый коэффициент распределения депротонированных форм комплексона α_H:

$$\alpha_H=1+[H]K_{a4}+[H]^2K_{a4}K_{a3}+[H]^3K_{a4}K_{a3}K_{a2}+[H]^4K_{a4}K_{a3}K_{a2}K_{a1}, \quad (6)$$

откуда $A=A_0/\alpha_H$.

С биологической точки зрения наибольший интерес представляет состояние комплексонов при pH крови и межтканевой жидкости. В табл. 1 приведены последовательные константы кислотной ионизации (в отрицательных логарифмах) для наиболее широко используемых в экспериментах и практике комплексонов, а также рассчитанный по ним процент отдельных депротонированных форм при pH 7,4. Как видно из приведенных расчетов, основными формами в физиологических условиях будут однопротонированные НЭДТА$^{3-}$, НЦГДТА$^{3-}$ (по 95 %) и двухпротонированные H_2ДЭЭТА$^{2-}$ (96 %), H_2ДТПА$^{3-}$ (93 %). Полностью свободная форма A^{a-} составит соответственно 1/620, 1/105000, 1/3400 и 1/16000 долю от общего количества взятого комплексона.

Показано [268], что комплексообразующей способностью обладают формы A, HA и H_2A. Однако реакции катиона металла со второй и третьей формами протекают с более высокими энергетическими затратами, статистически менее вероятны, так

как здесь происходит не свободное комплексование, а конкурентное вытеснение протона катионом металла.

В ряде случаев можно снизить основность последних ступеней кислотной диссоциации молекулы. Например, гетероциклический аналог ЭДТА 2,5-бис(аминометил) тетрагидроксифуран-N, N, N′, N′-тетрауксусная кислота [664] имеет низкое значение pK_{a1} равновесия (H) · (A)/(HA), равное 8,95. Однако ввиду высокой pK_{a2} (т. е. предпоследней ступени диссоциации), равной 8,67, основной формой этого соединения при pH 7,4 будет H_2A^{2-}=94,8 %. Из данного примера видно, что высокий процент полностью депротонированного лиганда дают соединения, у которых достаточно низки pK_a двух последних ступеней кислотной диссоциации. Но в стремлении к низким pK_a следует помнить, что чем выше основность лиганда, тем устойчивее образуемые им комплексы с металлами [421, 769, 770]. Это и понятно, так как H^+ в данном случае является равноправным с катионами металлов, и чем крепче связь иминогрупп с ним, тем крепче она будет и с поливалентным металлом.

2.3. ПОВЕДЕНИЕ КАТИОНОВ МЕТАЛЛОВ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

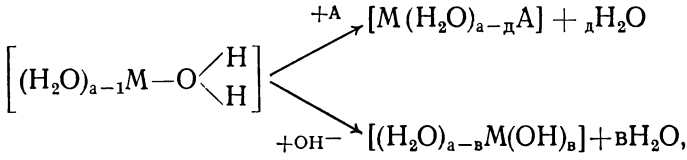
Реакция между металлом и лигандом в водном растворе обычно записывается упрощенно:

$$M^{n+} + A^{a-} \rightarrow MA^{n-a}.$$

Но, по существующим представлениям, катион металла своим положительным электрическим зарядом притягивает отрицательный полюс нескольких близрасположенных дипольных молекул воды, вследствие чего образуется так называемая гидратная оболочка (рубашка). Чем выше заряд катиона металла, тем крепче образовавшийся гидрат, тем толще слой ориентированных молекул воды. Число присоединенных молекул зависит от координационного числа (к. ч.) или лигандности катиона, а она, в свою очередь, определяется размерами катиона (см. табл. 4). То же происходит и с анионами (например, отрицательно заряженными лигандами), к которым диполи воды ориентируются своими положительными концами. Поливалентные металлы, помимо того, могут быть еще и гидроксилированы, причем группы OH^- заменяют соответствующее число молекул воды. Этот процесс выражен тем сильнее, чем выше заряд катиона и pH раствора. Анион лиганда способен присоединять, наоборот, ионы водорода, и тем активнее, чем слабее кислотные свойства лиганда и ниже pH раствора.

Поэтому в зависимости от гидролитической способности металла, концентрации и мощности комплексона, pH раствора реакция может пойти как в сторону гидролиза катиона, так и в сторону образования хелатного комплекса, причем из гидрат-

ной оболочки будет вытеснено число молекул воды, соответствующее дентатности комплексона:



где в — валентность металла, д — дентатность лиганда.

Описанная картина может служить исходной, приближенной моделью при обсуждении взаимоотношений между катионом металла, лигандом и биологической средой.

2.4. ОБРАЗОВАНИЕ ХЕЛАТОВ МЕТАЛЛОВ В РАСТВОРЕ

Часть металла может остаться в виде недиссоциированной соли в растворе, катионы могут быть ассоциированы в ионные пары, окружены гидратным слоем. Эта часть может не принимать участия в случайных эффективных столкновениях с анионом лиганда. То же относится и к лиганду. Поэтому в физической химии комплексных соединений выделяют два типа равновесий: **концентрационное,** учитывающее общие количества внесенных в реакционную систему компонентов (тогда и константа устойчивости, нестойкости, диссоциации, равновесия называется концентрационной, классической или кажущейся), и **термодинамическое,** учитывающее только ту долю катиона и аниона, которая активно участвует в реакции комплексообразования (термодинамическая константа устойчивости, нестойкости, диссоциации, равновесия).

В общем случае реакцию комплексообразования можно записать в виде

$$M+\sum H_iA \xrightarrow{+OH} \sum M(OH)_jH_iA,$$

так как могут образоваться нормальные MA, протонированные MH_iA и гидроксилированные $M(OH)_jA$ комплексы, а незакомплексованный лиганд может находиться в растворе в разной степени протонизации (A, HA, H_2A ...). Тогда равновесие реакции выражается через концентрационную константу устойчивости $K_к$. Например:

$$K_к=\frac{(MHA+M(OH)A+MA)}{(M)\cdot(H_2A+HA+A)}.$$

Термодинамическая константа $K_т$ отражает равновесие реакции, протекающей при бесконечном разбавлении реагирующих ионов (при коэффициенте активности, равном единице) в отсутствие посторонних молекул (при ионной силе, равной 0). В таком

случае мы вправе записать реакцию и ее равновесное состояние следующим образом:

$$\{M\}+\{A\} \rightleftarrows \{MA\}; \qquad K_т=\{MA\}/\{M\}\cdot\{A\}.$$

Тогда с учетом коэффициента распределения протонированных форм лиганда α_H соотношение между обеими константами выразится равенством

$$K_т=\alpha_H \cdot K_к.$$

В химической справочной литературе приводится, как правило, $K_к$; в тех случаях, когда константы измерены при физиологическом pH и ионной силе 0,16 или в других условиях, это оговаривается (см., например, [28, 605, 606, 793]).

Кроме рассмотренного типа хелатов «1 металл : 1 лиганд», многие соединения образуются по типу 2M : 1A, 3M : 1A и т. д. (например, металлпротеиновые комплексы) или, наоборот, по типу 1M : 2A, 1M : 3A, 2M : 3A и т. п. (например, аминокислотные хелаты) и даже смешанные комплексы типа AMЛ (разнолигандные) и MAM′ (двуядерные). Соответственно меняется и выражение для $K_к$.

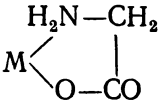
Много работ посвящено пространственной структуре и факторам, определяющим устойчивость комплексных соединений [1, 2, 18, 20, 22, 24, 60, 66, 154, 169, 268, 283, 421, 527, 604, 605, 700, 749, 752, 753, 769—771]. Указанные работы помогают правильно интерпретировать результаты, полученные в биологических опытах.

2.5. УСТОЙЧИВОСТЬ ХЕЛАТОВ, КОНСТАНТЫ РАВНОВЕСИЯ

В отличие от простых комплексообразующих веществ с одной функциональной группой (например, аммиак, уксусная кислота), комплексоны имеют две и более электронодонорные группы, которые взаимодействуют сразу с несколькими координационными местами центрального атома металла, что резко повышает устойчивость комплекса (хелат-эффект, по Г. Шварценбаху). При этом две комплексующие группы лиганда образуют с катионом металла бидентатное гетероциклическое кольцо (цикл), состоящее, включая металл, из четырех или более членов. Максимальна устойчивость пяти- и шестичленных колец [66, 424, 605]. Причина большей устойчивости хелатного кольца по сравнению с простой комплексной связью в том, что мала вероятность одновременной диссоциации обоих концов лиганда [424].

Если лиганд обладает только двумя электронодонорными группами (т. е. является двузубым, бидентатным), как, например, аминокислота глицин, то он образует одно хелатное

кольцо (один цикл), включающее группы NH_2, CH_2, CO, атом O и металл:



Лиганды с тремя ионизирующими группами, например некоторые аминокислоты, комплексон ИДА (см. табл. 3), образуют два цикла, комплексон ЭДТА (гексадентатный) — до пяти колец с катионом металла, обладающим достаточно высоким к. ч. Чем больше к. ч. иона металла и количество образуемых при комплексовании хелатных колец, тем устойчивее комплекс. Если к. ч. металла меньше дентатности лиганда, то остаются свободными донорные группы комплексона; например, Cu^{2+} использует лишь четыре координационные связи в комплексе с октадентатным ДТПА, а в комплексе с ЭДФА — шесть групп (по две карбоксильные, фосфиновые и иминогруппы); в то же время магний, кобальт, марганец и цинк не включают фосфиновые группы [700]. Наоборот, если к. ч. металла больше дентатности лиганда, то незанятыми остаются координационные места катиона, на которые могут претендовать какие-либо адденды (обычно донорная группа монодентатной молекулы); если это радикалы OH, они резко снизят устойчивость комплекса. Но это может быть и полидентатный второй лиганд, скажем, аминокислота; в данном случае образуется так называемый смешанный, или тройной (тернарный) комплекс, который может обладать более высокой устойчивостью [539, 703, 772, 792].

Описанные типы хелатов возможны в условиях организма, причем обмен их может существенно отличаться от поведения нормального хелатного соединения.

У ряда металлов к. ч. переменно и зависит не только от их валентного состояния, но и от природы координированных донорных групп. Поэтому Я. Бьеррум ввел в 1961 г. понятия

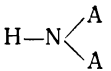
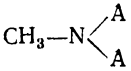
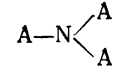
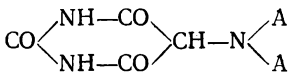
Таблица 2

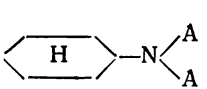
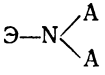
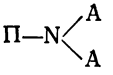
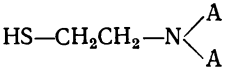
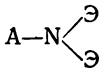
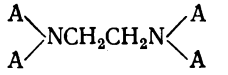
Характеристическое к. ч. металлов и конфигурация образуемых ими хелатов

К. ч.	Конфигурация комплекса	Катионы
2	Линейная	Cu^+, Ag^+, Hg^+
4	Плоская	Cu^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+}, Ag^{2+}
	Тетраэдр	Be^{2+}, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+}
6	Октаэдр	Mg^{2+}, Ca^{2+}, Sr^{2+}, Ba^{2+}, Ra^{2+} Fe^{2+}, Fe^{3+}, Co^{2+}, Co^{3+}, Ni^{2+} Ru^{3+}, Ru^{4+}, Cd^{2+}, Sn^{2+}, Sn^{4+} Y^{3+}, лантаноиды, Pb^{2+}, Pb^{4+}
8	Разные	Zr^{4+}, Ru^{3+}, Th^{4+}, U^{4+}, Pu^{4+}

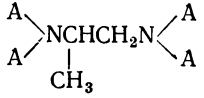
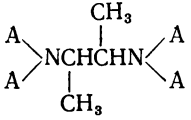
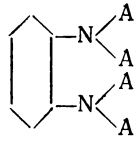
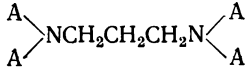
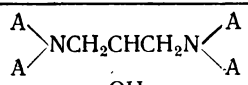
Таблица 3

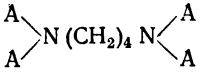
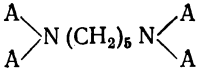
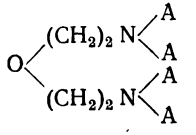
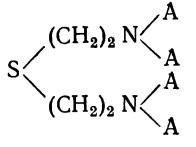
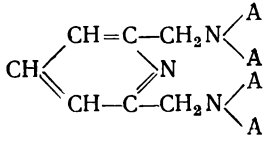
Комплексоны, используемые в биологических экспериментах, и логарифмы констант устойчивости их комплексов с металлами

№ п. п.	Кислота	Формула	H_i	Mg^{2+} Ca^{2+} Sr^{2+} Pb^{2+}	Zn^{2+} Cd^{2+} Hg^{+} Hg^{2+}	Mn^{2+} Ni^{2+} Cu^{+} Cu^{2+}	Fe^{2+} Fe^{3+} Co^{2+} Co^{3+}	Y^{3+} La^{3+} Ce^{3+} Pr^{3+}	Zr^{4+} Th^{4+} U^{4+} Np^{4+}	Pu^{4+} Am^{3+} Cm^{3+} Cf^{3+}
1	Иминодиуксусная, ИДА, $C_4H_7O_4N$		9,13 2,61	2,98 2,59 2,23 7,41	7,0 5,4 11,76 10,81	— 8,2 — 10,3	5,8 10,72 6,9 29,6	6,78 5,88 6,18 —	— — 8,96* 6,3*	6,2* 6,9 — —
2	Метилиминодиуксусная, МИДА, $C_5H_9O_4N$		9,56 2,12	3,48 3,79 2,90 7,97	7,63 6,75 — 5,47	5,39 8,67 — 11,04	6,65 — 7,60 —	7,02 6,23 6,46 —	— — 9,71* 7,37*	— — — —
3	Нитрилотриуксусная, НТА, $C_6H_9O_6N$		9,73 2,49 1,89	5,47 6,39 4,97 11,34	10,66 9,78 — 14,60	7,46 11,50 — 12,94	8,33 15,9 10,38 —	11,42 10,47 10,70 —	20,8 13,3 9,5* —	6,91* 11,5 11,8 11,9
4	Урамилдиуксусная, УДА, $C_8H_9O_7N_3$		9,63 2,67 1,7	8,19 8,31 6,93 12	6,7 7,5 — —	— 6,1 — 4,58	— — 5,9 —	— — — —	— — 9,52* —	— — — —

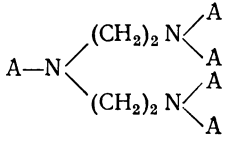
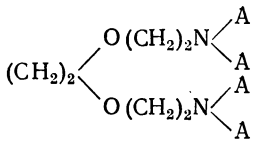
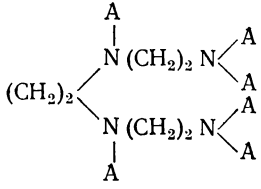
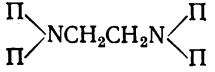
5	Циклогексилиминодиуксусная, ЦГИДА, $C_{10}H_{17}O_4N$		10,81 2,15	3,46 3,34 2,55 —	7,60 6,94 — —	— 8,08 — 11,04	— — 7,19 —			
6	Оксиэтилиминодиуксусная, ОЭИДА, $C_6H_{11}O_5N$		8,66 2,2	3,46 4,77 3,74 9,45	8,48 7,29 — 5,48	5,55 9,33 — 11,72	6,78 11,61 8,02 —	9,22 8,00 8,46 8,64	— — 8,32* 6,08*	— 9,1 9,2 —
7	β-аланин-N-диуксусная, β-АДА, $C_7H_{11}O_6N$		9,60 3,71 2,1	5,32 5,04 3,86 —	10,0 8,2 2 —	7,33 11,4 2 12,6	— — 10,0 —	— — — —	— — — 7,0*	— 10,54 10,65 10,94
8	Меркаптоэтилиминодиуксусная, МЭИДА, $C_6H_{11}O_4NS$		10,79 8,17 2,14	4,32 4,88 3,62 17,03	15,92 16,72 — 16,16	9,32 13,75 — —	11,72 — 14,67 —			
9	Диоксиэтилглицин, ДОЭГ, $C_6H_{13}O_4N$		8,11	1,15 — — —	5,37 4,80 — —	3,18 6,38 — 8,15	4,31 — 5,27 —			
10	Этилендиаминтетрауксусная, ЭДТА, $C_{10}H_{16}O_8N_2$		10,17 6,11 2,68 2,00	8,79 10,70 8,73 17,88	16,44 16,36 — 21,80	13,81 18,52 — 18,70	14,27 25,1 16,26 41,4	18,08 15,46 15,94 16,36	29,4 23,2 25,7 24,6	4,8* 17,8 18,1 18,7

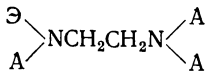
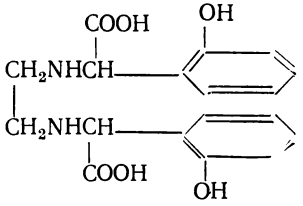
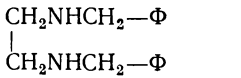
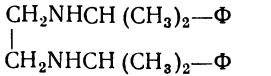
Продолжение табл. 3

№ п. п.	Кислота	Формула	H_i	Mg^{2+} Ca^{2+} Sr^{2+} Pb^{2+}	Zn^{2+} Cd^{2+} Hg^{+} Hg^{2+}	Mn^{2+} Ni^{2+} Cu^{+} Cu^{2+}	Fe^{2+} Fe^{3+} Co^{2+} Co^{3+}	Y^{3+} La^{3+} Ce^{3+} Pr^{3+}	Zr^{4+} Th^{4+} U^{4+} Np^{4+}	Pu^{4+} Am^{3+} Cm^{3+} Cf^{3+}
11	Метилэтилендиаминтетрауксусная, МЭДТА, $C_{11}H_{18}O_8N_2$		10,92 6,29 2,78 1,84	10,02 11,63 9,60 18,97	17,3 17,6 — 22,81	14,9 19,6 — 19,8	15,5 26,0 17,3 —	18,78 16,42 16,79 17,17		
12	Диметилэтилендиаминтетрауксусная, ДМЭДТА, $C_{12}H_{20}O_8N_2$		11,61 6,09 3,49 2,40	11,44 12,38 10,15 19,5	19,0 18,8 — 24,1	16,7 — — 21,6	17,1 28,2 18,9 —	— 16,6 17,1		
13	1,2-Циклогександиаминтетрауксусная, ЦГДТА, $C_{14}H_{22}O_8N_2$		12,4 6,15 3,53 2,42	11,02 13,20 10,59 20,38	19,37 19,93 — 25,0	17,43 20,2 — 21,92	18,90 30,0 19,58 —	19,85 16,96 17,46 18,01	29,9 25,6 27,6 —	— 19,5 19,5 20,1
14	Триметилендиаминтетрауксусная, ТМДТА, $C_{11}H_{18}O_8N_2$		10,39 7,96 2,57 1,88	6,33 7,26 5,28 13,70	15,23 13,83 — 19,68	10,02 18,07 — 18,82	13,42 21,61 15,52 40,7	— 11,28 11,75 —	— — 8,94* —	
15	2-окси-1, 3-диаминпропантетрауксусная, ОДПТА, $C_{11}H_{18}O_9N_2$		9,49 6,96 2,56 1,6	5,30 6,69 5,33	13,70 12,10 — 20,17	9,06 16,63 — 17,21	11,91 17,2 13,92 —	20,1 15,4 16,58 —		

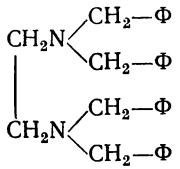
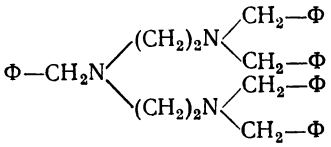
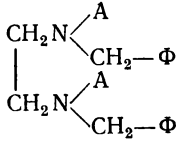
16	Тетраметилендиаминтетрауксусная или диэтилендиаминтетрауксусная, ДЭДТА, $C_{12}H_{20}O_8N_2$		10,58 8,98 2,45 1,90	6,33 5,65 4,42 10,47	14,99 11,98 — 20,75	9,59 17,27 — 17,25	13,27 — 15,64 —	— 9,15 — —	
17	Пентаметилендиаминтетрауксусная, ПМДТА, $C_{13}H_{22}O_8N_2$		10,60 9,44 2,7 2,3	5,2 4,6 2,72 10,07	12,64 11,5 — —	8,7 13,8 — 16,10	10,8 — 13,34 —		
18	Диаминодиэтиловый эфир-тетрауксусная, ДЭЭТА, $C_{12}H_{20}O_9N_2$		9,47 8,84 2,76 1,8	8,32 10,0 9,34 15,03	15,3 16,20 — 23,09	13,76 15,07 — 18,1	14,3 24,7 15,27 —	17,75 16,21 16,90 17,57	— 24,9 — —
19	Диаминодиэтиловый тиоэфир-тетрауксусная, ДЭСТА, $C_{12}H_{20}O_8N_2S$		9,33 8,39 2,52 1,8	4,61 6,21 5,94 13,86	13,44 15,03 — 23,9	10,07 15,7 — 16,57	11,57 20,41 13,99 —	— 12,28 — —	23,2 19,8 — —
20	Диаминометилпиридинтетрауксусная, ДМПТА, $C_{15}H_{19}O_8N_3$		9,03 8,34 3,12 1,46	9,29 9,99 8,80 —	17,78 15,93 — —	— 16,22 — 20,97	— — 15,66 —		

Продолжение табл. 3

№ п. п.	Кислота	Формула	H_i	Mg^{2+} Ca^{2+} Sr^{2+} Pb^{2+}	Zn^{2+} Cd^{2+} Hg^{+} Hg^{2+}	Mn^{3+} Ni^{3+} Cu^{+} Cu^{2+}	Fe^{2+} Fe^{3+} Co^{2+} Co^{3+}	Y^{3+} La^{3+} Ce^{3+} Pr^{3+}	Zr^{4+} Th^{4+} U^{4+} Np^{4+}	Pu^{4+} Am^{3+} Cm^{3+} Cf^{3+}
21	Диэтилентриаминпентауксусная, ДТПА, $C_{14}H_{23}O_{10}N_3$		10,45 1,82 8,53 4,28 2,65	9,34 10,75 9,68 18,80	18,29 19,0 — 26,70	15,6 20,17 — 21,38	16,4 27,50 19,15 —	22,05 19,50 20,33 21,07	35,8 26,64 28,76 30,3	— 22,9 23,0 22,6
22	Диаминодиэтилгликолевый эфир-тетрауксусная, ДЭГЭТА, $C_{14}H_{24}O_{10}N_2$		9,47 8,85 2,66 2,00	5,28 10,97 8,50 14,71	12,7 16,7 — 23,20	12,28 13,55 — 17,71	11,81 20,5 12,39 —	17,16 15,84 16,06 16,17	— — 9,41 —	 —
23	Триэтилентетрамингексауксусная, ТТГА, $C_{18}H_{30}O_{12}N_4$		10,5 2,7 9,44 2,4 6,16 4,08	8,43 10,06 9,26 18,5	18,0 18,6 — 26,1	16,0 19,4 — 20,5	17,0 26,8 18,4 —	— 22,3 — —	19,7 31,9 — —	— 26,6 — —
24	Этилендиаминтетрапропионовая, ЭДТП, $C_{14}H_{24}O_8N_2$		9,60 6,77 3,43 3,00	1,8 2,01 1,14 9,31	7,8 6,0 — 8,72	4,7 9,7 — 15,4	6,2 14,4 7,6 —	18,78 16,42 16,79 17,17		

25	Оксиэтилэтилендиаминтриуксусная, ОЭДТА, $C_{10}H_{18}O_7N_2$		9,73 5,33 2,63	5,2 8,0 6,8 15,5	14,6 13,1 — 20,05	10,8 17,0 — 17,5	12,2 19,8 14,5 —	14,75 13,56 14,21 14,71	— 18,5 — 20,82	4,46* 15,7 — —
26	Этилендиаминди-[(*о*-оксифенил) уксусная], ЭДОФГ $C_{18}H_{20}O_6N_2$		11,68 10,24 8,64 6,32	8,2 7,2 — —	16,80 13,13 — —	— 19,66 — —	14,3 33,9 — >24			
27	Этилендиаминдиметилфосфоновая, ЭДМФ, $C_4H_{14}O_6N_2P_2$		10,47 8,02 5,72 4,61	<2 <2 <1 —	12,04 — — —	7,55 12,02 — 18,58	— >15 10,80 —			
28	Этилендиаминдиизопропилфосфоновая, ЭДДИФ, $C_8H_{22}O_6N_2P_2$		11,68 8,55 6,00 4,95	<2 <2 <1 16,0	13,38 — — —	8,00 11,13 — 20,35	— >15 11,19 —	12,86 10,13 — 10,13		

Окончание табл. 3

№ п. п.	Кислота	Формула	H_i	Mg^{2+} Ca^{2+} Sr^{2+} Pb^{2+}	Zn^{2+} Cd^{2+} Hg^{+} Hg^{2+}	Mn^{2+} Ni^{2+} Cu^{+} Cu^{2+}	Fe^{2+} Fe^{3+} Co^{2+} Co^{3+}	Y^{3+} La^{3+} Ce^{3+} Pr^{3+}	Zr^{4+} Th^{4+} U^{4+} Np^{4+}	Pu^{4+} Am^{3+} Cm^{3+} Cf^{3+}
29	Этилендиаминтетраметилфосфоновая, ЭДТФ, $C_6H_{20}O_{12}N_2P_4$		10,95 6,18 9,22 5,05 7,43 2,72 6,63 1,46	8,63 9,33 — —	17,05 13,88 — —	12,70 15,30 — 18,95	— — 15,49 —	— 20,15 21,10 21,00	— — — —	— 22,47 21,89 —
30	Диэтилентриаминпентаметилфосфоновая, ДТПФ, $C_9H_{28}O_{15}N_3P_5$		12,04 6,38 10,10 5,50 8,15 4,45 7,17 2,8	6,40 7,11 — —	16,45 13,37 — —	11,15 — — 19,47	— — 15,73 —			
31	Этилендиаминдиуксусная диметилфосфоновая, ЭДУФ, ЭДФА, $C_8H_{18}O_{10}N_2P_2$		10,34 2,30 8,36 1,5 6,16 4,65	8,11 7,91 6,89 —	16,85 — — —	13,63 15,23 — 18,50	— 22,46 16,03 —	18,52 15,60 — 16,51		

Примечание: А — ацетатная группа — CH_2COOH; П — пропионовая (карбоксиэтильная) группа — CH_2CH_2COOH; Э — оксиэтильная группа — CH_2CH_2OH; Ф — фосфоновая группа — $P(O)(OH)_2$; звездочками отмечен комплекс двуокиси металла, например [PuO_2ИДА].

«характеристического» и «максимального» к. ч. Например, ЭДТА является шестидентатным лигандом, обычно трехвалентные железо и лантан имеют также к. ч. 6; но в комплексе $[FeЭДТА \cdot H_2O]^-$ у железа к. ч. 7, а в комплексе $[LaЭДТА(H_2O)_4]^-$ у лантана к. ч. 10 (табл. 2).

Пространственная конфигурация комплексного соединения в зависимости от свойств катиона, аниона, к. ч., лигандности различна. По данным работ [24, 66, 395, 399, 527, 605] составлена табл. 2, в которой катионы металлов сгруппированы по их характеристическим к. ч. и конфигурации комплексов.

У двухвалентных металлов с к. ч. 6 устойчивость комплексов возрастает от нитрилотриацетатов (4-дентатных), через этилендиаминтетраацетаты (6-дентатные) и до диэтилентриаминпентаацетатов (8-дентатных), но падает при дальнейшем увеличении дентатности комплексонов до 10 (триэтилентетрамингексаацетаты) и 12 (тетраэтиленпентамингептаацетаты). Эта зависимость четко показана в монографии [66]. Трехвалентные редкие земли с к. ч. 6 образуют с ТТГА более стойкие комплексы, чем с ДТПА, очевидно, из-за особенностей пространственной структуры и, возможно, в результате изменения к. ч., о чем уже было сказано [66].

Гомологи ЭДТА, содержащие алкильные группы (табл. 3, № 11 и 12), или производные ЭДТА, в которых этиленовый мостик входит в состав углеводородного цикла (№ 13), образуют более стойкие комплексы, что объясняется ограничением подвижности функциональных групп; однако имеются примеры, когда это ограничение ведет к снижению констант устойчивости возникших комплексов.

Значительное влияние оказывают также гетероатомы в полиэтиленовом мостике или в циклических радикалах, что видно при сравнении веществ № 17—20. Существенно сказывается и длина углеводородной цепи между концевыми иминодиацетатными группировками. С увеличением $(CH_2)_n$ снижается устойчивость комплексов (ср. № 10, 14, 16, 17); при $n>4$ каждая иминодиацетатная группа функционирует самостоятельно, образуя соединения типа M_2A. Такая особенность приближает эти вещества к поликомплексонам, имеющим большое количество функциональных групп.

Замена ацетатных групп на сульфо-, меркапто-, фосфоновые, пропионовые (карбоксиэтильные), оксиэтильные неодинаково сказывается на устойчивости комплексов. Основность иминоазота возрастает при замене двух или всех четырех функциональных групп на метилфосфоновые; соответственно этому повышаются константы устойчивости комплексов с РЗЭ, особенно с лантаном и празеодимом, однако с остальными металлами в большинстве случаев устойчивость заметно ниже. Например, $\lg K$ комплекса кальция с ЭДТА равен 10,7, с. ЭДТФ 9,3, с ЭДУФ 7,9. Остальные заместители ацетатных групп резко

уменьшают стабильность связи с металлами и pK_a кислотной ионизации (ср. № 10 с № 24 и 25, см. табл. 3).

Наиболее полный перечень донорных групп комплексообразующих веществ дает Х. Хеллер [631]:

Кислород: —OH, $-O^-$, —O—, C=O, $-COO^-$, $-PO_3H^-$, $-PO_3^{2-}$, $-SO_3^-$, $-C(=O)-NH-O^-$.

Сера: —SH, $-S^-$, —S—, $-C(=O)-S^-$, $-C(=S)-S^-$.

Азот: $-NH_2$, >NH, >N, >C=N$^-$, >C=N—OH,

—N=N $-SO_2-NH^-$, $-SO_2N^-$—.

При этом концевыми могут служить, естественно, группы, имеющие одиночную связь с остальной молекулой, как, например, $-O^-$, $-COO^-$, $-NH_2$, —OH, —SH, $-S^-$, а также сульфо- и фосфатные группы; «промежуточные» атомы (—O—, —S—, —N=N—) Хеллер именует «связующими группировками», а третичный амин — «разветвленной группой». Все они являются электронодонорами и могут активно участвовать в связывании катиона металла, если, конечно, нет каких-либо пространственных затруднений.

Сродство катионов металлов к разным донорным атомам функциональных групп и остальной части молекулы комплексона неодинаково. Лишь отдельные группы металлов удается расположить в ряд по степени устойчивости независимо от природы донорных группировок, например, ряд Ирвинга — Вильямса — Яцимирского [283, 913]. Хорошая корреляция между стойкостью хелатов и электроотрицательностью [421] или потенциалом ионизации центрального иона [27] наблюдается только у однотипных лигандов.

Делались попытки подвести теоретическую базу более общего плана. На основании электронной конфигурации наружной оболочки можно выделить три группы катионов [399]. К первой относятся катионы, имеющие на внешней оболочке восемь электронов, как у соответствующего благородного (инертного) газа — ns^2np^6. Для них характерна предпочтительная координация с атомом кислорода (O>N; O>S; N>P). Сюда входят щелочные, щелочноземельные металлы, лантаниды, актиниды, Al^{3+}, Sc^{3+}, Y^{3+}, Ti^{4+}, Zr^{4+}, Hf^{4+}, V^{5+}, Nb^{5+}, Ta^{5+}, Cr^{6+}, Mo^{6+}. У второй группы заполнена десятью электронами *d*-орбиталь или, иначе, восемнадцатью электронами внешняя оболочка. Эти катионы имеют большее сродство, наоборот, с азотом и серой (N $\gg$ O; S>O; P>N): Cu^+, Ag^+, Au^+, Zn^{2+}, Cd^{2+}, Hg^{2+}, Ga^{3+}, In^{3+}, Tl^{3+}, As^{5+}.

Наконец, третья группа примерно с одинаковым сродством с O, N, S, P — переходные элементы с незаполненной *d*-орбиталью (т. е. d^{1-9}, как принимают одни исследователи) или с 1—17 электронами на внешней оболочке (как принимают другие). Это — не одно и то же, так как в первом случае в группу войдут V^{2+}, Cr^{3+}, Mn^{2+}, Fe^{3+}, Fe^{2+}, Co^{3+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Mo^{5+}, а во втором добавятся Ge^{3+}, As^{3+}, Sn^{2+}, Te^{4+}, Hg^{+}, Tl^{+}, Pb^{2+}, Bi^{3+}.

Другая классификация основана на электростатическом влиянии заряда и размеров лиганда на прочность хелатов. Пирсон [24] выделил два класса металлов (а — «жесткие» и б — «мягкие» кислоты) и лигандов (а — «жесткие» и б — «мягкие» основания). По начальным буквам эта классификация получила сокращенное обозначение ЖМКО. К классу «а» отнесены те же элементы, что и в предыдущей классификации к первой группе, с добавлением V^{2+}, Cr^{3+}, Mn^{2+}, Fe^{3+}, Co^{3+}, As^{3+}, Mo^{5+} из третьей группы, Ga^{3+}, In^{3+}, As^{5+} — из второй. В класс «б» вошли оставшиеся элементы предыдущей второй группы за исключением Zn^{2+}, но добавились Hg^{+} и Tl^{+}, которые выше были приписаны к третьей группе. Наконец, в «пограничные» кислоты вошли Fe^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Ru^{2+}, Sn^{2+}, Pb^{2+}, Bi^{3+}.

К «жестким» Пирсон отнес лиганды, донорными атомами которых являются N и O, а к «мягким» — P и S: жесткие: RNH_2, NO_3^-, RO^-, SO_4^{2-}, PO_4^{3-}, $RCOO^-$, ROH, NH_3, H_2O, OH^-; промежуточные: $C_6H_5NH_2$, NO_2^-, C_6H_5N, SO_3^{2-}; мягкие: RS^-, CN^-, $S_2O_3^{2-}$, RSH, CO.

Наиболее устойчивы комбинации одного класса: «жесткой» кислоты с «жестким» основанием или «мягкой» кислоты с «мягким» основанием.

Различия в химическом сродстве исключительно важны в проблеме хелатотерапии, так как позволяют избирательно воздействовать на данный токсический металл, не нарушая гомеостаз эндогенных катионов. Наиболее широко используемые комплексоны ЭДТА, ДТПА, ДЭЭТА, ЦГДТА предоставляют в этом смысле малые возможности, хотя и проявляют некоторую специфику в отношении отдельных металлов (рис. 1). Естественно, при одинаковых функциональных группировках трудно рассчитывать на выраженную специфику за счет различий в пространственной структуре соединений или включения гетероатомов в этиленовый мостик. Больше возможностей дает замена самих функциональных групп или донорных атомов.

Особо высокую избирательность следует отметить у As, Hg, Pb к сере, а у Fe^{3+} — к OH-группам. На этом основании одно время возлагались надежды [484] на диоксиэтилглицин (ДОЭГ, № 9 по табл. 3), но он оказался неэффективным в выведении железа из организма [383, 472]. Зато комплексон ЭДОФГ (№ 26), имеющий две оксифенильные группы вместо уксуснокислых, значительно превосходит ЭДТА и ДТПА в способности

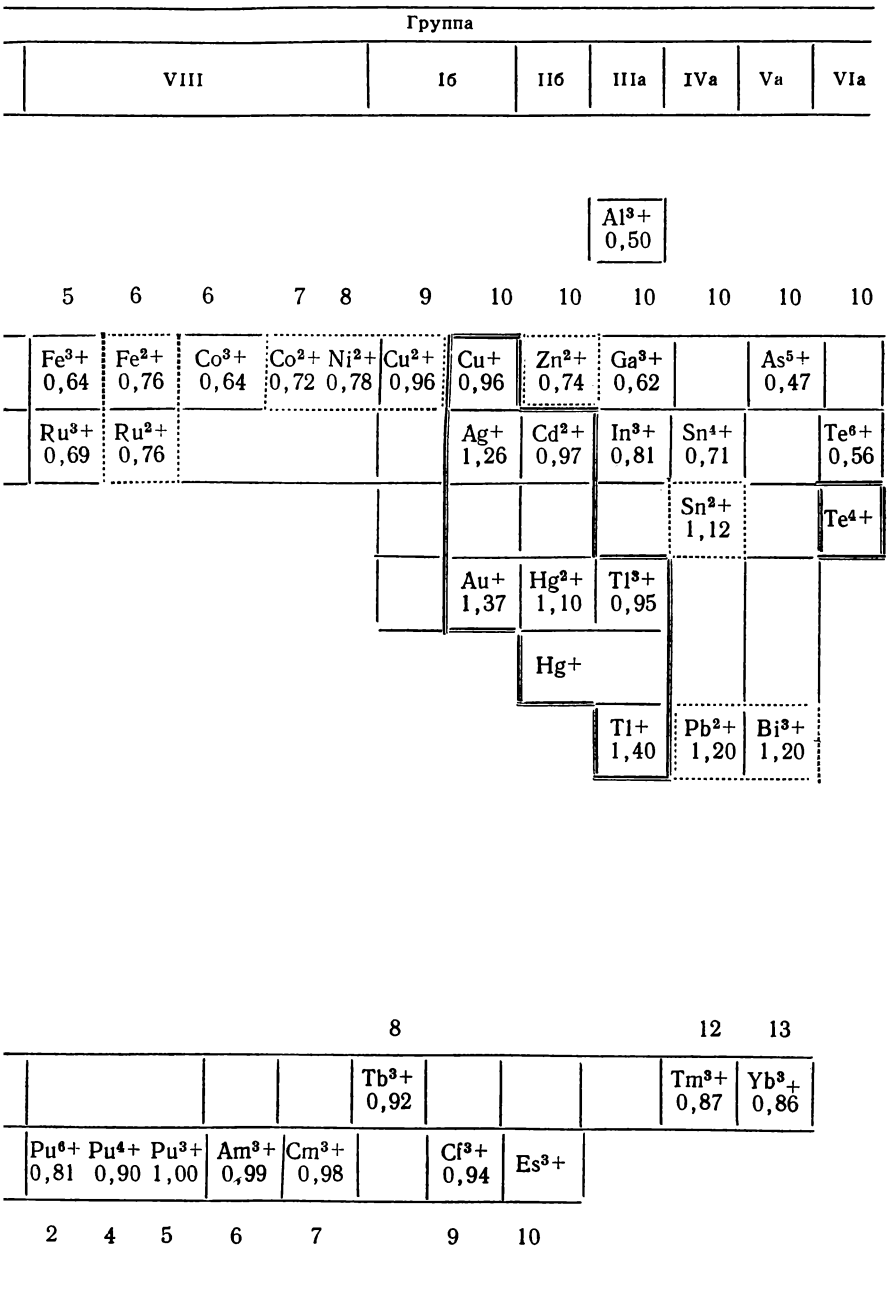
Таблица 4

Конфигурация наружной электронной сболочки, ионный радиус катионов, «мягким» (двойная) и пограничным (штриховая) кислотам

Орбитали	Группа							
	IIа	IIIб	IVб	Vб	VIб		VIIб	
$1s^2$	Be^{2+} 0,31							
$2s^22p^6$	Mg^{2+} 0,65							
$3s^23p^63d^n$	$n=0$	0	0	0	0	3	0	5
	Ca^{2+} 0,99				Cr^{6+} 0,52	Cr^{3+} 0,69	Mn^{7+} 0,46	Mn^{2+} 0,80
$4s^24p^64d^n$	Sr^{2+} 1,13	Y^{3+} 0,93	Zr^{4+} 0,74	Nb^{5+} 0,70	Mo^{6+} 0,62			
$5s^2$								
$5s^25p^65d^n$	Be^{2+} 1,35	La^{3+} 1,06						
$6s^1$								
$6s^2$								
$6s^26p^6$	Ra^{2+} 1,40	Ac^{3+} 1,11						

	$n=1$	2	3	4
$4f^n5s^25p^6$	Ce^{3+} 1,03	Pr^{3+} 1,01	Nd^{3+} 1,00	Pm^{3+} 0,98
$5f^n6s^26p^6$	Th^{4+} 0,99	Pa^{5+} 0,90 Pa^{4+} 0,96	U^{6+} 0,83 U^{4+} 0,93	Np^{5+} 0,88 Np^{4+} 0,92
	$n=0$	0 1	0 2	2 3

принадлежность к «жестким» (одинарная линия),



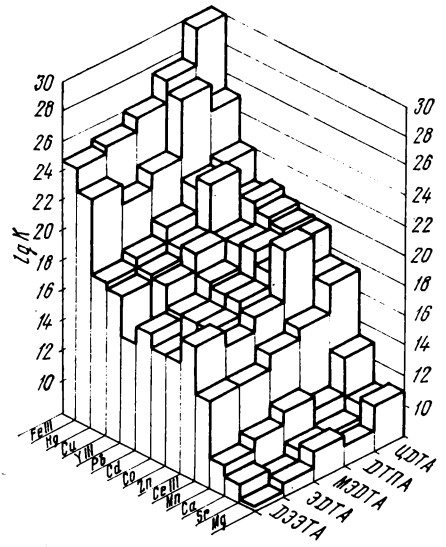


Рис. 1. График устойчивости комплексов ДЭЭТА, ЭДТА, МЭДТА, ДТПА, ЦГДТА (в качестве эталона взят ЭДТА).

связывать ионы Fe^{3+}. Это уникальное взаимодействие обусловлено [66] участием всех шести дентатностей лиганда (карбоксильных групп, фенольных гидроксилов и иминоазотов). Благодаря такой избирательности, ЭДОФГ широко используется для предотвращения хлороза растений.

Известно, что не только разные донорные атомы, но даже один и тот же атом в составе разных групп обладает неодинаковым сродством с катионом-рецептором [24, 27, 66, 605].

Большой интерес в терапии отравлений радиоизотопами вызывает поиск веществ, предпочитающих радиостронций перед кальцием. Выше было отмечено, что такими веществами являются криптанды и конденсированные фосфаты. Из полиуксусных кислот наиболее близко сродство с Ca и Sr у трикарбаллиловой ($\lg K_к$ соответственно равны 1,8 и 1,7) и лимонной (3,2 и 2,9), а из комплексонов, согласно [504], у ДЭСТА (6,21 и 5,94) и ДЭЭТА (10,0 и 9,34); сюда можно добавить еще ИДА (2,59 и 2,23), ДФОА (2,64 и 2,20) и ТПГА (7,57 и 7,01).

В табл. 3 приведены данные из справочника [606] о pK кислотной ионизации лигандов и $\lg K$ их нормальных комплексов с металлами при ионной силе 0,1 и $t=20\div25$ °C. Включены те комплексоны и металлы, по которым сведения более обстоятельны. В табл. 4 дана электронная конфигурация катионов и ионный радиус; выделены элементы, относящиеся к разным классам по концепции ЖМКО. Другие комплексообразующие вещества будут рассмотрены при описании биологических испытаний.

В данном разделе мы вкратце остановились на зависимости устойчивости хелатных соединений от структуры комплексона, типа координирующих групп, дентатности лиганда и к. ч. катиона. Но этим далеко не исчерпываются факторы, определяющие устойчивость комплексов. Прежде чем перечислить эти факторы, хотелось бы обратить внимание на одно важное обстоятельство.

Мы привыкли к понятию «устойчивый комплекс» и подразумеваем под этим высокую константу устойчивости. Но при не-

которых воздействиях, а также при биологических испытаниях часто «высокоустойчивый» комплекс легко диссоциирует. В химии комплексных соединений такие хелаты называют «лабильными» (замещение лиганда происходит быстрее одной минуты); прочные хелаты именуют «инертными» (замещение протекает медленно или очень медленно). Приведем пример. Константа устойчивости комплекса CuЭДТА равна 10^{18}; инъецированный крысе внутрибрюшинно, он быстро распадается, и животные гибнут от отравления ионами меди. В то же время комплекс YЭДТА с такой же константой устойчивости практически полностью выделяется через почки в течение нескольких часов.

Следует учитывать, что термины «устойчивость» и «лабильность» относятся к разным явлениям. Устойчивость зависит от различия энергий комплекса и продуктов его распада; если энергия комплекса меньше, он будет устойчив. Лабильность, наоборот, зависит не от энергии реакции, а от энергии образовавшегося активного комплекса; если для образования такого комплекса требуется большая энергия, то реакция протекает медленно.

В заключение перечислим факторы, определяющие устойчивость:

1. Размер и заряд катиона металла (см. табл. 4). Чем меньше размер иона и больше его заряд, тем устойчивее образуемый им комплекс. В этом легко убедиться на примере Sr, Y и Zr, принадлежащих к одному ряду элементов (т. е. катионы имеют одинаковое строение электронных оболочек); логарифмы констант устойчивости образуемых ими комплексов с ЭДТА равны соответственно 8,7; 18,1 и 29,4, то же с ДТПА — 9,68; 22,1; 35,8.

2. Эффект кристаллического поля. Этот эффект обусловлен взаимодействием *d*-орбит переходных металлов с лигандом; он хорошо объясняет снижение констант устойчивости комплексов марганца и цинка в сравнении с ожиданием.

3. Размер хелатного цикла. Наиболее устойчивы при насыщенных связях лиганда комплексы с пятичленными циклами, а при ненасыщенных — с шестичленными.

4. Число хелатных колец и отрицательных групп лиганда, непосредственно связанных с ионом металла.

5. Координационное число иона металла. Чем оно выше, тем большее число электронодонорных групп лиганда включается в образование комплекса.

6. Стерическое напряжение. Большую роль играет пространственное «соответствие» направленности связей катиона и донорных группировок лиганда, что в конечном счете и определяет число координационно связанных металлом донорных групп. При этом объемные лиганды образуют менее стойкие комплексы. Ограничение подвижности функциональных групп комплексона, определяемое его структурой, повышает устойчивость комплекса.

3. ПОВЕДЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ В ОРГАНИЗМЕ

Опубликовано большое число исследований по обмену различных излучателей в животном организме. Сравнение характеров их поведения позволяет заметить общие черты и частности, вывести закономерности, оценить токсикологическое значение разных по типу излучения и характеру обмена радионуклидов, разработать мероприятия по профилактике и терапии профессиональных отравлений стабильными и радиоактивными изотопами металлов. Поступают в организм эти токсические вещества разными путями (через рот, легкие, кожу, подкожно, внутримышечно и даже внутривенно), в виде различных солей (хорошо и плохо растворимых, простых и комплексных), а также в неодинаковых весовых количествах.

Преимущество изучения судьбы инкорпорированных металлов методом меченых атомов состоит не только в том, что мы имеем возможность проследить именно за инкорпорированным элементом, но и в его исключительной чувствительности, позволяющей варьировать вводимую весовую дозу элемента от так называемых «весомых» количеств порядка миллиграммов, определяемых обычными аналитическими способами, до ничтожно малых, следовых, или, как их еще называют, невесомых количеств, вплоть до 10^{-15} г.

Предел «невесомости» инкорпорируемого излучателя ограничивается его периодом полураспада и чувствительностью измерительной аппаратуры. В зависимости от полураспада сильно разнятся в весовом отношении одинаковые по радиоактивности количества введенных излучателей (табл. 5). Кроме того, выпускаемые промышленностью препараты часто содержат значительные изотопные и неизотопные примеси, что иногда сильно затрудняет изучение зависимости поведения в организме излучателей от вводимой весовой дозы.

3.1. МИКРО- И МАКРОКОНЦЕНТРАЦИИ

В качестве наиболее существенной разницы между радиохимией и химией обычных, стабильных изотопов элементов выдвигается несоизмеримость весовых количеств. Другими словами, существует микро- и макрохимия. Действительно, короткоживущие излучатели могут быть использованы в эксперименте

Таблица 5

Масса 1 мкКи радиоактивного вещества [235]

Изотоп	Период полураспада	Масса, г	Изотоп	Период полураспада	Масса, г
^{90}Y	2,5 дня	$1{,}7 \cdot 10^{-12}$	^{230}Th	$8 \cdot 10^{4}$ лет	$5{,}2 \cdot 10^{-5}$
^{65}Zn	250 дней	$1{,}3 \cdot 10^{-10}$	^{107}Pd	$8{,}6 \cdot 10^{7}$«	$2{,}6 \cdot 10^{-2}$
^{137}Cs	33 года	$1{,}3 \cdot 10^{-8}$	^{238}U	$4{,}5 \cdot 10^{9}$«	3

(химическом или биологическом) в таких малых концентрациях, что даже слаборастворимые соли не выпадают в осадок, так как не достигается произведение растворимости ($ПР = (M^{a+})(OH^{-})^{a}$). Слаборастворимыми, в частности, являются полные гидроокиси поливалентных металлов. Это представляет особый биологический интерес, так как показано, что коллоидные частицы гидроокисей ведут себя в организме иначе, чем другие формы металла.

Вместе с тем необходимо учитывать следующие обстоятельства. Во-первых, раствор ультрамикроколичеств радиоизотопа может содержать примеси стабильных изотопных или неизотопных носителей в концентрациях, при которых они способны выпасть в осадок и увлечь за собой радиоизотоп. Во-вторых, стабильные металлы могут поступать в организм в следовых количествах (например, при хронических отравлениях) или же всасываться из первичного депо (например, подкожной клетчатки или кишечника) в микродозах и вести себя в крови и межклеточной жидкости подобно невесомому радиоизотопу [233—236]. И, наконец, существенное различие между радиохимией и макрохимией состоит в том, что альфа- и бета-распад ведет к образованию иного радиоактивного или стабильного элемента; поведение этого дочернего продукта и материнского вещества может быть неодинаковым.

Другая отличительная черта, рассматриваемая в радиохимии в качестве принципиальной — тенденция микроконцентраций катиона к ионному обмену или сорбции на активных поверхностях (пылинках в растворе, воздухе, на стекле, ионите, костном порошке, клеточных мембранах, белковых молекулах и др.). Но разница тут не принципиальная, а чисто количественная: и при макроконцентрациях имеет место такая же сорбция, но в долевом отношении это составляет ничтожную величину и не отражается на общей концентрации металла в растворе. (Заметим, кстати, что именно из-за этого явления невесомые количества радионуклидов предпочитают содержать и проводить работы с ними в химических сосудах из стекла пирекс, обработанных водяным паром в целях снижения загрязнения раствора коллоидами кремнекислоты, выделяемой стеклом при выщелачивании водой.)

Таблица 6

Биолиганды плазмы крови крысы (в скобках — человека), их концентрация и константы устойчивости комплексов 1:1 с металлами ($\lg K_1$)

Биолиганды, кислоты	Концентрация, ммоль/л	lg констант устойчивости комплексов с металлами												
		Mg^{2+}	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}	Mn^{2+}	Fe^{2+}	Fe^{3+}	Co^{2+}	Ni^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}	Cd^{2+}	Pb^{2+}
HCO_3^-	22,4													
Жирные	5,7													
Глюкоза	4,4													
Аминокислоты	3,0													
Уксусная	1,5	0,51	0,53	0,43	0,4	0,61	3,2	3,2	1,36	1	2,2	1,03	1,7	2,18
Молочная	1,4	0,93	0,8	0,50	0,7	1,4		6,55	1,90	2,22	2,70	1,86	1,7	2,40
Холестерин	1,35													
Фосфолипиды	1,1													
Нейтральные жиры	1,0													
HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^-$	1,0	2,5	2,4					9,35						
SO_4^{2-}	0,6													
Альбумин	0,5		2,20			4,43						2,8	2,8	2
Щавелевоуксусная	0,5		1,6			2,8			3,1	3,5	4,9	3,2		
Имидазол	0,22					1,65	3,31		2,42	3,36	4,33	2,76	2,88	
Глобулин	0,2		2,32											
Салициловая	(0,15)	4,7	0,55		0,2	5,9	6,55	16,35	6,72	6,95	10,6	6,85	5,55	
Аллантоин	0,13													
Пировиноградная	0,13		0,8											

Винная		1,36	1,78	1,68	1,67		4,85	7,49			3,10	2,68		3,78
Лимонная	0,12	3,20	3,15	2,85	2,30	3,54	3,08	11,85	4,83	6,5	14,3	3,55	3,98	3,0
Мочевая	0,09													
Глюкуроновая	(0,09)													
Креатинин	0,08													
Ацетоуксусная	0,06		0	0										
Желчные	0,05													
Аскорбиновая	0,05													
Янтарная	(0,04)	1,20	1,0	0,9	1,21			7,49	0,14		3,33	1,78	2,2	2,8
Креатин	(0,03)		0	0										
Яблочная	(0,03)	1,55	2,06	1,45	1,36	2,24					3,4	3,32		
Инозит	(0,03)													
Трансферрин	(0,02)							30						
Холин	(0,02													
Фумаровая	(0,02)		0,48	0,54	1,59	0,99					2,51			
Малоновая		2,8	1,36	1,27	1,7	3,29	2,8	15,65	3,72	4,0	5,6	3,53	2,7	3,1
Билирубин	0,013)													
Мочевина	0,007													
Фибриноген	0,006													
Инулин	0,002													

Примечание. Для Cu-лактата и Fe^{3+}-малоната дана полная, кумулятивная константа образования комплекса 1:2 ($\lg K_{1,2}$).

Таблица 7

Концентрация металлов в крови, плазме и сыворотке крови, моль/л, – $\lg$

Металл	Кровь		Плазма крови		Сыворотка	
	человека	крысы	человека	крысы	человека	крысы
Алюминий	5,25	4,66				
Барий	6,14					
Бериллий	8					
Галлий		8,14				
Железо	2,07		4,75	4,33	4,67	
Кадмий	7,21					
Калий	1,3	1,3	2,29	2,22	2,42	
Кальций	2,6	2,7	2,6	2,6	2,6	2,6
Кобальт	5,92	6,17				
Магний	2,81	2,62	2,91	2,84	2,69	
Марганец	7,4—5,9		6,14			
Медь	4,75	4,77		4,3		
Молибден		6,84				
Мышьяк	5,97	5,22				
Натрий	1,08		0,84	1,31	0,99	1,23
Никель	5,77				7,35	6,92
Олово	7,12		6,0			
Ртуть	7,6	7,82				
Рубидий	4,5		5,1			
Свинец	6,09	5,9	6,0			
Селен	5,6					
Серебро	7,13					
Стронций	6,64	6,47				
Теллур	6,5	6,83				
Уран	6,9	7,2				
Хром	6,5—5,7	7,7	5,7		6,6	
Цинк	4,9—3,9		4,7—4,3	4,27	4,7—4,12	
Цирконий	6,66					

Спор между радиохимиками относительно состояния микроконцентраций солей металлов привел к выводу о том, что в чистых растворах могут образоваться истинные коллоиды, а в присутствии посторонних примесей — псевдоколлоиды; остальная доля микроэлемента находится в ионном и молекулярно-дисперсном состояниях.

3.2. СПЕЦИФИКА ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА (БИОЛИГАНДЫ И МЕТАЛЛЫ)

Плазма крови содержит большой набор анионов (табл. 6) и катионов (табл. 7). Приводимые нами данные взяты из справочников [15, 54, 161, 217]. В большинстве случаев их приходилось усреднять. Биолиганды расположены по нисходящей концентрации, но следует иметь в виду, что одна молекула белка способна связать несколько катионов металла, а некоторых низкомолекулярных соединений, например цитрата, аминокис-

Таблица 8

Концентрация аминокислот и их комплексоспособной формы при pH 7,4 в крови и плазме крови человека и лабораторной крысы, мкмоль/л

Аминокислота	Кровь		Плазма человека	A^- в плазме
	человека	крысы		
Аланин	450	135	380	1,94
Аргинин	57,5	—	87	2,09
Аспарагин	—	—	44	2,0
Аспарагиновая	—	100	90	0,58
Валин	205	145	246	2,18
Гистидин	77,5	—	75	1,52
Глицин	293	320	205	1,38
Глютаминовая	—	180	48	0,31
Глютамин	568	490	568	13,6
Изолейцин	—	—	68	0,41
Лейцин	130	220	129	0,87
Лизин	150	—	181	3,70
Метионин	29	—	25,5	0,56
Орнитин	—	—	54,5	2,38
Пролин	—	—	205	0,22
Серин	—	260	107	2,28
Таурин	—	490	44	0,90
Тирозин	61	55	57	1,27
Треонин	134	135	117	3,07
Триптофан	—	—	54,5	0,63
Фенилаланин	61	—	51	0,97
Цистеин	—	—	160	24,0 (—NH_2) 0,21 (—SH)

лот, идет и по две молекулы на катион [1, 105]. Концентрации металлов, а также аминокислот (табл. 8) в крови человека и крысы различаются не слишком сильно. Константы кислотной ионизации и устойчивости биокомплексных соединений взяты из [606, 793]. К сожалению, этих данных слишком мало, чем и объясняются пропуски в табл. 6.

Концентрации комплексоспособной формы аминокислот A^- в плазме крови (см. табл. 8) рассчитаны нами из их общих концентраций A_0 по уравнению

$$A^- = \frac{A_0}{\alpha_H} = \frac{A_0}{\frac{(H^+)^2}{K'_a \cdot K_a} + \frac{(H^+)}{K_a} + 1},$$

где $K'_a = K_2 = \frac{(H^+)(HA)}{(H_2A^+)}$, $K_a = K_1 = \frac{(H^+)(A^-)}{(HA)}$.

Из табл. 6 видно, что большинство биокомплексов имеет низкую устойчивость. В этом, по-видимому, заключен глубокий биохимический смысл: получается очень подвижная, чутко реагирующая на концентрационные изменения система. Возможно,

Таблица 9

Последовательные pK кислотной диссоциации аминокислот и диссоциации их хелатов с металлами

Аминокислота	pK	H^+	Ca^{2+}	Mn^{2+}	Fe^{2+}	Fe^{3+}	Co^{2+}	Ni^{2+}	Cu^{2+}	Zn^{2+}	Ga^{3+}	Cd^{2+}	Hg^{2+}	Pb^{2+}
Глицин	pK_1	9,57	1,39	2,80	4,13	10,0	4,64	5,78	8,15	4,96	9,33	4,22	10,3	5,47
	pK_2	2,36	—	1,92	3,52	—	3,82	4,80	6,88	4,23	—	3,47	8,9	3,39
Аланин	pK_1	9,69	1,24	2,47	3,54	10,4	4,31	5,40	8,13	4,58	—	3,80	—	5,0
	pK_2	2,30	—	1,79	—	—	3,49	4,47	6,79	4,02	—	3,30	—	3,24
β-Аланин	pK_1	10,10	—	—	—	—	3,58	4,58	7,04	4,10	—	—	—	—
	pK_2	3,53	—	—	—	—	2,56	3,37	5,50	3,10	—	—	—	—
Валин	pK_1	9,45	—	2,31	3,39	9,6	—	5,42	8,11	4,45	9,02	3,46	—	—
	pK_2	2,26	—	1,29	—	—	—	4,30	6,79	3,79	—	3,00	—	—
Лейцин	pK_1	9,57	—	2,4	3,42	9,9	—	5,45	8,11	—	—	3,84	—	—
	pK_2	2,35	—	—	—	—	—	4,26	6,79	—	—	2,70	—	—
Изолейцин	pK_1	9,62	—	—	—	—	—	5,4	8,4	4,49	—	—	—	—
	pK_2	2,25	—	—	—	—	—	4,3	7,0	4,00	—	—	—	—
Серин	pK_1	9,06	1,43	2,50	3,65	9,2	4,36	5,45	7,89	4,65	—	—	—	—
	pK_2	2,13	—	1,48	2,76	—	3,64	4,51	6,59	4,03	—	—	—	—
Треонин	pK_1	8,97	—	2,58	3,73	8,6	4,40	5,46	8,01	4,70	—	—	—	—
	pK_2	2,21	—	1,38	2,84	—	3,61	4,55	6,72	3,96	—	—	—	—
Аспарагин	pK_1	8,72	—	—	3,40	8,6	4,51	5,68	7,86	—	11,17	—	—	—
	pK_2	2,14	—	—	3,10	—	3,50	4,55	6,56	—	—	—	—	—
Глутамин	pK_1	9,01	—	2,86	4,43	—	4,52	5,56	9,05	4,83	—	—	—	—
	pK_2	2,17	—	1,74	2,83	—	3,84	4,72	7,49	4,34	—	—	—	—
Пролин	pK_1	10,38	—	3,34	4,07	10,0	—	5,95	8,83	5,15	—	—	—	—
	pK_2	1,90	—	1,88	—	—	—	4,95	7,57	4,60	—	—	—	—
Фенилаланин	pK_1	9,11	—	2,4	3,26	8,9	4,05	5,15	7,86	4,29	—	3,87	—	4,01
	pK_2	2,18	—	2,3	3,93	10,2	3,51	4,44	6,91	4,06	—	2,86	—	4,83
Триптофан	pK_1	9,33	—	2,84	3,92	9,0	4,58	5,68	8,29	5,18	—	4,47	—	5,08
	pK_2	2,35	—	2,31	3,47	—	4,32	5,26	7,19	4,69	—	3,71	—	4,54
Метионин	pK_1	9,05	—	2,77	3,24	9,1	4,12	5,19	7,87	4,37	—	3,67	6,52	4,38
	pK_2	2,20	—	1,80	—	—	3,44	4,65	6,85	3,96	—	3,36	4,93	4,24

Цистеин	pK_1	10,29	—	4,7	—	—	—	9,82	—	9,17	—	—	14,4	11,6
	pK_2	8,15	—	—	—	—	—	10,25	—	9,01	—	—	—	—
	pK_3	1,88	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Аспарагиновая	pK_1	9,63	1,60	3,7	4,34	11,4	5,95	7,16	8,57	5,84	—	4,39	—	—
	pK_2	3,70	—	—	—	—	4,28	5,24	6,78	4,31	—	3,16	—	—
	pK_3	1,93	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Глутаминовая	pK_1	9,59	1,43	—	3,52	12,1	4,56	5,60	7,87	4,59	11,15	3,9	—	—
	pK_2	4,20	—	—	—	—	3,30	4,16	6,29	3,66	—	—	—	—
	pK_3	2,18	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Гистидин	pK_1	9,08	—	3,3	5,88	4,7	6,90	8,67	10,20	6,55	—	5,39	—	5,96
	pK_2	6,02	—	3,0	4,55	—	5,44	6,87	7,90	5,51	—	4,27	—	3,04
	pK_3	1,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Орнитин	pK_1	10,55	1,68	—	5,0	8,7	4,02	4,85	7,17	4,10	—	3,70	4,52	—
	pK_2	8,74	—	—	—	—	2,90	3,89	6,14	3,20	—	2,70	3,29	—
	pK_3	2,11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Лизин	pK_1	10,69	—	—	4,5	—	3,62	5,47	7,56	—	—	—	—	—
	pK_2	9,08	—	—	—	—	3,06	3,53	6,46	—	—	—	—	—
	pK_3	2,04	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Аргинин	pK_1	9,01	2,21	2,55	—	8,7	4,02	5,18	7,93	4,11	—	—	5,34	—
	pK_2	2,05	—	—	—	—	3,22	4,31	6,64	3,96	—	—	4,87	—
Тирозин	pK_1	10,14	—	1,5	—	—	3,87	5,10	7,81	4,16	—	3,57	—	4,14
	pK_2	9,04	—	3,5	—	—	3,65	4,36	6,93	4,11	—	2,51	—	4,40
	pK_3	2,17	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. Устойчивость хелатов определяли при μ=0,1, за исключением хелатов глутамина и Co-триптофана (μ=3), Mn-пролин, Co- и Ni-лизин, Cd-лейцин, Cd-изолейцин (μ=1), Mn-аланин, Zn-глутаминовая кислота, Hg- и Pb-глицин (μ=0,5), Zn-, Cd- и Pb-триптофан, Cd- и Pb-фенилаланин (μ=0,37), Mn-серин, Mn-треонин, Co- и Zn-β-аланин, Ni- и Cu-лейцин (μ=0,2).

что анионы, обладающие высокими K_1 (например, фосфорная, салициловая кислоты) призваны выполнять особые функции. Хорошо известно специфическое назначение таких мощных биолигандов, как трансферрин, ферритин. Относительно прочны металлохелаты аминокислот (табл. 9), но концентрации их комплексоспособной формы в сумме составляют 43—67 мкмоль/л, т. е. 1,4—2,2 % от приведенной в табл. 6 общей концентрации аминокислот.

Поливалентные металлы по концентрации в плазме и сыворотке (табл. 7) можно разбить на группы: магний и кальций 1,35—2,5; железо, цинк, медь 20—50; свинец, хром, олово 1—2,7; марганец 0,01 мкмоль/л.

3.3. СВЯЗЬ МЕТАЛЛОВ С БИОЛИГАНДАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Даже в физической химии, оперирующей относительно простыми системами, возникают трудности при объяснении наблюдаемых явлений. Жидкости организма, как следует из предыдущего параграфа, представляют собой исключительно сложную по составу и взаимоотношениям с окружающими тканями систему.

В крови и межтканевой жидкости существует установившееся равновесие (гомеостаз) между катионами металлов и биолигандами, которое периодически нарушается после приема пищи и вновь восстанавливается вследствие депонирования в тканях, выделения из организма органических и минеральных веществ, метаболических их превращений (ката- и анаболизм). Прямой и обратный ток жидкости (инфлюкс и рефлюкс), содержащей растворенные вещества, в разветвленной системе капилляров кровеносных и лимфатических сосудов поддерживает определенное равновесие концентраций излучателя в крови, внеклеточной жидкости и тканях. Уровень равновесия и скорость обмена излучателем между жидкой и «твердой» фазами определяются при прочих равных условиях количеством функциональных групп в обеих фазах и прочностью образуемых с излучателем связей. Такое определение, по нашему мнению, является наиболее общим и включает практически все физиологические параметры (уровень кровоснабжения тканей, их объем, омываемую поверхность, концентрацию белков и прочих биолигандов), которые могут меняться в зависимости от функционального состояния организма и других факторов.

Если в организм поступают микроколичества металла (следовые, невесомые) в виде простых или комплексных, растворимых в воде соединений, то это не вносит ощутимых изменений в установившееся ионное равновесие. Со своей стороны, биолиганды решающим образом влияют на судьбу инкорпорированного микроэлемента, радиоизотопа, токсического металла. Хо-

рошо известны бóльшая растворимость и меньший гидролиз солей металлов в крови, чем в дистиллированной воде, длительная циркуляция металлов, образующих стойкие комплексы с белками или форменными элементами крови. Это подтверждается изменением судьбы металлов при введении извне таких биолигандов, как цитрат, полифосфаты. Наконец, поведение простых солей и хелатных соединений в организме различается. Поскольку катионы разных металлов обладают неодинаковым сродством с биолигандами, влияние последних на судьбу отдельных излучателей различно.

Инкорпорация значительных количеств металла, в особенности поливалентного, способна существенно нарушить установившееся равновесие вследствие повышения общей концентрации катионов в жидкостях организма, вытеснения биоэлементов из свойственных им биокомплексов. Сравнение характеров распределения излучателей, инъецированных внутривенно и подкожно в невесомых количествах или с добавлением стабильного изотопного носителя, позволило И. П. Трегубенко прийти к интересным выводам [233—236]. Так, повышение весовой дозы замедляет всасывание иттрия и свинца из подкожной клетчатки в кровяное русло, но слабо сказывается на характере распределения по органам резорбированной доли. Последняя ведет себя сходно с невесомыми количествами элемента, инъецированного внутривенно. В то же время весомые количества тех же металлов при внутривенном введении имеют совершенно иной характер распределения. Это обстоятельство важно для анализа механизмов всасывания металлов. Оно указывает на то, что из подкожного депо в единицу времени всасываются микроколичества металла. По-видимому, из образовавшихся в подкожном депо малорастворимых соединений резорбируется лишь то количество, которое могут растворить и взять с собой биолиганды. В таком случае надо принять, что их емкость ограничена. Тогда доля весомого металла, превышающая емкость биолигандов, должна вести себя иначе, например, подвергаться гидролизу, образовывать труднорастворимые соединения типа фосфатов и т. п. Это способствует ретикулоэндотелиальному характеру распределения излучателя, что мы и наблюдаем, когда инъецируем весомые дозы тяжелых металлов внутривенно. Как правило, такие формы металла, депонированные в тканях, малодоступны для биолигандов и выделяются очень медленно. Однако если металл менее подвержен гидролизу в нейтральной среде, его избыток будет фиксироваться тканями не очень прочно и мы будем наблюдать ускоренную мобилизацию его из организма. Это характерно для таких элементов, как железо [507, 579], свинец (Семенов и др., 1949, цит. по [206]).

Выше рассматривалось влияние биолигандов на поведение катионов. Однако имеются также данные о том, что катионы металлов способны воздействовать на судьбу как низкомолеку-

лярных биолигандов, так и крупных белковых молекул [197, 199, 200, 205, 208]. Это особенно интересно с биохимической точки зрения. Мы склонны считать [200], что катион поливалентного металла, блокируя концевые группы, например, аминокислот, может препятствовать дальнейшему их превращению под влиянием ферментов (дезаминированию, декарбоксилированию или, наоборот, встраиванию в белковую молекулу). Однако из табл. 8 следует, что в норме такое «отклонение» может коснуться лишь малой доли аминокислот, и это, вероятно, тоже имеет глубокий биохимический смысл. Даже поведение такой крупной молекулы, как альбумин, заметно меняется в комплексе с металлом. Нами было показано [205], что при изменении молярного соотношения иттрия и альбумина от 0,2 до 20 в инъецируемом внутривенно растворе депонирование белка увеличивается в печени крысы с 5,2 до 31 % и в селезенке с 0,4 до 1,25 % от введенного, а в почках, скелете, моче и кале, наоборот, наблюдается снижение содержания альбумина. Таким образом, происходит взаимное влияние органического и неорганического обменов в организме.

3.4. КОНКРЕТНЫЕ ДАННЫЕ И РАСЧЕТЫ МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ

Имеется обширная литература о связи излучателей с белками, аминокислотами, цитратом и другими биолигандами in vivo и in vitro. Зачастую данные разных авторов противоречивы, что обусловлено в основном различиями в методике исследований.

Согласно М. Вальсеру [893], плазма и внеклеточная жидкость отличаются от других жидкостей тела тем, что содержат преимущественно одновалентные сильные электролиты, а концентрация органических кислот, оснований и поливалентных неорганических ионов относительно низка. Вводя ряд ограничений (например, не учитывая ион HCO_3^-), он рассчитал соотношения между Ca^{2+}, Mg^{2+}, белками, анионами фосфорной и лимонной кислот, %:

	Ca	Mg	Фосфат	Цитрат
Связано с белком . .	46	32	12	—
Фосфат металла . .	1,6	3	6	—
Цитрат металла . . .	1,7	4	—	68
Свободные ионы . .	47,5	55	82	32
Не идентифицировано	3,2	6	—	—

Стронций образует еще менее прочные связи и находится в крови преимущественно в ионном состоянии [20, 85, 158, 258]. Противоречивы данные в отношении редкоземельных элементов [20, 22, 119, 128, 140—142, 170, 274, 463, 555, 701, 720]. Их связь

с белками плазмы оценивается от непрочной [171, 819] до почти 100 %-ной [170, 274, 555]. В первые часы после поступления в кровь альбумины играют основную роль в комплексовании ^{91}Y, ^{144}Ce, ^{147}Pm, ^{169}Yb [463, 720]. Наши исследования с меченым по ^{131}J альбумином, инъецированным крысе внутривенно с разными количествами иттрия, меченого по ^{91}Y, показали высокую устойчивость комплекса в организме — белок и иттрий распределялись по тканям идентично [205]. Константа устойчивости комплекса сывороточного альбумина с иттрием ($10^{9,52}$) значительно выше, чем у трипсина, пепсина и гемоглобина ($10^{5,54}$—$10^{5,78}$) [119].

В растворе с повышением концентрации металла растет количество катионов, связываемых молекулой белка [105, 720]. Но образуется и преципитат, который может присутствовать и в разбавленных растворах [720]. Даже невесомый иттрий при pH выше 7 наряду с белковыми комплексами образует коллоиды, сорбирующиеся белками [140].

Особенно устойчивы хелаты актинидов [20, 22, 31, 135, 157, 265—267, 270, 332, 338, 339, 360, 829, 830, 850]. Четырехвалентный плутоний связан в крови трансферрином (ТФ) частично теми же группами белка, что и железо, однако связь эта несколько слабее. Менее прочно ассоциируются с ТФ, а также с альбумином и гамма-глобулином америций и кюрий [850]. Интересно, что присутствие цитрата затрудняет образование комплексов трансуранидов с ТФ [349], в то время как железа с ТФ, наоборот, резко ускоряет [315, 316]. Некоторая доля этих металлов закомплексована сахарами [423, 733], пептидами, цитратом. Более 20 % урана связано эритроцитами, 30 % — белками, 40—50 % — неорганической частью плазмы, в основном, по-видимому, угольной кислотой в виде $[UO_2(HCO_3)_4]^{2-}$ [63, 265—267].

Белковая молекула способна связывать катионы металлов разными концевыми группами входящих в ее состав аминокислот. К таким группам у сывороточного альбумина относятся [276, 749]:

Функциональная группа	Число групп	pK_a
Карбоксильная	108	3,87—4,28
Имидазольная	16	6,1—6,3
α-аминогруппа	1	7,75
ε-аминогруппа	58	9,5
Фенольная ОН-группа .	18	10,2
Сульфгидрильная . . .	1	10,3
Гуанидиновая	24	>12

Исходя из общих соображений, мы составили уравнение материального баланса для металла (M), его гидроокисей ($M(OH)_m$), в разной степени протонированных белковых молекул (H_iL), металл-альбуминовых комплексов протонированных (MH_iL), гидро-

ксилированных ($M(OH)_jL$) и полимерно-гидроокисных форм $(M(OH)_m)_nH_iL$:

$$YZM^3+[Y(nL_0-M_0)+XZ]M^2+[X(L_0-M_0)+QZ]M-QM_0=0, \quad (7)$$

где

$$Q=\sum_{i=0}^{6}\frac{[H_iL]}{[L]},\quad X=\frac{\sum\limits_{i=0}^{5}[MH_iL]+\sum\limits_{j=1}^{3}[M(OH)_jL]}{[M][L]},$$

$$Z=\frac{\sum\limits_{m=0}^{3}[M(OH)_m]}{[M]},\quad Y=\frac{\sum[(M(OH)_m)_nH_iL]}{[M][L]},$$

M_0 и L_0 — исходные концентрации металла и альбумина.

При этом учитывали способность белка связывать не только катионы, но и гидроокиси металла. Для расчетов пользовались константами устойчивости, имеющимися в литературе, а также предполагаемыми, исходя из участвующих группировок, общих физико-химических закономерностей и аналогий. Был рассмотрен случай взаимодействия невесомого ^{91}Y с сывороточным альбумином в концентрации 10^{-6} моля при различных pH. Расчеты показали, что заметный гидролиз невесомого иттрия имеет место лишь при pH выше 9. В пределах pH 7—8 более 65 % иттрия остается в виде свободных катионов, а остальная доля связана альбумином. В целом эти расчеты хорошо соответствуют проведенным Н. В. Микшевичем [140] экспериментальным исследованиям данной системы методами ионного обмена, пенообразования и гель-хроматографии.

Вероятно, представлял бы интерес подобный расчет при более высоких концентрациях иттрия, при которых, как нам известно [195], основная доля металла депонируется в органах РЭС. Эти же расчеты можно использовать для сопоставления с данными по обмену иттрий-альбуминового комплекса [205].

Работы Э. Альберта [1, 2] пробудили интерес исследователей к металл-аминокислотным комплексам. Появились также работы по тройным разнолигандным хелатам, где аддендами являются разные аминокислоты или в паре с синтетическим комплексоном [350, 668—670]. Аминокислоты крови легко фильтруются в клубочках почек, а в канальцах более 98 % реабсорбируются [276]. Однако при ряде заболеваний потеря организмом аминокислот возрастает в 2—10 раз по причине снижения реабсорбции. Возможно, что потеря обусловлена повышенным образованием металло-хелатов.

Известно, что жидкости клеток, тканей содержат значительный набор катионов металлов, органических и неорганических анионов, многие из которых способны образовывать простые и смешанные комплексные соединения. С этих позиций система

один металл — один лиганд, обычно изучаемая в химии комплексных соединений, помимо самостоятельного значения, может рассматриваться как элементарная модель, позволяющая получить параметры отдельных звеньев сложной системы.

В последние годы опубликован ряд работ [667—670] с расчетами равновесий при разных pH растворов в конкретных многокомпонентных смесях, содержащих определенную концентрацию катионов металлов и лигандов. В реальных условиях, например в тканях или в отдельных компартментах (камерах) живой клетки, могут сильно варьировать концентрации катионов и анионов. Поэтому соотношения образующихся разноустойчивых комплексов при изменении концентрации взаимодействующих компонентов представляют существенный интерес с биохимической точки зрения.

Мы провели расчеты модельной системы, содержащей разные концентрации двух металлов и двух лигандов, образующих нормальные простые комплексы $M_iЛ_j$ типа 1:1, исходя из уравнений материального баланса компонентов системы

$$M_а^0 = M_аЛ_а + M_аЛ_б + M_а,$$
$$M_б^0 = M_бЛ_а + M_бЛ_б + M_б,$$
$$Л_а^0 = M_аЛ_а + M_бЛ_а + Л_а,$$
$$Л_б^0 = M_аЛ_б + M_бЛ_б + Л_б$$

и констант устойчивости образуемых комплексов:

$$K_{аа} = \frac{(M_аЛ_а)}{(M_а)(Л_а)},\quad K_{аб} = \frac{(M_аЛ_б)}{(M_а)(Л_б)},\quad K_{ба} = \frac{(M_бЛ_а)}{(M_б)(Л_а)},\quad K_{бб} = \frac{(M_бЛ_б)}{(M_б)(Л_б)}.$$

Подставляя вместо свободных ионов металлов $M_а$ и $M_б$, лигандов $Л_а$ и $Л_б$ и комплексных форм $M_iЛ_j$ заданные исходные концентрации $M_а^0$, $M_б^0$, $Л_а^0$, $Л_б^0$ и константы устойчивости K_{ij}, получаем уравнения 5-й степени, решение которых методом последовательных приближений дает концентрации свободных ионов $M_а$ и $M_б$ или $Л_а$ и $Л_б$. Отсюда определяем концентрации отдельных комплексов, общее уравнение для которых запишем в виде

$$\lg M_iЛ_j = \lg K_{ij} + \lg (M_i) + \lg (Л_j^0) - \lg \frac{(Л_j^0)}{(Л_j)}, \qquad (8)$$

где i=а, б, j=а, б.

Мы взяли лиганды, сродство которых к металлам отличается на два (табл. 10) или на шесть порядков величин (табл. 11). Рассмотрены три случая: а) эквимолярные исходные концентрации обоих металлов и лигандов; б) 10-кратный избыток обоих лигандов на всех концентрационных уровнях; в) 10-кратный избыток обоих металлов. Как видно из приведенных данных, изменение исходных концентраций металлов и лигандов ведет к резкому сдвигу соотношения индивидуальных комплексов. Априори ожидаемое соответствие (пропорциональность) между долей каждого из комплексов $M_iЛ_j$ и его устойчивостью наблю-

Таблица 10

Отношения равновесных концентраций комплексов разной устойчивости при изменении исходного содержания реагирующих компонентов в растворе (концентрация наименее устойчивого комплекса принята за единицу)

Исходная концентрация, lg молей/л		Отношение равновесных концентраций (константы устойчивости комплексов)			
$M_а^0=M_б^0$	$Л_а^0=Л_б^0$	$M_а Л_а$ (10^2)	$M_б Л_а$ (10^3)	$M_а Л_б$ (10^4)	$M_б Л_б$ (10^5)
Эквимолярные исходные концентрации металлов и лигандов					
—7	—7	1	9,9	99	980
—6	—6	1	9,2	91	840
—5	—5	1	6,7	58	390
—4	—4	1	3,9	20	80
—3	—3	1	2,5	5	13
—2	—2	1	1,6	1,9	3
—1	—1	1	1,2	1,2	1,5
0	0	1	1,1	1,1	1,1
10-кратный избыток лигандов					
—7	—6	1	9,2	99	910
—6	—5	1	5,6	94	530
—5	—4	1	1,9	87	170
—4	—3	1	1,1	82	90
—3	—2	1	1	81	82
—2	—1	1	1	80	81
—1	0	1	1	80	80
10-кратный избыток металлов					
—7	—8	1	10	99	990
—5	—6	1	9,6	49	470
—4	—5	1	9,2	9,9	91
—3	—4	1	8,8	2	18
—2	—3	1	8,5	1,1	9,4
0	—1	1	8,4	1	8,4

дается лишь в области минимальных исходных концентраций — около 10^{-7} (см. табл. 10) или 10^{-13} моль/л (см. табл. 11). С повышением исходных концентраций различия в содержании разноустойчивых комплексов заметно стираются. При эквимолярности M_i^0 и $Л_j^0$ и исходных концентрациях 1 моль/л содержание разных комплексов в растворе выравнивается, несмотря на то, что различия констант их устойчивости достигают девяти порядков величин.

Если имеется избыток лигандов, то основная масса обоих металлов будет связана более мощным $Л_б$ даже в области слабых разведений. Поэтому выравнивание концентраций разноустойчивых комплексов происходит попарно, на своем уровне у каждого лиганда: на два порядка более мощный $Л_б$ образует

Таблица 11

Отношения равновесных концентраций комплексов разной устойчивости при изменении исходного содержания реагирующих компонентов в растворе (концентрация наименее устойчивого комплекса принята за единицу)

Исходная концентрация, lg молей/л		Отношение равновесных концентраций (константы устойчивости комплексов)			
$M_a^0=M_б^0$	$Л_a^0=Л_б^0$	$M_a Л_a$ (10^2)	$M_б Л_a$ (10^6)	$M_a Л_б$ (10^8)	$M_б Л_б$ (10^{11})
Эквимолярные исходные концентрации металлов и лигандов					
—13	—13	1	10^3	10^3	10^9
—11	—11	1	600	$6\cdot10^5$	$4\cdot10^8$
—9	—9	1	100	10^5	10^7
—3	—3	1	3,8	3,8	14,5
0	0	1	1,1	1,1	1,2
10-кратный избыток лигандов					
—14	—13	1	10^3	10^6	10^9
—10	—9	1	12	$9\cdot10^5$	10^7
—6	—5	1	1	$8\cdot10^5$	$8\cdot10^5$
—3	—2	1	1	$8\cdot10^5$	$8\cdot10^5$
10-кратный избыток металлов					
—13	—14	1	10^3	10^6	10^9
—9	—10	1	900	10^4	10^7
—7	—8	1	900	100	10^5
—5	—6	1	850	2,2	2000
—2	—3	1	800	1	800

в 80 раз, а на шесть порядков — в 800 000 раз больше комплексов, чем $Л_a$ (см. табл. 10 и 11). Такое соотношение сохраняется в широком интервале разбавлений, и только в сильно разведенных растворах, когда комплексные формы составляют незначительную долю от исходных концентраций металлов и лигандов, устанавливается соответствующее константам устойчивости соотношение. Если же имеется избыток металлов, то при слабом разбавлении выравнивание концентраций происходит, наоборот, по металлу: в 10 (табл. 10) или в 10^3 раз (табл. 11) большая $K_к$ определяет в 8,4 или в 800 раз более высокие концентрации его комплексов с $Л_a$ и $Л_б$. Поэтому для M_a остается относительно малая доля обоих лигандов, следствием чего и является наблюдаемый здесь парадокс: концентрация менее стойкого комплекса $M_б Л_a$ значительно выше, чем $M_a Л_б$! С разбавлением смеси это противоречие постепенно устраняется за счет значительно более быстрого падения концентраций менее стойких комплексов $M_a Л_a$ и $M_б Л_a$ (в 10^{11} раз при снижении исходных концентраций на семь порядков величин), чем комплексов $M_a Л_б$ и $M_б Л_б$

(в 10^7 раз), что приводит к соответствию между количествами комплексов и их константами устойчивости в разбавленных растворах.

Приведенные выше изменения соотношения разноустойчивых комплексов в зависимости от концентраций металлов и лигандов в системе 2М — 2Л представляют интерес как в теоретическом, так и практическом плане. Выходит, что следовые количества металлов и лигандов «чувствительнее» к различиям в константах устойчивости комплексов, чем их макроконцентрации. В реальных условиях динамической многокамерной системы возможны (как локально, так и во времени) все три рассмотренные здесь случая (эквимолярность, избыток и нехватка лигандов по отношению к металлам), что создает благоприятные условия для преимущественного образования того или иного, иногда даже менее стойкого комплекса. Эти условия могут лежать в основе механизма регуляции интенсивности и даже направления отдельных или цепи реакций без постулирования специальных медиаторов или ингибиторов. Наиболее важным практическим выводом является то, что сообразно нашим нуждам можно целенаправленно использовать в одном случае различия констант устойчивости, создавая условия предельного разбавления системы, а в другом — отсутствие этих различий в относительно концентрированных системах. Например, для выделения металла, обладающего меньшим, чем присутствующие «примеси», сродством с применяемым лигандом, целесообразно ввести в систему его изотопный носитель в допустимых количествах.

Другой фактор, играющий важную роль в обмене металлов,— образование гидроокисей. Известно, что ретикулоэндотелиальные клетки печени, селезенки, костного мозга, легких селективно отбирают из крови коллоидные частицы разных размеров [445]. С этой точки зрения организм представляет собой сложную и особо чувствительную «систему молекулярных сит». В качестве примера можно использовать наши данные [195] по депонированию в тканях невесомых, а также весомых, т. е. с добавлением стабильного изотопного носителя, количеств иттрия (табл. 12).

Различия могут быть объяснены образованием в крови весомыми количествами иттрия коллоидных частиц гидроокиси, что и способствует его захвату клетками РЭС. Эффект очень показателен. Эти данные приводятся в монографии [22] и в пособии для врачей и студентов «Радиационная медицина».

В ряде работ физико-химического плана рассматривается конкуренция процессов комплексообразования и гидролиза. Приводятся [528, 749, 750] уравнения, которые могут быть использованы для расчета таких конкурентных ситуаций в условиях организма. Часто при обсуждении полученных результатов биологи исходят из общепринятых в химии «произведений рас-

творимости», «констант гидролиза», «pH начала осаждения гидроокиси». Следует особо подчеркнуть, что это допустимо лишь в качестве грубого ориентира, но не для количественных расчетов. Дело в том, что в самой химии теория гидролиза ионов в водных растворах разработана еще недостаточно. Перечисленные параметры основаны на классических представлениях о протекании процесса образования гидроокисей:

Таблица 12

Содержание в органах крысы невесомых и весомых (0,5 мг на крысу) количеств иттрия, % от введенной дозы

Орган	Количества иттрия	
	невесомые	весомые
Печень	5,63	60,85
Селезенка . . .	0,30	5,83
Почки	4,25	1,15
Скелет	40,80	11,80
Тушка	28,50	13,20

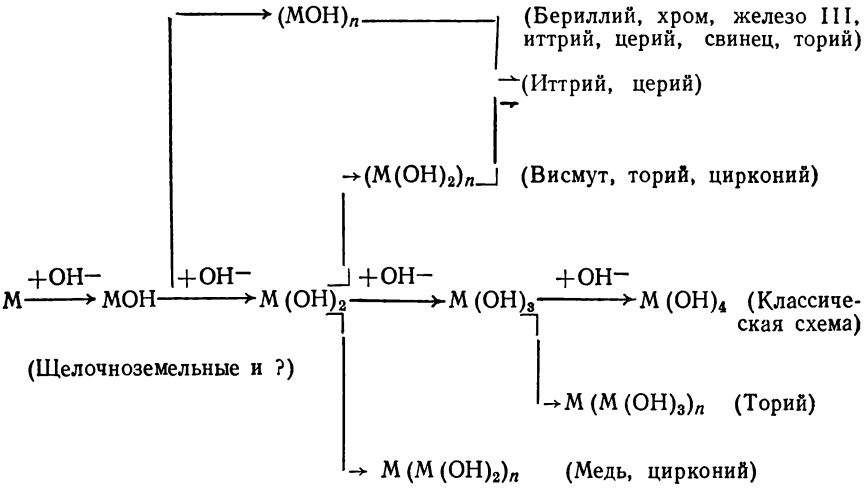
$$M^{3+} + 3OH \rightarrow M(OH)^{2+} \rightarrow M(OH)_2^{+} \rightarrow M(OH)_3.$$

Однако по такому пути идет гидролиз только двухзарядных, да и то далеко не всех, катионов, другие двухзарядные (например, медь) и практически все металлы с большей валентностью образуют в воде полиядерные гидроксокомплексы (см. схему). Правда, химики, зная о таком положении вещей, продолжают пользоваться общепринятыми параметрами и, судя по специальной литературе, еще очень нескоро наведут порядок в этой области.

Приводимая схема подытоживает современное состояние наших знаний по процессу гидролиза и может служить ориентиром при обсуждении полученных в биологических исследованиях результатов. У трехвалентных металлов (например, Fe, Y, Ce) после первой ступени гидролиза, т. е. образования MOH^{2+}, более вероятностной реакцией становится полимеризация ионов: $MOH^{2+} + MOH^{2+} = M_2(OH)_2^{4+}$ (эту форму иначе можно обозначить как $(MOH)_2^{4+}$), чем присоединение следующей OH-группы. Интересно, что, несмотря на классические представления об образовании полной гидроокиси железа $Fe(OH)_3$, до сих пор не удалось доказать ее существование. Хедстрем из школы знаменитого физико-химика Ларса Гунара Силлена показал, что в диапазоне pH от 1,2 до 2 трехвалентное железо образует гидроксокомплексы следующих типов: $FeOH^{2+}$, $Fe(OH)_2^{+}$, $Fe_2(OH)_2^{4+}$. Он считает, что в менее кислой среде идет в основном полимеризация последней формы. Значительно меньшая часть иттрия, а также церия доходит до второй ступени гидролиза, образуя $M(OH)_2^{+}$, а затем происходит полимеризация этой формы. Описанное поведение иттрия прослежено до pH 7,2, что уже интересно для биолога.

Для трехвалентного висмута установлены гидроксокомплексы большей полимерности ($M_6(OH)_{12}$). Четырехвалентный цирконий,

Схема образования гидроокисей металлов



как показано на схеме, пройдя первый и второй этапы гидролиза, полимеризует, включая в свой гидроксокомплекс свободный катион, и образует, по одним данным, комплексный ион типа $M(M(OH)_2)_n$, а по другим — идет просто полимеризация по типу $(M(OH)_2)_n$. Еще более сложная картина наблюдается у четырехвалентного тория, который способен образовывать полимеры после первой, второй и третьей ступеней гидролиза (см. схему), давая гидроксокомплексы самых различных типов: MOH^{3+}, $M(OH)_2^{2+}$, $M_2(OH)_2^{6+}$, $M_4(OH)_8^{8+}$ и $M_6(OH)_{15}^{9+}$. Некоторые двухвалентные катионы (Be, Pb), как показано на схеме, частично полимеризуют после первой ступени гидролиза, а медь лишь после того, как образует полную гидроокись.

В отношении такого интересного элемента, как плутоний, несмотря на интенсивные исследования его поведения в растворах, существуют различные мнения. Так, по К. А. Краусу [231], гидролиз четырехвалентного плутония (наиболее устойчивая форма, в частности, в организме) проходит до конца, т. е. до формы $M(OH)_4$, хотя автор и не отрицает полимеризацию промежуточных форм гидроокисей. Критический обзор обширной литературы по плутонию дан в монографиях Гленна Т. Сиборга и Джозефа Д. Каца (цит. по [231]). Из этих работ можно почерпнуть сведения не только в отношении плутония, но вообще о поведении коллоидных частиц. Например, указывается, что размеры коллоидных частиц плутония уже при pH около 1,7 достигают 14 нм и имеют молекулярную массу около $2 \cdot 10^7$; коллоиды заряжены положительно и легко сорбируются на отрицательно заряженных поверхностях. Полимеризация плутония происходит необратимо, между полимерами и мономерным

ионом $PuOH^{3+}$ равновесие не устанавливается в отличие от четырехвалентного тория, коллоидальные агрегаты которого, образующиеся при гидролизе, находятся в равновесии с мономерными ионами. Состав коллоидных частиц зависит от их возраста, причем процесс старения может выразиться в относительном увеличении содержания ионов гидроксила вплоть до превращения основных солей в полные гидроокиси и рекристаллизации осадка. Протекают также процессы укрупнения коллоидных частиц. Если осадок коллоидов является аморфным (как у плутония), он выбывает из равновесия с раствором. К такой системе, естественно, некорректно применение закона действия масс, основанного на втором начале термодинамики. Поэтому большинство химиков считает, что величина $ПР = (M^{n+})(OH^-)^n$ не может рассматриваться как истинная константа. Остановимся на металле, который сыграл видную роль в изучении действия комплексонов.

П. Н. Коваленко и О. И. Гейдерович [107] наблюдали быстрое уменьшение величины ПР с понижением pH раствора гидроокиси иттрия. Хотя авторы и говорят, что ПР останется постоянным, если вместо формальных концентраций учитывать активность ионов, уж слишком велико это падение (почти на пять порядков величин при изменении pH менее чем на три порядка). Вообще если принять за ПР для трехвалентного иттрия произведение $(Y^{3+})(OH^-)^3$, то активная концентрация катионов металла должна возрастать обратно пропорционально кубу активной концентрации ионов OH в растворе, а формальная концентрация — и того больше. Тогда из величины ПР, равной $10^{-24,2}$, получаем при pH 5,93 активную концентрацию катионов иттрия 1 моль/л (?!).

Приведенные выше факты говорят о том, что в понятие ПР необходимо внести изменения сообразно современным представлениям о составе гидроксокомплексов. Действительно, на каком основании рассчитывают ПР для гидроокиси иттрия из произведения $(Y^{3+})(OH^-)^3$, если в основных формах отношение металла к OH^- близко к единице? По-видимому, целесообразно для каждого элемента рассчитывать ПР исходя из фактического, а не формально-теоретического соотношения металла и гидроксилов.

Такие расчеты выполнены нами для иттрия при физиологическом pH 7,4 и получено, что свободных катионов Y^{3+} должно быть $10^{-4,6}$, YOH^{2+} — $10^{-6,3}$, $Y_2(OH)_2^{4+}$ — $10^{-8,7}$ и $Y_3(OH)_5$ — — $10^{-10,6}$. (Кстати, по расчетам при pH ~ 6 будет уже вполне приемлемая концентрация иттрия — 10^{-3} моля/л.) Эти соображения приведены для того, чтобы подчеркнуть, с одной стороны, сложность, а с другой — нерешенность проблем химии гидроокисей. Не имея корректных физико-химических констант, мы лишены возможности использовать их в качестве основы для расчетов биологических систем.

3.5. ДЕПОНИРОВАНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ МЕТАЛЛОВ ТКАНЯМИ

Величина накопления радионуклидов в тканях зависит от многих физико-химических и физиологических факторов. Так, всасывание из ЖКТ свойственных организму катионов (щелочноземельных, переходных) зависит от возраста, рациона питания. Различные диеты сказываются на обмене даже таких чуждых организму элементов, как иттрий и неразделенный раствор осколков ядра урана. Важную роль играют избирательность ткани к элементу, степень ее насыщения, интенсивность обменных процессов.

Скорость поступления радионуклидов из кровотока в ткани определяется в первую очередь соотношением их физико-химических фракций в крови (сорбция форменными элементами, доля свободных катионов, низко- и высокомолекулярных биокомплексов, гидроокисей, нерастворимых соединений). От этого зависит клиренс крови, превалирование того или иного процесса проникновения через сеть капилляров в ткани (фильтрация, диффузия, пино- и фагоцитоз). При более детальном рассмотрении следует учитывать степень и длительность фиксации (сорбции?) катионов отдельными слоями капиллярной стенки (эндотелием, клеточными и неклеточными компонентами базального слоя, адвентиции).

Из первичных депо (подкожная, мышечная, легочная ткани, кишечник) всасывание происходит через кровеносные и лимфатические капилляры; у последних отсутствует базальный слой, что облегчает проникновение через межклеточные щели крупных молекул и коллоидных частиц.

Соединительная ткань состоит из клеток, волокон и основного межклеточного вещества, которое главным образом представлено белком коллагеном, подразделяемым на проколлаген (растворимый) и колластромин (нерастворимый). В состав последнего входят мукополисахариды (в основном гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты, кератосульфат, хондроитин) и аргирофильный белок [276]. Таким образом, подкожная клетчатка, хрящевая ткань, органический матрикс кости являются сложными структурными и биохимическими образованиями. Твердая фаза ткани (клеток, межклеточного вещества) содержит ионизированные группы (фосфатные, сульфатные, карбоксильные, аминные), а потому ведет себя подобно ионообменнику. Физико-химическое состояние этих компонентов может меняться, например, при освобождении гистамина в тканях, повышении активности гиалуронидазы, что облегчает проницаемость соединительнотканного вещества и капилляров.

Механизмы передачи трансуранидов из крови клеткам и костным структурам во многом не ясны. Предполагают [454], что хелат Pu-трансферрин диссоциирует на поверхности созревающих эритроидных клеток аналогично Fe-трансферрину, что,

очевидно, заимствовано из работы [733]. Но плутоний не поступает в ретикулоциты, а, по-видимому, мигрирует на ближайшие костные поверхности. Возможно, что первым звеном в цепи процессов передачи металла клетке является электростатическая адсорбция, а может быть, и химическое взаимодействие. Вероятно, поверхностная мембрана клеток имеет специальные участки для связывания трансферрина [454]. Скорее всего, образуется смешанный разнолигандный комплекс, в котором и происходит передача металла, или же он малоустойчив и высвобождает металл. Дальнейшие исследования в этой области помогут не только понять тонкие механизмы минерального обмена, но и целенаправленно искать пути предотвращения депонирования токсических металлов и излучателей в лизосомах, митохондриях в виде прочных, инертных хелатов с ферритином.

Мнения относительно процессов депонирования и микролокализации металлов в костной ткани зачастую расходятся [264, 454, 544, 701, 850]. Показано [544], что захват плутония эндостом происходит медленно, причем сперва он распределяется равномерно, но в результате деятельности остеокластов примерно через три недели излучатель может местами высвободиться и концентрироваться в костном мозге, где он более доступен для комплексонов.

Вообще лантаниды и актиниды захватываются преимущественно покоящимися и резорбирующимися поверхностями кости [701]. Часть актинидов фиксируется белками органического матрикса, которые связывают от 15 [544] до 85 % плутония [264]. Поскольку около 90 % этих белков приходится на коллаген, он и содержит основную массу плутония, а по концентрации на первое место выходят хондроитинсульфат-белковые комплексы и костные гликопротеиды [264, 850]. В то же время микролокализация даже близких по химическим свойствам радионуклидов может существенно различаться. Например, церий и америций предпочитают трабекулы и компакту кости (по-видимому, по ходу сосудов), а плутоний, торий, цирконий — только поверхность трабекул. На различия локализации и характера связи металлов с костной тканью указывают наши данные по их выведению при помощи Na_3ЭДТА и Na_2CaЭДТА [195, 198, 206, 231]: обмен иттрия и церия тесно связан с обменом кальция, тогда как обмен плутония от него не зависит.

Проведенные в нашей и других лабораториях исследования по распределению внутривенно и внутримышечно инъецированных невесомых излучателей показали (табл. 13), что можно чисто феноменологически выделить следующие группы по начальному накоплению в органах:

1. Чисто скелетные — кальций, стронций, барий, радий (условно шестивалентный уран).

2. Преимущественно скелетные — железо, цирконий, иттрий, свинец, цитрат четырехвалентного плутония.

Таблица 13

Начальное (1—4-й день) содержание (% от введенного) в органах и выделениях лабораторных крыс радионуклидов, инъецированных внутривенно (нептуний, америций, кюрий — внутримышечно) в форме хлоридов (тиосульфата (1), цитрата (2), нитрата (3)

Изотоп	Печень	Почки	Скелет	Мышцы	Моча	Кал	Источник
^{137}Cs	3,2	1	2	45	21	1,7	[148]
^{7}Be	22	1	19	—	26	7	[397]
^{45}Ca	0,1	0,1	89	1	1	9	[397]
^{85,90}Sr	0,2	0,2	69	1	10	6	[244]
^{226}Ra	0,1	0,1	58	1	13	22	[397]
^{204}Tl	2,6	2,9	5,4	29	10	31	[397]
^{210}Pb	5	8	44	—	13	5	[254]
^{76}As (на 1 г)	0,3	0,9	—	—	12	0,5	[397]
^{210}Po	20	7	9	—	0,4	10	[397]
^{65}Zn	14	2	14	51	7	12	[56]
^{115}Cd	76	2,3	2,4	—	0,2	2,8	[253]
^{203}Hg	5	23	3	—	4	16	[397]
^{54}Mn	24	6	3	—	0,4	12	[221]
^{59}Fe	16	2	50	—	1,1	0,7	[56]
^{60}Co	1,7	—	1,5	—	80	14	[198]
^{64}Cu*	47	2	1,4	—	7,7	15,5	
^{95}Zr	4,3	2	44	—	2	6	[203]
^{95}Nb	7,3	2	22	15	5,3	2,2	[203]
^{99}Mo	30	2,4	4	7	32	0,1	[397]
^{106}Ru	4,8	3,9	4,7	20	—	—	[781]
^{198}Au (1)	66	—	7	—	—	—	[397]
^{91}Y	7,1	4,8	55	—	14	2	[244]
^{140}La	64	2	17	—	0,5	0,4	[147]
^{144}Ce	50	3	34	—	1,6	0,6	[254]
^{234}Th	78	0,4	8	—	—	—	[397]
^{238}U^{4+}	35	6	12	—	18	10	[397]
^{238}U^{6+}	0,5	10	10	—	70	1	[397]
^{237}Np	9	2,6	44	—	—	—	[397]
^{239}Pu^{4+} (2)	16	0,9	60	—	1,4	4	[207]
^{239}Pu^{4+} (3)	40	1,4	29	—	0,9	15	[207]
^{239}Pu^{4+}	23	2,2	45	—	0,9	17	[397]
^{241}Am	36	2,3	19	—	3	32	[397]
^{252}Cm	41	1,7	33	—	2	21	[397]

* Данные Е. И. Сухачевой (1976).

3. Печеночные — медь, молибден, кадмий, лантан, церий, золото, актиний, торий, америций, кюрий, нитрат плутония.

4. Равномерные — кобальт, цинк, ниобий, рутений, таллий, цезий.

Эта классификация условна, так как естественное выделение перечисленных металлов из мягких тканей происходит, как правило, значительно быстрее и через определенный срок, неодинаковый для разных элементов, они переходят в «скелетную» группу [235].

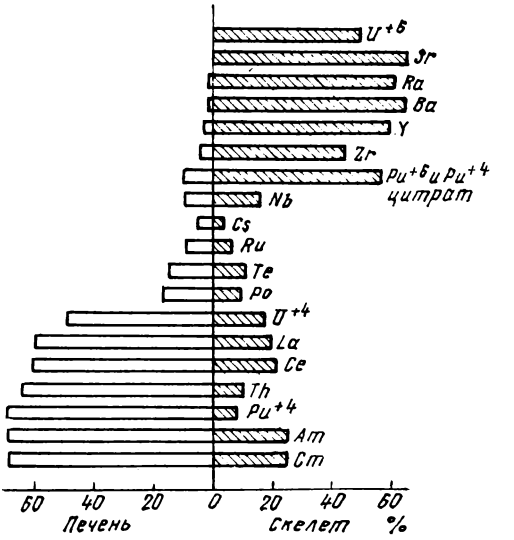


Рис. 2. Относительное распределение металлов в печени и скелете, введенных внутривенно в невесомых количествах.

Если рассматривать только основные органы-депо (печень и скелет), можно заметить (рис. 2) постепенный переход от «чисто скелетных» к «печеночным» элементам [235].

Приведенные выше данные показывают, что в обмене металлов имеются определенные закономерности. В ряде случаев на первый план выступают общие свойства данной группы периодической системы элементов. К примеру, все щелочноземельные металлы относятся к «чисто скелетному» типу, трансурановые — к «печеночному», а щелочные — к «равномерному» типу. Но имеются и исключения. Так, к «равномерным» отнесены рутений, ниобий, принадлежащие к разным химическим группам; иттрий, в отличие от родственых ему РЗЭ, отнесен к «преимущественно скелетным». Эти групповые и индивидуальные особенности связаны с различиями физико-химического состояния металлов в организме.

Как правило, из мягких тканей излучатели мобилизуются относительно быстро. Так, концентрация «равномерных» элементов (Cs, Nb, Ru, Tl) в мягких тканях и скелете убывает во времени примерно с одинаковой скоростью ($T_{1/2}$ равен 10 дням), причем у этой группы преобладает выделение с мочой (за исключением Po, который выделяется преимущественно с калом). Интенсивность выделения, однако, существенно различается. Выделение этих излучателей из печени идет в основном не непосредственно в кишечник, а за счет перехода в кровь.

Относительно высоким начальным выделением с мочой (8—11 % в первые сутки) характеризуются также «чисто скелетные» элементы (Sr, Ba), исключая Ra (1,5 %); высоко и начальное выделение с калом (Ra — 4,5 %, Sr — 6 %, Ba — 9 %). В дальнейшем интенсивность выделения излучателей с мочой резко падает и становится на порядок ниже, чем с калом. Мобилизация этих элементов из скелета происходит медленнее ($T_{1/2}$ = =200 дн.), чем предыдущей группы. «Печеночные» металлы характеризуются низким выделением с мочой (1 — 2,5 % в пер-

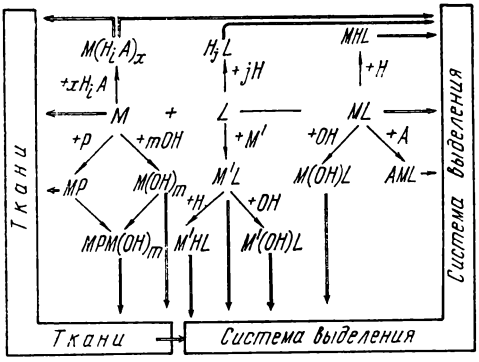


Рис. 3. Схема взаимоотношений инкорпорированных излучателя (M) и комплексона (L) с биолигандами (A — низкомолекулярный, P — протеин) и биометаллами (M′) в крови и межтканевой жидкости.

вые сутки) и относительно высоким — с калом (2—3 % с последующим возрастанием до 5 %), что связано с непосредственным выделением их из печени в кишечник. «Преимущественно скелетные» металлы (Y, Pu-цитрат) в первые сутки выводятся в большей степени с мочой, но уже с третьего дня преобладает выделение с калом. Мобилизация последних двух групп элементов из скелета протекает исключительно медленно.

Следует учитывать и иной путь обмена излучателя или токсического металла. Состав биолигандов и форменных элементов крови постоянно возобновляется вследствие метаболических процессов и естественной гибели клеток; то же происходит и в тканях, включая костную. Скорость обновления разных тканей неодинакова. Для нас важно, что при этом высвобождается содержащийся в них излучатель, судьба которого теперь будет зависеть от формы, в которой он высвободился. Это могут быть свободные катионы, биокомплексы, коллоиды, нерастворимые соединения — фосфаты, карбонаты, сульфиды.

Итак, в сложной системе внутренней среды организма судьба инкорпорированного поливалентного металла схематически может быть представлена в следующем виде (рис. 3):1) катион металла поступает в ткани (сорбция, ионный обмен), сорбируется форменными элементами крови; 2) образует хелаты с низкомолекулярными биолигандами (H_iA) и, в зависимости от дальнейшего поведения этого комплекса, депонируется в тканях или выделяется из организма; 3) комплексует с макромолекулой белка, относительно длительно циркулирует в крови, после чего поступает в ткани; 4) в слегка щелочной среде крови (pH 7,3—7,4) подвергается гидролизу в разной степени (от молекулярной до крупноколлоидной формы) и в виде $M(OH)_m$ сорбируется сывороточным белком или захватывается клетками РЭС; 5) в присутствии постороннего лиганда (L), например ЭДТА, ДТПА, часть катионов металла хелатируется и выводится из организма (ML); такой хелат может гидролизоваться (M(OH)L); 6) образует так называемые смешанные, разнолигандные комплексы (AML), где в роли A выступают низкомолекулярные биолиганды, например, аминокислота, цитрат; 7) L образует комплексы также с биоэлементами (M′L).

4. ОБМЕН КОМПЛЕКСОНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Наиболее существенными вопросами при изучении и использовании комплексонов являются: 1) скорость и пути выделения из организма; 2) проникновение через биологические барьеры и клеточные мембраны; 3) устойчивость молекулы в организме; 4) токсическое воздействие; 5) эффективность выведения радионуклидов и тяжелых металлов; 6) возможность изменения перечисленных параметров.

Уже первые опыты по влиянию ЭДТА на поведение радиоиттрия, проведенные нами в 1950 г. (см. [22], с. 143—144), показали, что комплексон быстро выделяется с мочой. Это следовало из падения эффективности ЭДТА с отдалением срока его предварительного применения, а также подтверждалось выведением основной массы иттрия-91 в первые 2—2,5 ч. Был установлен и другой факт — слабая резорбция ЭДТА из кишечника, на что указывали его низкая эффективность при пероральном применении и быстрая резорбция из брюшной полости, мышечной и подкожной тканей. Подробные количественные данные о судьбе комплексонов в организме приведены в работах Формана и его сотрудников [477, 486, 488].

Исследования, проведенные на крысах и людях с меченными по ^{14}C комплексонами CaЭДТА и CaДТПА, позволили установить следующее:

1. Резорбция обоих комплексонов из кишечника составляет 2—5 %, через кожу они практически не всасываются.

2. Введенный внутривенно или поступивший в кровь из других тканей CaЭДТА выделяется с мочой на 90 % в течение 3 ч и на 95—96 % — в течение суток; несколько медленнее протекает экскреция CaДТПА — 90 % за сутки у крысы; $T_{1/2}$ выделения ЭДТА и ДТПА из организма крысы составляет 31—35 мин, а ЭДТА у человека — 1 ч после внутривенной и 1,5 ч после внутримышечной инъекции; $T_{1/2}$ клиренса крови при разных путях парентерального введения ЭДТА составляет от 35 до 50 мин; малая доля ДТПА покидает кровь с $T_{1/2}$, равным одному дню. Данные по клиренсу много раз перепроверялись.

Есть работы, полностью подтверждающие данные Формана и его сотрудников [431, 447, 919]. Другие оценивают полупериод выбывания CaЭДТА, CaДТПА и ZnДТПА из плазмы в 17 мин, но для 1 % четко выделяют вторую экспоненту с $T_{1/2} \geqslant 20$ ч

[302, 341]. В ряде работ, посвященных влиянию дозы комплексона на скорость его выделения, имеются значительные различия: одни признают его [220, 518, 580, 891], другие — нет [302, 341, 497, 525]. Можно отметить даже различную направленность влияния дозы на отдельные фракции комплексона: по одним данным [891], скорость выбывания из крови более быстрой фракции УЭДТА возрастает с дозой, а по другим [220], наоборот, уменьшается. Многие различия обусловлены неодинаковым сроком наблюдения. В кратковременных опытах данные описывают одной экспонентой или выделяют еще и начальное резкое падение концентрации комплексона в крови [220]. Это имеет значение для уточнения расчетов по формулам, приведенным в разделе 6.1. В то же время длительные наблюдения [891] позволяют правильно оценить хвостовую часть концентрации комплексона в крови. Но выбывание из крови может означать и выделение из организма, и накопление в тканях. Мы знаем, что у комплексонов это — быстрая экскреция через почки. И все же необходимо обсудить, казалось бы, ничтожно малые концентрации вещества в тканях, так как с этим связано исключительно важное и интересное явление «последействия». Исследованиям в данном направлении было посвящено большое количество работ сотрудников А. Кача.

3. В работе [488] установлено, что комплексон ЭДТА *не проникает* в эритроциты, в незначительной степени проходит через гематоэнцефалический барьер; позже было показано, что он плохо диффундирует и через плаценту [72]. Правда, имеются данные о том, что хелат УЭДТА способен то ли проникать через мембрану клетки, то ли образовывать тройной комплекс на ее поверхности [891].

В решении вопроса о поступлении какого-либо вещества в клетки широко используется так называемый метод разбавления, который позволяет определить, в каком объеме жидкости организма распределилось вещество; согласно многочисленным определениям, принимают, что внеклеточные жидкости (плазма крови и межтканевая жидкость) составляют 25—30 % от массы тела. В этом плане Форманом [488] была допущена ошибка в расчетах, за которую он впоследствии извинился: определив концентрацию ЭДТА в 0,77 % от инкорпорированного на 1 мл крови, он не учел им же установленный факт, что комплексон не проникает в эритроциты, которые составляют примерно половину объема крови. В результате получилось, что ЭДТА разбавляется в 130 мл жидкости организма 200-граммовой крысы или в 65 % от массы тела. Отсюда следовало, что ЭДТА проникает в клетки некоторых тканей или сорбируется ими. Это противоречило данным по содержанию радиоактивной метки в тканях, не превышавшему 0,28 % в мышцах и 0,27 % в почках к концу суток [477, 488]; такие же величины получены и в опытах с СаДТПА [477].

С точки зрения последействия нас больше всего интересует печень. Приведем данные о содержании в ней комплексонов через 24 ч после внутрибрюшинного или внутривенного введения: согласно [477], оно составляет 0,05 %, по [891] — 0,21 % для СаЭДТА и УЭДТА, если инъецировали дозы в 100 мкмоль, а также 0,36 и 0,61 % соответственно, если инъецировали 1 мкмоль; СаДТПА содержится 0,2—0,3 %, а при внутримышечной инъекции 0,8 % [477].

Как видно, на печень приходится незначительная доля комплексона, однако по [409] даже доза в 0,1 мкмоль на крысу способна достоверно снизить содержание ^{144}Ce в печени. Таким образом, вопрос остается открытым и следовало бы изучить дальнейшую судьбу этой печеночной доли ДТПА; судя по работе [891], она должна очень быстро покинуть организм. В отношении влияния закомплексованного металла на обмен комплексона тоже нет единого мнения [218, 341, 525, 874, 891]: если Ca^{2+} и Zn^{2+} не оказывают заметного влияния [341, 525], то трехвалентные Y^{3+}, Ga^{3+}, In^{3+} меняют до некоторой степени клиренс и тропность комплексона к тканям [874, 891], что пытаются объяснить образованием сложных хелатов биолиганд — металл — комплексон. Проверка степени разбавления комплексонов показала, что СаЭДТА, СаДТПА и ZnДТПА распределяются в 21,2—23,1 % от массы тела независимо от закомплексованного металла и дозы вещества [341]. Та же величина получена для человека — 20,8—21,8 % [347], несколько выше данные для ^{51}CrЭДТА — 25,62 % [782]. Это еще раз доказывает, что комплексоны не проникают сквозь клеточную мембрану. Попытки каким-то образом преодолеть клеточную мембрану (снижение заряда молекулы комплексона в биметаллических хелатах, блокирование донорных групп этилированием или переводом в лактон, инкапсулирование в липосомы) с целью мобилизации локализованного внутри клетки радионуклида пока не привели к заметным результатам [386, 388, 395, 399, 674, 699].

4. Молекула ЭДТА и ДТПА не разрушается в организме, на что указывают хроматографический анализ крови, мочи, а также содержание менее 0,1 % $^{14}CO_2$ в выдыхаемом крысой воздухе [488].

5. Упомянутая выше ошибка Формана повлекла за собой и вторую: получалось, что ЭДТА выбывает через почки значительно быстрее, чем инулин, а это означает не только фильтрацию в клубочках, но и секрецию в канальцах почек. Если не считать работу [529], в которой клиренс ЭДТА оказался в 4 раза (!) выше, чем у инулина, остальные результаты свидетельствуют о том, что ЭДТА и ДТПА выделяются через почки только фильтрацией [489, 534, 782, 823, 891].

Следовательно, основные положения обмена ЭДТА и ДТПА в организме сводятся к тому, что оба комплексона не претер-

певают изменений (молекула их не расщепляется), не проникают в клетки и слабо диффундируют сквозь биологические барьеры, не обладают аффинитетом к тканям, быстро фильтруются через почки. Скорость выделения из организма неодинакова у разных видов животных, а у человека она раза в два ниже, чем у крыс [431, 477, 580, 828].

В практическом отношении очень важен вопрос о соотношении между скоростью выделения комплексона из организма и его эффективностью. Еще в 1954 г. считалось [331] нецелесообразным применение высоких доз ЭДТА при свинцовых отравлениях, так как вследствие более быстрого в этом случае выделения комплексон не успевает войти в контакт с токсическим металлом. По мнению А. А. Рубановской [190], задержка комплексона на некоторое время в крови, несомненно, значительно повысила бы его эффективность. Другие [8] также считают, что время нахождения препарата в крови не должно быть чрезмерно коротким, так как в этом случае он может оказаться неэффективным. Например, преимущество аминоалкилфосфоновых кислот и состоит, в частности, в том, что они относительно длительное время находятся в организме [18]. Таким образом, все перечисленные авторы сходятся во мнении, что замедление клиренса привело бы к повышению эффективности комплексонотерапии.

Следует признать вероятным, что присущая тому или иному комплексону скорость выбывания не является оптимальной для проявления им максимальной эффективности. Сделать количественные выводы из сопоставления разных комплексонов не представляется возможным из-за отсутствия фармакокинетических данных по большинству веществ. Основываться же на нелинейной зависимости эффективности от дозы данного комплексона нельзя, так как здесь влияют многие факторы. Корректно решить этот вопрос можно такими воздействиями, которые замедляли бы выделение исследуемого вещества. Известно [14], что можно ускорить выделение комплексона, например диуретиками, в течение первых 45 мин, причем в значительной степени. Это, однако, не повлияло на суточное выделение ^{91}Y с мочой под действием комплексона ЭДТА. Нам не известны способы замедления экскреции комплексонов, которые бы позволили сделать определенные выводы. Вероятно, можно использовать временное пережатие почечных сосудов, хотя эта операция сама по себе далеко не безразлична для экспериментального животного, а может сказаться и резкое повышение кровяного давления. Для примера можно сослаться на приведенную в следующем разделе табл. 16, из которой видно, что слишком длительная задержка комплексона в крови приводит к полному распаду даже такого прочного хелата, как YЭДТА. Мы допускаем, что следует несколько замедлить клиренс комплексона, но на сколько и как это сделать, не знаем. Можно имитировать за-

медленное выбывание комплексона из организма, например внутривенной инфузией с постепенным уменьшением дозировки или так называемыми «дюрантными» комплексонами [277, 370], но это воспроизведет только изменение во времени концентрации комплексона в жидкостях организма, оставив прежней скорость его выбывания; естественно, что при этом организм получит соответственно более высокую дозу вещества. Это означает совершенно иные условия, отличающиеся по двум важнейшим параметрам — дозе и длительности пребывания в организме.

Математическое моделирование, не учитывающее этих «деталей», приводит к ошибочному, формальному выводу: увеличение периода полувыведения комплексона из организма эквивалентно увеличению дозы препарата [168].

До окончательного решения вопроса можно принять, что имеется прямая зависимость между дозой и скоростью выбывания комплексона из организма, на которую накладывается интенсивность общего обмена. Очевидно, ввиду этого скорость выделения комплексонов у человека заметно ниже, чем у мелких лабораторных животных. Предположение о зависимости эффективности комплексона от длительности его пребывания в организме основано на вероятности встречи с токсическим металлом. Реакция комплексообразования протекает практически мгновенно. Но необходимо также считаться с влиянием конкурирующих за металл биолигандов и теснейшим образом связанных с ними ионообменников (различных биоструктур, в особенности костной ткани), в связи с чем зависимость эффекта от длительности пребывания комплексона в организме должна иметь пик, который и следует обнаружить экспериментальным или расчетным путем.

Остановимся вкратце на других веществах. Аналог рассмотренных комплексонов — НТА не разрушается в организме крыс, в первые 6 ч выделяется с мочой на 60 % и с калом на 20 %, через 72 ч в организме остается менее 5 %, а наибольшая его концентрация отмечена в скелете; предварительное скармливание ацетата свинца заметно ускоряет выделение НТА из тканей [429]. Еще более резкий крен в сторону ЖКТ демонстрируют комплексоны, содержащие в своей молекуле фенольный гидроксил, например ЭДОФГ. Его хелат с железом после внутрибрюшинного введения выделяется кишечником на 48 % [509, 728].

Из серусодержащих комплексонов наибольший интерес вызывает, пожалуй, ПА и его ацетильное производное. Работы, проведенные под руководством А. Кача [339, 457, 681—684, 690], показали, что ПА если и разрушается в организме, то в незначительной степени, распределяется только в объеме внеклеточной жидкости, в крови частично связан белками, преимущественно альбумином, частично образует дисульфид, может

ассоциироваться с молекулой цистеина. Полупериод клиренса крови от ПА равен одному часу, причем D-изомер выделяется несколько быстрее L-изомера; скорость экскреции зависит от дозы, но имеет пик: 0,1 ммоль выводится быстрее, чем 0,01 и 0,25 ммоль. Так, в течение первых 24 ч с мочой экскретируется 57—80% D-ПА и 42—59 % L-ПА, а после перорального введения соответственно 48—53 и 62—70 %. Всасывание из ЖКТ составляет 57 % D-ПА и 71 % L-ПА. По данным Вэй и Сасс-Корчак (цит. по [690]), около 30 % дисульфида ПА с цистеином реабсорбируется в почках, а дисульфид ПА секретируется в канальцах (у собак и людей). Если инъецировать пенициллоновую или пенилловую кислоты, они переходят в организме в ПА [339]. Показано [765], что после перорального введения эти кислоты на 4 и 16 % превращаются в ПА. Устойчивость ПА в организме обусловлена тем, что L-аминокислотная оксидаза, дезаминирующая цистеин, а также L-цистеин десульфгидраза не разрушают L-ПА; D-аминокислотная оксидаза разрушает ПА очень медленно [301]; ацетил-DL-ПА не изменяется под воздействием ферментов.

Унитиол, синтезированный В. Е. Петрунькиным в Украинском санитарно-химическом НИИ, сразу после инъекции распределяется только во внеклеточной жидкости (концентрация в плазме крови равна 2,3 % от введенной дозы), слабо проникает в мозг (0,06 % — самая низкая концентрация), очень быстро, с $T_{1/2}=19$ мин, фильтрацией в клубочках выделяется из организма; небольшая часть экскретируется медленнее, так что в течение 6 ч выводится 80—90 % унитиола; распределение его не зависит от дозы в пределах 0,1—1 ммоль/кг массы тела крысы; всасывается из кишечника на 30—40 % [497].

Аминоалкилфосфоновые кислоты (ДТПФ, ЭДДИФ и др.) не задерживаются в органах и сравнительно быстро, но медленнее, чем ЭДТА и ДТПА, выделяются из организма: 46—72 % с мочой и около 10 % с калом в течение 6 ч; всасывание их из кишечника достигает 13 % [13, 18, 79].

Как видно из приведенного материала, все комплексоны характеризуются быстрым обменом в организме, отсутствием сродства с тканями и кумуляции в них, что позволяет довольно частое (практически ежедневное), а также протрагированное (длительная инфузия относительно высоких доз) применение их при отравлениях токсическими тяжелыми металлами и радионуклидами. Благодаря высокому электрическому заряду как самих кислот, так и их хелатов, они нерастворимы в липоидах и не способны проникать сквозь клеточную мембрану. Трудно сказать, что произойдет с клеткой, в которую проникнет комплексон; очевидно, это будет зависеть от дозы. Исследователи надеются на больший успех в мобилизации внутриклеточных токсических металлов и радионуклидов.

Из подобных соединений наибольший интерес представляют

ферриоксамин, десферриоксамин и их производные [297, 334, 368, 558, 615, 675, 714, 771, 849, 890]. Это вещества природного происхождения, они являются продуктами обмена актиномицетов, принимают активное участие в обмене железом между клетками и окружающей средой. Напомним, что ферриоксамин (ФОА) — хелат, содержащий F^{3+} и имеющий несколько разновидностей; десферриоксамин, или, правильнее, десферри-ферриоксамин, не содержит Fe^{3+} и имеет те же разновидности (ДФОА). Для нас важной является способность ДФОА образовывать очень прочные хелаты с железом, плутонием и рядом других металлов.

ФОА и ДФОА плохо всасываются из кишечника. После парентерального введения ФОА распределяется в 19 %, а ДФОА в 50 % объема организма, что указывает на проникновение ДФОА в клеточное пространство. Однако если ФОА почти не изменяется в организме, то ДФОА разрушается примерно наполовину; скорость его разрушения в крови различна у разных животных: она выше у мышей, свиней, низка у человека и собаки. В моче человека найдено три продукта распада ДФОА. Фермент моноаминоксидаза дезаминирует ДФОА и на место $-NH_2$ группы становится —COOH. В течение пяти часов с мочой собаки выделяется 94 % ФОА и только 27 % ДФОА плюс 50 % его метаболитов; еще 4 % ФОА экскретируется очень медленно, вплоть до 72-го часа, к этому времени добавляется лишь 1 % ДФОА и новые 20 % метаболитов. Различен и механизм экскреции обоих веществ почками. При низком уровне в крови ФОА фильтруется в клубочках и частично реабсорбируется в канальцах, а ДФОА фильтруется и секретируется (возможно, это относится к его метаболитам); лишь при высоких концентрациях в крови оба вещества выделяются со скоростью инулина.

С повышением липофильности производных ДФОА возрастает их клиренс через желчные пути. Показано, что одно из этих производных — бутоксифенилацетогидроксамовая кислота — захватывается лизосомами клетки, т. е. теми же образованиями, в которых накапливается плутоний. Надежды усиления эффективности выведения излучателя этим веществом не оправдались [368].

Нет данных об обмене недавно синтезированных, сходных по природе и функции с рассмотренными сидераминами, новых линейных и циклических производных тетра-диоксибензоилтетраазадеканов [910], а также криптатов [628] и краун-эфиров [154].

5. ОБМЕН МЕТАЛЛОХЕЛАТОВ В ОРГАНИЗМЕ

В хелатном соединении металл теряет свой заряд, а вместе с ним и присущие ему биологические свойства. Чем выше устойчивость хелата, тем в меньшей степени он распадается в организме. Таким образом, по степени распада инкорпорируемого хелата можно измерить конкретную мощь тканей организма. Сделаем оговорку. Опытами in vitro показано, что способность двух конкурирующих за металл веществ связать его зависит от порядка их внесения в систему. Получается так, что труднее отобрать металл у другого лиганда, чем связать его. Поэтому инкорпорируя готовый хелат, мы несколько недооценим конкурентную способность организма.

Проведенные нами исследования [195] показали, что устойчивость хелата в организме зависит как от весомости его, так и от избытка лиганда над металлом. В одном опыте четырем группам крыс инъецировали внутривенно растворы (pH 6—6,5), содержавшие по 0,177 мг иттрия в виде нитрата, меченого ^{91}Y, причем к 2, 3 и 4-му растворам добавляли по 1, 4 и 8 мг ЭДТА соответственно. Таким образом, три последних раствора содержали по молярности избыток комплексона по отношению к иттрию в 1,25; 5 и 10 раз соответственно. Животных умерщвляли под эфирным наркозом через 24 ч, образцы органов и выделений радиометрировали.

Казалось бы, что такой хелат, как YЭДТА с $K_к = 10^{18}$, должен полностью выделиться не распадаясь из организма в течение первых суток — срок, за который около 98 % ЭДТА покидает организм. Однако, как видно из табл. 14, даже при 10-кратном избытке ЭДТА в крысе задерживается около 8 % металла. Надо принять, что некоторая доля комплексона распалась в организме, причем степень распада тем выше, чем меньше заданный избыток ЭДТА. Полученные результаты позволяют сделать некоторые выводы относительно причин распада.

В принципе распад должен быть обусловлен конкуренцией, с одной стороны, окружающих тканей и растворенных в крови биолигандов, включая форменные элементы крови, а с другой — биометаллов. Поскольку нам не известна сила связи иттрия с первой группой конкурентов, обсудим роль биометаллов.

С учетом разведения в жидкости организма крысы избыток ЭДТА при наименьшей дозе комплексона составлял

$1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, что недостаточно для связывания меди, трехвалентного железа и свинца крови, концентрации которых приведены в табл. 7. Мы останавливаемся именно на этих металлах, так как они обладают высокими $K_к$ с ЭДТА. Как видно из таблицы, при наименьшей концентрации комплексона вытеснение достигает 17 % от введенного иттрия.

В целях более подробного изучения данного вопроса был поставлен второй опыт, но уже с невесомыми количествами излучателя (для получения большего эффекта вытеснения) и значительно меньшими концентрациями ЭДТА. Результаты этого опыта (табл. 15) показывают, что при концентрации ЭДТА в плазме крови $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-7}$ моль/л (с учетом разведения в жидкостях организма) резко возрастает выделение иттрия с мочой и уменьшается его отложение в органах, что означает лишь частичное вытеснение излучателя из комплекса. На основании полученных данных можно предположить, что железо и медь не играют существенной роли в вытеснении иттрия. Это может объясняться нестойкостью комплекса CuЭДТА в организме, а также медленным обменом иттрия на железо, что в динамических условиях имеет большое значение. При концентрации ЭДТА $5 \cdot 10^{-9}$ поведение невесомого иттрия не отличалось от его поведения у контрольных крыс, т. е. он полностью вытесняется из комплекса. При такой концентрации ЭДТА возможна роль свинца, а также, по закону действия масс, и цинка в вытеснении иттрия. Высокая эффективность ЭДТА в их выведении из организма говорит о том, что эти металлы способны легко и быстро реагировать с ним.

Установлено, что в крови центральный атом металла хелата в значительной степени обменивается на эндогенные металлы. По-видимому, легче всего протекает изотопный обмен [410, 456, 473, 519, 833], но может идти и гетероионный, а, например, Са из-за невысокой прочности хелатов может вытесняться разными металлами, имеющими большое сродство с лигандом. Протекает и изотопный обмен ^{45}Са на эндогенный Са [327]. О его скорости можно судить по данным работы [123]; у крыс ^{45}Са вытеснялся из хелатов с ЭДТА, ДЭЭТА, ДТПА и ЦГДТА на 90 %.

Взаимодействие хелата со средой организма протекает значительно сложнее, чем нам хотелось бы себе представить. Помимо того, что образуются смешанные комплексы при реакциях обмена металлами, априори нельзя сказать, какой катион в какой степени заменит интересующий нас центральный атом. Это зависит не только от $K_к$, но и от того физико-химического состояния, в котором находятся эндометаллы. Вполне возможно, что неправильно исходить в расчетах из концентрации только свободных катионов эндометалла. И не только потому, что некоторые его соединения в крови непрочны, а следовательно, и их «можно было бы учесть». Дело в том, что некоторые анионы,

Таблица 14

Содержание в органах и выделениях крыс весомого иттрия, введенного в смеси с возрастающими количествами ЭДТА, % от баланса

Органы и выделения	Молярное отношение ЭДТА к иттрию				Содержание ЭДТА*
	0	1,25	5	10	
Печень	60,9	0,81	0,32	0,25	0,05
Почки	2,1	0,94	0,45	0,35	0,27
Скелет	13,7	6,50	5,10	4,10	0,12
Тушка	20,7	8,55	4,80	3,23	1,37
Моча	0,6	81,10	87,20	90,0	94,56
Кал	2,0	2,10	2,13	2,07	3,63

* Данные Формана [488].

Таблица 15

Содержание в органах и выделениях крыс невесомого иттрия, введенного в смеси с разными количествами ЭДТА, % от баланса

Органы и выделения	Концентрация ЭДТА на 1 л плазмы, моль			
	0	$5 \cdot 10^{-9}$	$5 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-5}$
Печень	6,52	6,91	2,00	0,58
Почки	1,96	2,50	0,75	0,40
Скелет	66,90	61,20	19,20	10,45
Тушка	9,10	14,70	10,00	13,30
Моча	11,48	10,65	62,50	69,95
Кал	4,04	4,04	5,55	5,32

Таблица 16

Влияние ЭДТА на содержание невесомого ^{91}Y в органах нефрэктомированных крыс, % от введенного

Органы	Контроль	ЭДТА	P
Кровь	$0,16 \pm 0,03$	$3,33 \pm 0,28$	$<0,0002$
Печень	$6,46 \pm 0,39$	$6,10 \pm 0,22$	0,45
Селезенка	$0,19 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,11$	0,008
Мышцы	$2,84 \pm 0,64$	$8,26 \pm 0,95$	0,003
Скелет	$66,30 \pm 5,96$	$60,40 \pm 3,96$	0,45

с которыми связан эндометалл, могут ускорить ионный обмен с хелатом, используя свободные координационные пункты (сайты) центрального атома [315, 316].

Вероятно, большая скорость изотопного обмена основана на структурно-пространственных принципах и на определенном соответствии между к. ч. металла и дентатностью лиганда. В настоящее время имеется немало данных о том, что хелаты металлов эффективнее мобилизуют из организма свои радиоактивные изотопы. Это явление родственно тому, о чем только что шла речь. Принцип сочетания хелатирования с изотопным ионным обменом, естественно, имеет ограниченное применение. Его нельзя использовать для удаления естественно радиоактивных элементов (например, плутония) и бессмысленно — при отравлении стабильными металлами.

Из сказанного об изотопном обмене вовсе не следует делать обобщающий вывод, что хелаты чужеродных организму металлов должны в меньшей степени разрушаться. Этот чужеродный металл может иметь «неожиданный» аффинитет к какой-либо структуре ткани или растворенной в жидкости молекуле, примером чего служит исключительное сродство плутония с трансферрином. Процессы конкуренции биоструктур и биолигандов за центральный атом комплекса должны превалировать при инкорпорации весомых хелатов, так как микроколичества биометаллов не способны вытеснить заметную долю макрометалла инкорпорированного хелата. Естественно, чем выше *избыток лиганда* над металлом, тем и распад будет меньшим. Эти положения хорошо подтвердили работы наших сотрудников [123—128, 204, 208, 219, 220, 239].

Другой важный фактор — *срок пребывания* комплексного соединения в организме, что демонстрирует следующий опыт.

Восьми нефрэктомированным крысам были введены невесомые количества радиоиттрия внутривенно, а через 2 мин половине из них инъецировали по 8 мг ЭДТА, также внутривенно. Если бы образовавшийся в организме комплекс YЭДТА, который при тех же условиях у нормальных крыс выделяется в течение суток до 70% с мочой, не распадался, то он должен был бы циркулировать в жидкостях организма. Однако, как показывают результаты (табл. 16), к 24-му часу содержание иттрия в печени и скелете крыс, получивших ЭДТА, практически совпадает с контролем ($P=0{,}45$). Такое характерное для невесомого иттрия распределение указывает на почти полный распад хелата YЭДТА. Лишь относительно небольшая доля излучателя продолжает циркулировать в комплексной форме, о чем свидетельствует статистически достоверно ($P<0{,}0002$) повышенное, по сравнению с контролем, содержание его в крови, а также обусловленное этим более высокое содержание в мышцах и селезенке. Специфическое для иттрия накопление в костной тка-

ни, несмотря на присутствие ЭДТА, не может быть объяснено аффинитетом к ней самого комплекса YЭДТА. Это противоречило бы твердо установленным фактам быстрого выведения излучателя из организма у интактных крыс и отсутствия у ЭДТА сродства с какой-либо тканью.

Естественно, что менее стойкие хелаты будут тоже распадаться по мере увеличения длительности пребывания их в среде конкурирующих биолигандов и структур организма. Напрашивается вопрос: оптимальна ли скорость выбывания известных нам комплексонов из организма для максимального проявления их эффективности? Скорее всего, едва ли, но это требует проверки подходящим методом.

Исследования обмена готовых металлохелатов представляют значительный интерес во многих отношениях, в частности — влияние лигандов на токсичность металлов [122, 501], избирательное накопление в определенных тканях и т. д. Важно, чтобы в этих исследованиях соблюдались определенные условия и чтобы они были обязательно оговорены в методике. Чем, например, можно объяснить то обстоятельство, что 10 мкмоль СеДТПА, инъецированные крысам внутривенно, по одним данным [124] выделяются на 96,6 %, а по другим [108] — на 44,2%? Даже, если во втором случае церий был невесомым, такого низкого выделения можно ожидать только от смеси излучателя с комплексоном в шприце, а не от готового хелата. Поэтому необходимо оговаривать условия опыта. Или, например, как объяснить, что более прочный хелат ^{65}ZnДТПА экскретировался на 5 %, а ^{65}ZnЭДТА — на 50 % [72]? Условия также не указаны. Некоторые исследователи [572] предлагают использовать меченые по металлу хелаты для изучения обмена самого хелата. По их мнению, если с разными по атомному весу металлами получены идентичные результаты, то это подтверждает, что изучали биологию именно лиганда. Но, во-первых, разные металлы могут неодинаково влиять на обмен лиганда, а во-вторых, даже «robust» комплексы могут частично диссоциировать в организме, т. е. такие исследования могут быть только ориентировочными, в особенности если сам лиганд подвергается хотя бы частичному разрушению в организме.

В виде каких соединений выделяется инкорпорированный в хелатной форме излучатель, зависит от $K_к$, а также от пути выделения. Так, ^{91}Y, ^{65}Zn, ^{59}Fe и ^{54}Mn, инъецированные в комплексе с ЭДТА, выделяются с мочой только в хелатной форме [127], а поступающий с желчью в кишечник марганец освобождается от связи с ЭДТА и ДТПА. Результаты работ [108, 124, 399, 477, 577] указывают на хорошее соответствие между устойчивостью хелатов в организме и абсолютной величиной $K_к$, а не относительной $K_{выт}$.

Выше уже рассматривался вопрос о том, что в комплексных соединениях могут оставаться незаполненными к. ч. катиона

или донорные группы аниона. Такие хелаты способны вступать в химические реакции с окружающими катионами или анионами. Это могут быть радикал OH, другой лиганд (образуется разнолигандный хелат), другой металл (образуется двухядерный хелат); имеется вероятность взаимодействия с фиксированными тканевыми структурами и, как результат, задержка хелата в ткани.

Химическое сродство центрального атома с разными тканями неодинаково, вследствие чего различны и конкурентные взаимоотношения. Вообще последовательность органов и тканей по способности конкурировать за металл может не сохраняться в случае разных по прочности хелатов. Имеющиеся отклонения представляют интерес и требуют объяснения. Важно подчеркнуть, что оставшаяся от хелата доля излучателя не всегда отражает конкуренцию именно ткани. Показано [220, 720], что с уменьшением устойчивости хелата все бóльшую роль в его распаде играет сыворотка крови. В тканях от более прочных хелатов остается ничтожная доля излучателя, поэтому делать далеко идущие выводы, особенно количественные, опасно. Пожалуй, лучшим примером конкуренции биоструктур является 67-процентный распад хелата CaЭДТА при гипокальцемии по сравнению с 25-процентным при нормальном уровне кальция в крови [725].

В разделе о химической природе комплексонов приведены данные о предпочитаемых разными металлами донорных группировках. Особо выраженный аффинитет Cu и Hg к SH-группам, концентрация которых в тканях и жидкостях организма достаточно велика, обусловливает «неожиданно» высокий распад большинства хелатов этих металлов. С другой стороны, примером конкуренции биометаллов за комплексон может служить полный распад хелатов стронция и других катионов, образующих менее прочные хелаты, чем эндогенный кальций. Наконец, следует упомянуть, что многие хелаты используются для избирательного депонирования излучателей в тканях [450—452, 914], в определении клиренса и заболеваний почек [136, 355, 444, 534, 782, 823, 873].

6. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОНОВ

Под доступностью металла мы понимаем способность лиганда мобилизовать его из организма. Понятие это очень емкое и под ним можно объединить все факторы, в той или иной мере влияющие на эффективность комплексонов. Сюда должна быть отнесена также способность биолигандов выводить интересующий нас металл или излучатель из мест его локализации.

Следующие основные факторы определяют доступность металла для хеланта:

1) константы устойчивости комплекса с токсическими металлами или излучателями;

2) доза комплексона (однократная, кумулированная);

3) момент его применения (до, совместно, вскоре после инкорпорации металла, отсроченное применение);

4) длительность и кратность введения (быстрая инъекция — медленная инфузия — фракционирование дозы — длительное многократное применение);

5) способ введения хеланта (внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно, ингаляторно, перорально, локально);

6) форма вводимого лиганда (соль, комплекс, лактон, инкапсулированный в липосомы, связанный с макромолекулой-носителем);

7) судьба лиганда в организме (величина всасывания из места введения, скорость выделения, степень разрушения молекулы или распада введенного готового комплекса, проницаемость клеточных мембран);

8) химическая и физико-химическая форма металла (при инкорпорации, в депо, в крови, тканях; растворимая — нерастворимая соль, весомость);

9) путь инкорпорации металла (кожная и мышечная рана, вдыхание аэрозолей, заглатывание с водой, пищей, внутривенная инъекция);

10) клиренс крови от металла (скорость перехода в ткани, характер связи с форменными элементами, высоко- и низкомолекулярными биолигандами крови);

11) судьба металла в организме (макро- и микролокализация в тканях);

12) сила связи металла с биосубстратом.

На практике основными характеристиками комплексона, позволяющими считать его перспективным, являются общий эффект декорпорации металла или излучателя, снижение их отравляющего действия и токсичность самого комплексона. Но эти три параметра складываются из перечисленных выше факторов.

6.1. КОНСТАНТЫ УСТОЙЧИВОСТИ КОМПЛЕКСОВ

Первым исследователем, указавшим на роль константы устойчивости комплексов в выведении токсичного металла из организма, был С. Кити. Еще в 1942 г. он опубликовал работу [560], в которой определил стехиометрическую константу диссоциации комплекса Pb-цитрат ($10^{-5,74}$) при физиологических ионной силе (0,16) и пределах pH (6,95—7,45), а также рассчитал термодинамическую константу ($10^{-6,5}$). Зная из работы Мак Лина и Гастингса (1935 г.) константу нестойкости комплекса Ca-цитрат, С. Кити показал, что в естественных условиях при нормальных концентрациях в крови обоих металлов будет связано цитратом в 20 раз больше свинца, чем кальция. Отсюда следовал вывод, что цитрат является естественным механизмом очистки организма от свинца. И хотя эти расчеты произведены для естественных физиологических условий, без введения в организм комплексообразующего вещества, С. Кити предвосхитил дальнейшую теоретическую основу комплексонотерапии, разрабатывавшуюся в пятидесятые годы [195, 528, 750].

Общая концентрация кальция в плазме крови составляет 2,5, а катионов Ca^{2+} — 1,3 ммоль/л, что значительно превышает суммарную концентрацию всех поливалентных металлов крови. Кроме того, ионы Ca^{2+} играют многогранную физиологическую роль, в том числе в поддержании кровяного давления и сердечной деятельности. Все это определяет исключительное значение кальция в тех процессах, которые разыгрываются после введения в организм мощных хелатирующих веществ.

А. Кач и И. Шинтельмайстер в 1951 г. рассчитали, что при концентрации $ЭДТА^{4-}$ в крови, равной уровню кальция, будет связано около 15 % находящегося в ней радиостронция. Но дело в том, что такую дозу ЭДТА ввести нельзя, так как животное гибнет уже при 50 %-ном снижении уровня ионов Ca^{2+}.

Кроме того, С. Кити принимает в расчет концентрацию только свободных катионов Ca^{2+} в плазме, т. е. 1,3 ммоль/л. Это правильно, когда речь идет о естественных условиях в организме. Но когда инъецируется мощный комплексон в натриевой форме, естественно следует исходить из общей концентрации кальция крови (2,5 ммоль/л), так как рыхло связанный биолигандный кальций легко доступен для комплексона. Если же инъецируется СаЭДТА или СаДТПА, логично учитывать и эту долю металла.

В расчетах [1], проведенных в 1952 г., мы исходили из следующих соображений: 1) максимальная концентрация ЭДТА$^{4-}$, которую можно создать в крови животного, не вызвав его гибели, далеко не достигает концентрации кальция в ней; 2) вследствие этого в крови и межтканевой жидкости могут образовываться, помимо кальциевых, комплексы ЭДТА лишь с теми металлами, которые обладают бóльшим сродством с комплексоном, т. е. кальций крови играет роль фона, только выше которого возможны реакции комплексообразования; 3) способность натриевой и кальциевой форм ЭДТА связывать излучатель в жидкостях организма должна быть одинаковой (как будет видно дальше, это не относится к излучателям, депонированным в костной ткани!).

Реакцию обмена кальция на токсический металл можно записать в следующем виде:

$$(\text{CaЭДТА})+\text{Pb}\rightleftarrows(\text{PbЭДТА})+\text{Ca}$$

с константой равновесия (вытеснения)

$$K_{\text{выт}}=\frac{(\text{Pb ЭДТА})\,(\text{Ca})}{(\text{CaЭДТА})\,\text{Pb}}=\frac{K_{\text{Pb ЭДТА}}}{K_{\text{CaЭДТА}}}=\frac{10^{17,9}}{10^{10,7}}=10^{7,2}.$$

Отсюда можно вычислить отношение хелатированного и свободного излучателя:

$$\frac{(\text{MeЭДТА})}{(\text{Me})}=K_{\text{выт}}\frac{(\text{CaЭДТА})}{(\text{Ca})},$$

или

$$\lg(\text{MeA})/(\text{Me})=\lg K_{\text{выт}}+\lg(\text{CaA})-\lg(\text{Ca}), \qquad (9)$$

где (CaA) — вводимая доза хелата кальция, мкмоль/кг массы животного; (Ca) — содержание ионов Ca^{2+} в плазме крови и межтканевой жидкости, мкмоль/кг массы животного.

Задаваясь значением логарифма отношения (CaA/(Ca) равным нулю, что соответствует эквимолярным концентрациям инъецированного хелата и Ca^{2+} в крови, получаем $\lg(\text{MeA})/(\text{Me})=\lg K_{\text{выт}}$ (табл. 17). Ранее нами (см. [22], с. 57) рассматривался только комплексон ЭДТА (примененный в двух концентрациях — эквимолярной кальцию крови и вдвое большей), так как к 1952 г. не было данных по другим веществам. Теперь представлены наиболее распространенные комплексоны, причем в расчеты взяты новые значения $K_{\text{к}}$.

В 1955 г. Шуберт [750], исходя из уравнения материального баланса, учитывающего и долю свободного лиганда, получил выражение

$$\frac{(\text{MeA})}{(\text{Me})}=\frac{K_{\text{MeA}}(A_0)}{K_{\text{CaA}}(\text{Ca})+1}, \qquad (10)$$

[1] См. ссылку на отчет за 1952 г. Д. И. Семенова «Механизм действия комплексонов на организм» в работе [195] и приведенную из этого отчета таблицу в работе [22, с. 57].

Таблица 17

Значение логарифмов отношения (MeA)/(Me) при внутривенной инъекции кальциевой формы комплексона в дозе, создающей эквимолярную кальцию крови концентрацию

Катион	Комплексон				Катион	Комплексон			
	ЭДТА	ДЭЭТА	ДТПА	ЦГДТА		ЭДТА	ДЭЭТА	ДТПА	ЦГДТА
Ba^{2+}	—2,84	—1,85	—1,97	—4,51	Zn^{2+}	5,74	5,30	7,54	6,17
Sr^{2+}	—1,97	—0,66	—1,07	—2,61	Pb^{2+}	7,18	5,03	8,05	7,18
Mg^{2+}	—1,91	—1,68	—1,41	—2,18	Y^{3+}	7,38	7,75	11,30	6,65
Mn^{2+}	3,11	3,76	4,85	4,28	Ni^{2+}	7,82	5,07	9,42	7,10
Fe^{2+}	3,57	4,3	5,65	5,70	Cu^{2+}	8,00	8,10	10,63	8,80
La^{3+}	4,76	6,21	8,75	3,76	Hg^{2+}	11,10	13,09	15,95	11,80
Ce^{3+}	5,24	6,90	9,58	4,26	$\lg \alpha_H$	2,79	3,53	4,21	5,02
Co^{2+}	5,56	5,27	8,40	6,42	$\lg K_{CaA}$	10,70	10,00	10,75	13,20
Cd^{2+}	5,66	6,20	8,25	6,73					

где A_0 — исходная концентрация лиганда; (Ca) — концентрация катионов Ca^{2+} в плазме крови, моль/л.

В 1959 г. Хеллер и Кач [528] заменили единицу коэффициентом распределения депротонированных форм комплексона α_H. Ввиду относительно высоких значений K_{CaA}(Ca), единицей, а также α_H можно пренебречь, и тогда оба уравнения идентичны нашему. Позже Кач [399] включил член K_{MeA}(Me) в знаменатель, позволяющий использовать уравнение для весомых количеств токсического металла:

$$E=\frac{(MeA)}{(Me)}=\frac{K_{MeA}(A_0)}{K_{CaA}(Ca)+K_{MeA}(Me)+\alpha_H}. \qquad (11)$$

Поскольку в последнее время в клиниках применяется также цинковый хелат ДТПА, можно было бы добавить в знаменатель слагаемое K_{ZnA}(Zn).

Следует заметить, что отношение MeA/Me широко используется в работах Кача и его сотрудников при исследовании влияния на депонирование излучателей в тканях от мощности и дозы разных комплексонов. В других работах, а также в наших сопоставление эффекта комплексонов проводится с $K_к$ или с $K_{выт}$, т. е. берется отношение K_{MeA}/K_{CaA}. Чтобы яснее представить связь между этими параметрами, рассмотрим конкретный пример.

Поскольку в уравнении (9) учитывается содержание Ca^{2+} и вводимая доза CaA в мкмолях на 1 кг массы тела, а в уравнениях (10) и (11) концентрации Ca^{2+} и CaA в молях на 1 л внеклеточной жидкости, приведем основные показатели внеклеточной жидкости, включая плазму крови (принимаем их идентичными у крысы и человека): объем — 250 мл/кг массы тела;

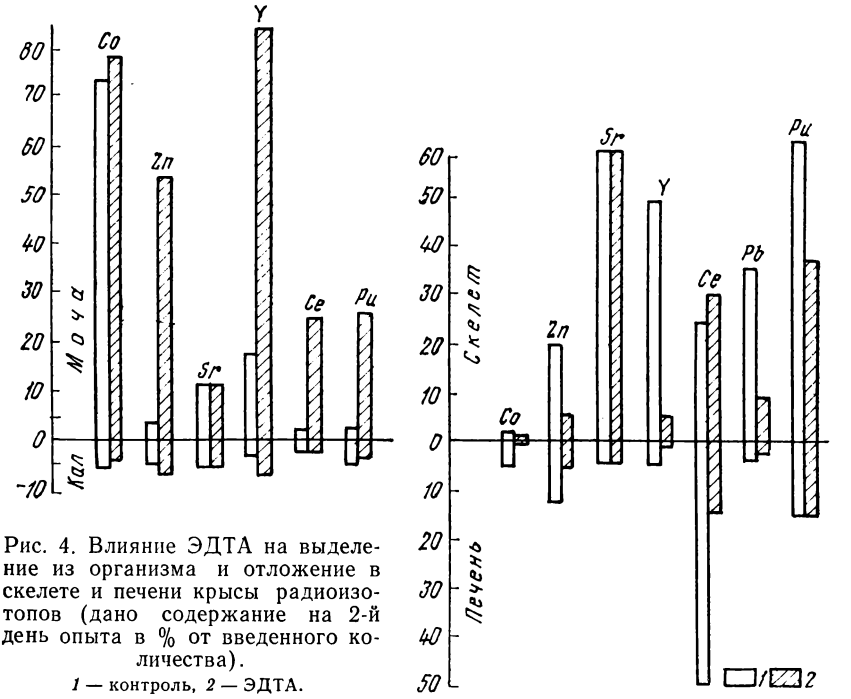


Рис. 4. Влияние ЭДТА на выделение из организма и отложение в скелете и печени крысы радиоизотопов (дано содержание на 2-й день опыта в % от введенного количества).
1 — контроль, *2* — ЭДТА.

концентрация, моль/л: Ca $10^{-2,6}$, Zn $10^{-4,5}$, Ca^{2+} $10^{-2,9}$, Zn^{2+} $10^{-5,5}$; содержание, мкмоль/кг массы тела: Ca 625, Zn 8, Ca^{2+} 325, Zn^{2+} 0,8.

Обычно в опытах на крысах инъецируют внутривенно 100—300 мкмоль СаА/кг. Бóльшая из этих доз близка к содержанию Ca^{2+} во внеклеточной жидкости из расчета на 1 кг массы тела, а отсюда, согласно уравнению (9), отношение (МеА)/(Ме) = $= K_{выт}$, т. е. при дозах около 300 мкмоль СаА/кг массы животного отношение МеА/Ме будет соответствовать значениям, приведенным в табл. 17. Идентичный результат получим с помощью уравнений (10) и (11). При вдвое большей дозе комплексона к значениям, приведенным в табл. 17, следует прибавить $\lg 2 = 0{,}3$, а при дозе в пять раз меньшей — убавить на $\lg 5 = 0{,}7$ и т. д.

Обычно применяемые в клинике разовые дозы Na_3СаДТПА 0,5—1 г на пациента массой 70 кг соответствуют 14—29 мкмоль/кг, т. е. они в 11—23 раза ниже дозы, эквивалентной концентрации Ca^{+} в жидкостях организма. Если при этом учесть, что они вводятся внутривенно очень медленно, то концентрация комплексона в крови будет еще ниже. Кроме того, поскольку комплексоны довольно быстро выбывают из кровяного русла, должно меняться во времени и отношение (МеА)/(Ме).

Обратимся к экспериментальным данным [206, 207, 243, 254]. На рис. 4 показано влияние раннего (через 2—3 мин после инкорпорации излучателей) применения ЭДТА на выведение из организма и отложение в тканях некоторых радионуклидов. Выведенное с мочой количество металла не всегда коррелирует с $K_{МеА}$ и $K_{выт}$, которое вычислено для дозы 100 мкмоль ЭДТА/кг, применявшейся в опытах:

Излучатель . . .	Y	Pb	Co	Zn
Выделено с мочой (опыт/контроль)	83/18	58/13	77/72	54/4
$\lg K_{МеА}$	18,1	17,9	16,3	16,4
$\lg МеА/Ме$	6,9	6,7	5,1	5,2
Излучатель . . .	Pu^{4+}		Ce	Sr
Выделено с мочой (опыт/контроль)	26/1,5		25/1,5	12/12
$\lg K_{МеА}$	16,7(26)		15,9	8,7
$\lg МеА/Ме$	5,5(14,9)		4,7	—2,5

Иттрий занимает первое место, затем идут пять элементов примерно с одинаковой прочностью хелатов МеЭДТА, но выделение их с мочой довольно сильно различается. Свинец сильно, а цинк слабо связан эритроцитами и белками плазмы. Церий, а в особенности плутоний, для которого нет корректных $K_{МеА}$, легко гидролизуемы; кроме того, их трудно отделить от химических примесей, чтобы считать «невесомыми». Поэтому доступность их для ЭДТА существенно снижена, а взаимодействие резко замедлено, что имеет большое значение в динамических условиях кровотока. Кобальт отличается от других элементов исключительно высоким начальным выделением с мочой (более 70 % в течение первых 48 ч). Это металл с ярко выраженной комплексообразующей способностью, широко используемый в химии комплексных соединений. В присутствии лигандов, например NH_3, двухвалентный кобальт легко переходит в трехвалентное состояние и образует прочные аммиакаты [60, 112]. Очевидно, этим и объясняются особенности его поведения, хотя точно не выяснено, в виде каких соединений кобальт выделяется из организма. Не известно также, все ли выводимое количество металла ЭДТА берет на себя. В опытах с готовыми хелатами в нашей лаборатории [127] было показано, что ^{54}Mn, ^{59}Fe, ^{65}Zn, ^{91}Y, закомплексованные ЭДТА, поступают в мочу в первые 6 ч только в хелатной форме. На выделение стронция, как и следовало ожидать, ЭДТА не оказал влияния. Раннее применение комплексона несколько усиливает депонирование ^{90}Sr и ^{144}Ce в костной ткани (см. рис. 4). Отложение остальных излучателей (а также ^{144}Ce в мягких тканях) в скелете и печени резко подавляется комплексоном (см. рис. 4). (Часто характеризуют эффективность воздействия кратностью повыше-

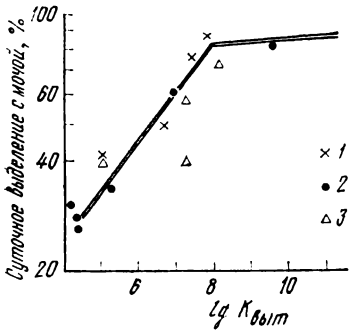


Рис. 5. Зависимость выведенного с мочой количества излучателя от константы вытеснения кальция $K_{выт}$.
1 — ^{91}Y, *2* — ^{144}Ce, *3* — ^{210}Pb.

ния естественного выделения из организма или снижения отложения излучателя в тканях, что допустимо при сопоставлении разных комплексонов на одном металле и удобно при сравнении экспериментов с отличающимися контрольными данными. В случае разных металлов следует пользоваться абсолютными показателями эффективности. Это хорошо демонстрируют приведенные выше данные. Так, ЭДТА выводит 83 % Y и лишь 25 % Ce, но поскольку естественное выделение первого составляет 18 %, а второго только 1,5 %, кратность повышения экскреции Ce будет почти в 4 раза больше, чем Y. Еще выраженнее пример с Co при его высоком естественном выделении.)

При сравнении разных веществ (табл. 18 и 19) обращает на себя внимание хорошее соответствие величины выделения излучателя с мочой константам вытеснения Ca^{2+} церием или иттрием (при использованной нами дозе комплексонов в 100 мкмоль/кг значения $K_{выт}$ на 0,5 порядка величин ниже приведенных в табл. 17). Менее четко, но заметна эта зависимость и на депонировании излучателей в органах. Следует подчеркнуть, что снижение отложения церия в скелете вызвали комплексоны, у которых логарифм $K_{выт}>6$, а именно ДЭЭТА и ДТПА. Здесь очень четко проявилась зависимость не от абсолютной $K_к$, которая у ЦГДТА выше ($10^{17,46}$), чем у ДЭЭТА ($10^{16,90}$), а от $K_{выт}$. Константы устойчивости хелатов УДА и АДА с церием и иттрием не известны. Судя по $K_к$ с другими катионами, они близки к НТА, одинаковы у них и $\alpha_н$, но их эффективность несколько выше. Особо удивляет их влияние на выделение ^{91}Y (табл. 19). Здесь УДА не уступает ЭДТА, а АДА превосходит ЦГДТА.

Для лечения отравлений УДА не может быть использован, так как при отсроченном применении он не ускоряет выделение ^{91}Y и ^{144}Ce, но в теоретическом плане интерес представляли бы такие параметры, как его $K_к$ с данными излучателями и скорость выбывания из организма. Это позволило бы решить вопрос о том, к чему необходимо стремиться: к ускорению или, наоборот, замедлению естественного для комплексонов выделения с мочой.

Эффективность ЦГДТА и в отношении иттрия значительно ниже, чем можно было ожидать, исходя из $K_к$, что обусловлено его особо высоким сродством с Ca^{2+} ($10^{13,2}$ против $10^{10,7}$ у ЭДТА)

Таблица 18

Влияние разных комплексонов на содержание $^{144}CeCl_3$ в органах и выделениях крыс, забитых через 24 ч, % от введенного излучателя [207, 254]

Комплексон	lg $K_{выт}$	Печень	Почки	Скелет	Мягкие ткани	Моча	Кал
Контроль	—	47	2,6	38	9,6	2,2	0,6
НТА	3,8	21	1,8	44	7	26	1,1
ЦГДТА	3,8	23	1	41	5,2	28	1,3
α-АДА	—	16	0,9	42	8	32	1,2
ЭДТА	4,7	18	0,9	39	8	33	1,4
УДА	—	17	0,6	44	3,2	35	1,4
ДЭЭТА	6,4	9	0,6	20	3,5	62	3,7
ДТПА	9,1	5	0,6	3,7	6,6	81	3

Таблица 19

Влияние комплексонов на содержание $^{91}YCl_3$ в органах и выделениях крыс, забитых через 24 ч, % от введенного излучателя [207]

Комплексон	lg $K_{выт}$	Печень	Почки	Скелет	Мягкие ткани	Моча	Кал
Контроль	—	8,7	6,8	43	28	12	2,5
НТА	4,5	0,9	0,4	35	20	41	2,7
ЦГДТА	6,2	4,8	3,3	23	17	49	2,7
α-АДА	—	3,2	1,2	27	11	56	2,3
ЭДТА	6,9	1,7	1,0	10	4	80	3,0
УДА	—	1,8	0,8	13	1,7	80	2,5

Таблица 20

Содержание ^{90}Y и ^{210}Pb в органах крысы через 24 ч после внутривенного введения и последующей внутрибрюшинной инъекции 30 мкмоль CoЭДТА, FeЭДТА или CaЭДТА, % от введенной радиоактивности [195]

Орган	Контроль	CoЭДТА	FeЭДТА	CaЭДТА
		Иттрий-90		
Печень	3,8	3,1	6,8	1,9
Почки	2,7	1,8	0,9	0,8
Скелет	58,8	45,2	24,8	22,4
		Свинец-210		
Печень	8,0	8,4	7,7	4,8
Почки	5,7	3,7	2,6	2,6
Скелет	39,2	32,0	23,2	19,6

и еще раз подчеркивает правильность и корректность сопоставления силы воздействия комплексонов именно с $K_{выт}$.

При сопоставлении данных табл. 18 и 19 можно заметить интересную органную специфику: депонирование церия в скелете снизили только ДЭЭТА и ДТПА, а иттрия — все испытанные комплексоны, хотя и в разной степени. В то же время биохимические исследования состояния излучателей в крови не выявляют существенных различий в характере их связи с биолигандами. Это — один из примеров того, как с помощью комплексонов можно выявить детали минерального обмена, незаметные при иных методах анализа [251].

В опытах с ^{210}Pb тоже получено хорошее соответствие между эффективностью комплексонов и $K_{выт}$ [254].

Приведенный материал показывает, что соответствие между эффектом и $K_{выт}$ четче проявляется при испытании разных комплексонов на одном металле, чем одного комплексона на разных металлах. Оно и понятно, если принять, что на эффективность комплексона влияет внутренняя среда организма (биолиганды, активные поверхности клеток, тканей, взаимодействующие с катионом металла), причем в неодинаковой степени в отношении разных металлов. Некоторые из них особо подчеркивают эту специфику: одни (Cu, Hg) — вследствие прочной фиксации тканями, другие (Co, Ni) — из-за крайне высокого естественного выделения.

Все же ряд металлов более или менее удовлетворительно укладывается в общую закономерность (рис. 5). При этом, согласно уравнениям (9) — (11), зависимость эффекта комплексонов от $K_{выт}$ должна быть степенной, т. е. прямой в билогарифмических координатах, что и наблюдается в пределах $\lg K_{выт}=4—8$. Дальнейший изгиб прямой при высоких $K_{выт}$ обусловлен неизбежным «насыщением» отношения (MeA)/(Me). Учитывая приведенные выше соображения, а также существенные отклонения зависимости от линейной, мы назвали ее *симбатной* [195].

В количественном аспекте следует отметить резкое несоответствие между высокими расчетными значениями отношения (MeA)/(Me) и относительно низкими величинами выделения излучателей с мочой (см. табл. 17 и 18, рис. 5). Кроме того, для повышения количества выведенного излучателя с 26 до 81 % (^{144}Ce под влиянием НТА и ДТПА) требуется увеличение $K_{выт}$ на пять порядков величин. Причиной этих несоответствий несомненно является все та же конкуренция биолигандов и тканей организма за катион металла. Сходный медленный рост эффективности наблюдается и при отсроченном применении комплексонов (см. рис. 9 и работу [786]). Насколько нам известно, впервые на такую несоразмерность обратил внимание Г. Е. Фрадкин [259].

Поскольку одним из «мешающих» факторов в крови явля-

ется образование гидроокисей, делались попытки его учета [528, 750, 753, 754]. К сожалению, отсутствие необходимых сведений в химической литературе, а также невыясненные вопросы химии гидроокисей (см. стр. 54—57) пока не позволяют включить эти формы в рассмотрение. Кроме того, расчеты таких систем (см. уравнение (7)) требуют применения вычислительной техники. По мере накопления нужных данных можно будет приблизиться к описанию системой уравнений (камерной моделью) различных физико-химических форм излучателя, представленных схематично на рис. 3, а также основных факторов, определяющих эффективность комплексонов. Такое описание должно привести в соответствие рассчитанную долю хелатированного в данных условиях металла с величиной его выведения в эксперименте.

Есть интересный класс полидентатных комплексообразующих соединений — фосфорорганические комплексоны, которые слабо связывают кальций ($K_{CaA}=10^2$), но их хелаты с Pb и Cu достаточно прочны (10^{16} и 10^{20}). Здесь, естественно, кальциевый фон не существен, а основную роль играет конкуренция с биолигандами.

В последнее время в экспериментах и клинике используется ZnДТПА, предложенный А. Качем [393, 399]. Этот хелат менее токсичен при длительном применении и, по утверждению автора, не уступает CaДТПА в предотвращении депонирования излучателей в органах [412], т. е. при раннем его применении. В связи с этим следует привести ранее установленные нами различия в эффективности разных хелатов ЭДТА (табл. 20), которые были известны Качу еще до их опубликования [195]. Как видно, чем прочнее инъецируемый вслед за ^{90}Y или ^{210}Pb хелат (CaЭДТА, FeЭДТА, CoЭДТА), тем меньше он выводит излучателя и предотвращает его депонирование в тканях, так как вытеснение Fe и Co токсическим металлом протекает труднее, чем кальция. Наши данные были подтверждены другими авторами на америции [774, 779], плутонии [852, 888]. При отсроченном применении, однако, ZnДТПА и CaДТПА не отличаются по эффективности [783, 852].

В заключение раздела о роли $K_к$ и $K_{выт}$ в эффективности комплексонов остановимся на хелатах иного типа. Выше рассматривались соединения с соотношением M : A = 1 : 1, которое свойственно синтетическим комплексонам. Но в организме биолиганды образуют простые и хелатные соединения самых различных типов: молекула белка способна связать 18—20 атомов металла, аминокислот может пойти одна или две молекулы, а бикарбоната — четыре и более на металл. Это следует учитывать, так как меняется выражение для константы устойчивости:

$$K_{M_nA}=\frac{(M_nA)}{(M)^n(A)},\quad K_{MA_n}=\frac{(MA_n)}{(M)(A)^n}.$$

Для примера сравним комплексы MA и MA_4. Допустим, что $K_{MA}=10^8$ и при определенных концентрациях ионов MA в 1000 раз больше, чем катионов M; например, при соотношении

$$\frac{(MA)}{(M)(A)}=\frac{10^{-2}}{10^{-5}\cdot 10^{-5}}=10^8.$$

Чтобы сохранилось это отношение у комплекса MA_4, константа его устойчивости должна равняться 10^{23}, так как

$$\frac{(MA_4)}{(M)(A)^4}=\frac{10^{-2}}{10^{-5}(10^{-5})^4}=10^{23}.$$

Мы говорим об этом потому, что имеются опубликованные работы, в которых данная «деталь» не учтена, а делаются далеко идущие выводы (см., например, [18, с. 72, 108]).

6.2. ДОЗА И МОМЕНТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСОНА

Эффект комплексона на поведение инкорпорированного металла определяется, при прочих равных условиях, вводимой дозой, т. е. создаваемой в крови концентрацией: чем она выше, тем выраженнее влияние комплексона. Зависимость в линейных координатах четче проявляется в области малых доз (рис. 6, *а*), а дальнейшее повышение их ведет к насыщению эффективности [206]. В полном логарифмическом масштабе эта зависимость линейна (рис. 6, *б*), как того требуют уравнения (9)—(11). Представленные данные получены нами в опытах с Na_3ЭДТА, максимально переносимая доза которого при внутривенной инъекции лежит около 100 мкмоль/кг. Зайдель [779] инъецировал CaДТПА и ZnДТПА внутрибрюшинно в дозах 10—1000 мкмоль/кг через 1,5 мин после внутривенного введения крысам цитрата ^{241}Am или ^{252}Cf и также наблюдал линейное снижение депонирования излучателей в печени, почках и скелете в полном логарифмическом масштабе. Вместе с тем Кач [413] приходит к выводу, что дозная зависимость нелинейна в логарифмических координатах. Этот вывод основан на экспериментах, в которых крысам инъецировали внутривенно смесь ^{144}Ce с ДТПА или ДЭЭТА. Однако, во-первых, данные по скелету в группе CeДЭЭТА идеально укладываются в степенную зависимость, а «изгиб» в остальных случаях дает только наименьшая доза комплексонов. И все же на основании полученных результатов Кач считает, что меньшая эффективность высоких доз обусловлена пораже-

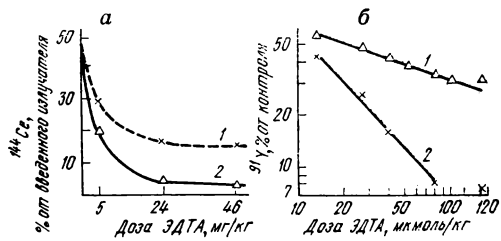


Рис. 6. Величина отложения ^{144}Ce в печени (*1*) и ^{91}Y в скелете (*2*) крысы в зависимости от дозы ЭДТА.

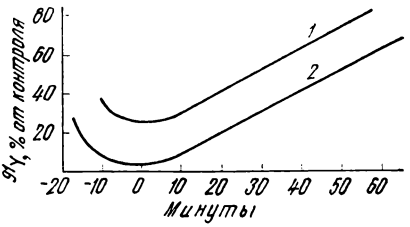


Рис. 7. Величина отложения ^{91}Y в печени (*1*) и скелете (*2*) крысы в зависимости от времени применения ЭДТА.

нием почек (здесь он ссылается на известные данные И. П. Трегубенко [232], показавшей, что даже низкие дозы ЭДТА снижают фильтрационную способность почек).

Не исключено, что в широком диапазоне доз мы получим *S*-образную кривую, обусловленную тем, что слишком низкие дозы комплексона дадут статистически недостоверное снижение депонирования излучателя в отдельных тканях (по-видимому, в этом случае лучше ориентироваться на интегральный показатель — величину выделения излучателя с мочой), а слишком высокие, действительно, будут вызывать поражение функций органов. Кроме того, как мы видели в разделе 4, скорость выделения самого комплексона меняется с дозой. Очевидно, диапазон доз, в котором сохраняется линейность степенной зависимости, и наклон прямых неодинаковы для разных комплексонов, металлов и органов, а также для разных моментов применения комплексона.

Чем ближе моменты введения комплексона и токсического металла, тем выраженнее воздействие (рис. 7). С увеличением промежутка времени как предварительного, так и последующего применения комплексона его эффективность снижается [206]. Зависимость эффекта от срока предварительного применения объясняется быстрым выбыванием комплексона из организма, вследствие чего к моменту инкорпорации металла остается лишь часть введенного комплексона в крови и межтканевой жидкости. Следовательно, в данном случае мы имеем дело с рассмотренным выше фактором дозы. Введение ЭДТА или сходного комплексона за 4—5 ч до инкорпорации металла практически не влияет на его поведение, так как за этот срок свыше 90 % комплексона покидает организм. Зависимость эффекта от момента последующего применения комплексона обусловлена выбыванием инкорпорированного металла из крови в ткани, где он становится малодоступным. Поскольку разные металлы выбывают из кровяного русла с неодинаковой скоростью и неодинаковы по физико-химическим формам, эффективность комплексона будет падать во времени с разным наклоном.

Снижение концентрации излучателя в крови происходит прежде всего за счет его разбавления в межтканевой жидкости [206] и быстрого захвата РЭС образовавшихся в плазме грубодисперсных частиц [445]. Накопление в тканях протекает медленнее — путем ионного обмена и процессов сорбции; важную роль в этом играет конкуренция между тканевыми структурами

Таблица 21

Содержание ^{91}Y в суточной моче крыс, получивших инъекцию комплексона через 2 мин и на 8-е сутки после излучателя, % от введенного [207, 243, 254]

Комплексон	Инъекция через		Кратность падения эффективности
	2 мин	7 дней	
ДТПА	93,3	2,92	32
ДЭЭТА	88,2	2,71	33
ПЭПАПА	82,3	2,01	41
УДА	80,4	0,64	125
ЭДТА	80,3	1,67	48
ЦГДТА	49,1	1,70	29

и биолигандными соединениями металла, образовавшимися в крови. Определенное значение имеет микросреда в данном локусе ткани (pH, повышенная концентрация некоторых биолигандов и пр.). Поэтому эффективность комплексонов должна падать медленнее, чем уровень излучателя в крови.

Существенно также физико-химическое состояние разных фракций излучателя и скорость их выбывания, т. е. изменение их соотношения.

Когда металл уже депонирован в тканях, доступность его значительно уменьшается. Это особенно заметно на таких веществах, как УДА, ДФОА, цитрат. В ранние сроки они не уступают наиболее мощным хелантам, а через несколько часов или суток практически не активны. У остальных комплексонов эффективность с отдалением начала применения снижается примерно одинаково (табл. 21).

Когда установится некоторое равновесное состояние, эффективность комплексона в течение определенного промежутка времени более или менее одинакова. Время наступления такого равновесия зависит от характера поведения излучателя в организме. От этого же зависит и степень эффективности, так как особые трудности возникают с мобилизацией металлов, депонированных в скелете, а также образующих нерастворимые соединения, накапливающиеся в лимфатических узлах, фагоцитах.

Меняется во времени и дозная зависимость. Чем раньше применяется комплексон, тем быстрее возрастает его эффект с дозой. Например, в опытах с ^{241}Am [776] 33-кратное увеличение дозы CaДТПА, инъецированного через 1,5 мин, 1,5 или 24 ч, давало более выраженное снижение депонирования излучателя в печени соответственно в 16, 12 и 5 раз. Применение CaДТПА через 64 дня не выявило зависимости от дозы. В аналогичных опытах с ^{252}Cf стократное изменение дозы CaДТПА, инъецированного через 1,5 мин, усиливало эффект в 11 раз; отсрочка хелатотерапии заметно сглаживала дозную зависимость [779]. Сходные результаты получены с ^{241}Am [591], ^{239}Pu [716], ^{147}Pm [71], ^{144}Ce [413], ^{143}Pr [108], ^{91}Y [906], ^{54}Mn [571]. Хорошо

выражена связь между дозой и эффектом у аминоалкилфосфоновых кислот в отношении уранилнитрата [18].

Общим является постепенное сглаживание дозной зависимости во времени. Поэтому многие исследователи считают целесообразным снизить применяемые в клинике дозировки СаЭДТА и СаДТПА.

С теоретической точки зрения может представлять интерес то обстоятельство, что эффективность серусодержащих комплексонов, например МЭИДА, более резко снижается с уменьшением их дозы, что показано на ^{210}Pb [398] и ^{106}Ru [781]. Наиболее слабо выражена эта зависимость у ^{115}Cd [641].

Изменение эффективности с отдалением моментов введения излучателя и комплексона показано на плутонии [36, 39, 132, 133, 888], америции и калифорнии [593, 779], иттрии [179, 180, 206, 229, 251], церии [44, 180, 206, 228, 230, 252, 413, 417], прометии [71], празеодиме [108], марганце [571]. На ряде металлов временна́я зависимость сказывается исключительно резко: кадмий [641], рутений [418, 781], стронций [399], кобальт [410], железо [507]. Их выделение заметно повышается только при очень раннем применении комплексонов.

6.3. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСОНА

В разделе 4 «Обмен комплексонов в организме» мы видели, что основная доля препарата, введенного парентерально, выделяется почками в течение первых 2—3 ч. Это свойство определяется малыми размерами молекулы, отсутствием взаимодействия, связи с клетками и тканями организма. Для токсиколога очень ценна возможность быстрого удаления токсического металла. Вместе с тем имеется ряд ситуаций, когда необходима длительная, достаточно высокая концентрация терапевтического вещества в крови, например постепенное всасывание радионуклида из легочной или мышечной ткани (зараженной раны).

Такого уровня можно добиться созданием медленно рассасывающегося депо комплексона в подкожной клетчатке, в легких, протрагированием введения (длительная, многочасовая внутривенная инфузия слабоконцентрированного раствора комплексона) или фракционированием (дробные порции от дневной дозы). Предельным случаем будет ежедневное применение инъекций (однократных или дробных) или длительных инфузий.

При этом возникает несколько вопросов. Во-первых, очень медленная инфузия создает слишком низкую концентрацию лиганда в крови, а, как следует из раздела «Доза комплексона», эффект резко снижается в области малых доз. Во-вторых, какова токсичность комплексона, длительно присутствующего в жидкостях организма? В-третьих, что предпочтительнее: протрагирование или фракционирование дозы в отношении как мобилизации излучателя, так и токсичности лиганда? В-четвертых,

существенна ли добавка к эффекту от повторных инъекций или циклов инъекций в последующие дни? В-пятых, значима ли длительность интервалов между инъекциями?

При длительной инфузии 1073 мкмоль СаЭДТА/кг [302] его концентрация в плазме крови держится в течение шести часов в пределах 180—400 мкмоль/л и лишь затем снижается; после инъекции она падает к четвертому часу с 600—1000 до 15—60 мкмоль/л.

Ранняя длительная инфузия комплексона при мышечном депо плутония в большей мере снижает депонирование излучателя во внутренних органах, чем кратковременная внутривенная инъекция [886]. При этом существенно физико-химическое состояние металла: в опытах с цитратом плутония различия статистически достоверны по скелету и печени, а с азотнокислым плутонием — только по скелету; кроме того, лишь в первом случае имелась зависимость эффекта от дозы ДТПА.

Та же картина наблюдается с ^{144}Ce — инфузия эффективнее выводит излучатель из скелета [346].

Противоположные данные получены с хлоридом ^{88}Y [346]. Здесь инфузия оказалась менее действенной в отношении депо излучателя и его накопления в печени. Автор считает, что для мобилизации иттрия важнее высокая, хотя и кратковременная концентрация комплексона.

Другой вариант — фракционирование дозы. Внутрибрюшинные инъекции по 56 мкмоль СаДТПА/кг через каждые 48 ч (начиная через один час после внесения невесомых количеств $^{144}CeCl_3$ в кожно-мышечный разрез лапы крысы) в меньшей степени усиливали выделение излучателя с мочой, чем $^1/_4$ от этой дозы, но инъецируемая дважды в сутки [842].

Теперь рассмотрим случаи, когда излучатель не локализуется в депо, а распределен по всему организму. При отравлении свинцом вдвое больший эффект получен при шестичасовой инфузии по сравнению с одночасовой, несмотря на то, что в последнем случае концентрация ЭДТА была выше [580]. В пользу медленной внутривенной инфузии или повторных частых инъекций небольших доз говорят также данные Тейсингера [856, 857]. Инъекции ДТПА с интервалом в два-три дня лучше выводили ^{144}Ce из печени крыс, чем ежедневные [418]. С плутонием в одном случае наблюдали одинаковый эффект от пятикратных и однократных ежедневных инъекций [852], в другом — более эффективнее были разовые инъекции, создававшие временно более высокие концентрации комплексона в жидкостях организма [839].

Таким образом, вопрос о преимуществе той или иной схемы лечения пока остается открытым, хотя совершенно ясна выгода перерывов в лечении, на что обращают внимание А. Кач [418], Л. Плотникова и Г. Байсоголов [163], а также все авторы, применявшие комплексонотерапию при свинцовых отравлениях.

6.4. СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСОНА

Максимально эффективен тот путь введения комплексона, который позволяет создать наиболее высокие его концентрации в основных тканях фиксации радионуклида в данном конкретном случае. Поскольку иминополикарбоновые кислоты плохо всасываются из кишечника, пероральное применение ЭДТА, ДТПА дает относительно слабый эффект. Введение же повышенных количеств препарата в желудок небезразлично с точки зрения побочных эффектов. Хорошая всасываемость пеницилламина позволяет использовать его в удобной форме.

Исходя из соображений создания высоких концентраций комплексона в наиболее ответственном участке, мы испытали ингаляцию ЭДТА после затравки животных аэрозолями иттрия и церия [151, 203, 206, 385].

Этот способ затем был широко использован в исследованиях [39, 132—134, 167, 310, 635, 636, 811], а также в клинике [663]. Считается [402, 583], что ингаляция аэрозолей ДТПА — наиболее удобный способ введения в организм комплексона, особенно в амбулаторных условиях. При этом важно, чтобы размер частиц аэрозоля ДТПА был достаточно малым (только тогда препарат достигнет альвеол).

В том же смысле наиболее эффективна инъекция комплексона непосредственно в мышечное депо радиоактивности [620, 635, 636, 638, 661, 811, 851, 888].

6.5. СТРУКТУРА, ФОРМА КОМПЛЕКСОНА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ МЕТАЛЛА

Из химии комплексных соединений известно, что с увеличением числа иминодиуксусных групп в молекуле комплексона или, другими словами, его дентатности возрастает $K_к$ образуемых им хелатов. На разных группах металлов это сказывается неодинаково [66]. Интересно, что у щелочноземельных элементов и свинца (к. ч. 6) прочность хелатов быстро возрастает, пока дентатность лиганда не сравняется с к. ч. металла, далее до 10-лигандного ТТГА она остается примерно на одном уровне, а затем падает. У переходных цинка, кадмия (к. ч. 4), редкоземельных элементов (к. ч. 6—8) плато отсутствует.

Согласуются с этим и биологические данные. В опытах на крысах с ^{144}Ce показано [418], что эффективность предотвращения депонирования излучателя в тканях комплексонами сначала возрастает с увеличением дентатности, а затем снижается: ЭДТА (6-дентатный) $<$ ДЭЭТА (7) $<$ ДТПА (8) $\geqslant$ ТТГА (10) $>$ $>$ ТПГА (12).

Сходную картину мы наблюдали в опытах с производными окситрифенилметанового ряда, имеющими от одной до четырех

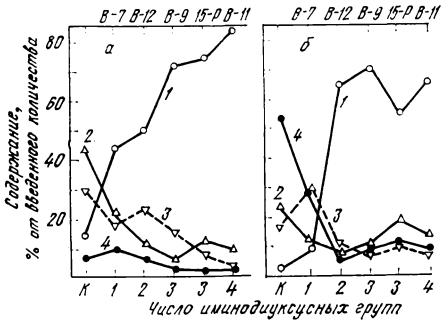


Рис. 8. Зависимость величины выведения с мочой и предотвращения депонирования в тканях ^{91}Y (*а*) и ^{144}Ce (*б*) от числа иминодиуксусных группировок в молекуле испытанных комплексонов.

1 — моча, *2* — скелет, *3* — мягкие ткани, *4* — печень, К — контроль.

иминодиацетатных группировок, т. е. являющимися 3—12-дентатными. Два из них (В-9 и 15-Р) имеют по три донорные группы, но молекула последнего содержит дополнительно три метокси-группы. Эти вещества инъецировали крысам внутривенно через 2—3 мин после внутривенного введения ^{91}Y или ^{144}Ce (рис. 8). Результаты работы [56] показывают, что описанная выше закономерность сохраняется; особенно четко она видна из кривой выделения излучателей с мочой. Вместе с тем следует обратить внимание на различия между иттрием и церием.

Соотношение между к. ч. металла и дентатностью лиганда должно влиять не только на величину константы равновесия, но и на прочность хелата при различных воздействиях. Так, в сложной системе, например в организме, координирующие места катиона металла, оставшиеся свободными, могут быть заняты конкурирующими анионами, а донорные группы лиганда — другими катионами. Здесь возможно образование так называемых тройных хелатов (разнолигандных, многоядерных), гидроксокомплексов, что усилит или, наоборот, ослабит устойчивость комплекса [539, 658].

Различия в строении молекулы могут определять характер обмена комплексона в организме, что, со своей стороны, сказывается на его эффективности.

Например, ПА, в отличие от ЭДТА и ДТПА, хорошо всасывается из кишечника, цитрат и ДФОА быстро разрушаются в организме, ЭДОФГ в значительной степени выделяется с калом, сложные эфиры, лактоны лучше проникают сквозь клеточную мембрану. Неодинакова ранняя и отсроченная эффективность комплексонов разного строения (например, ЭДТА и УДА).

Выше мы рассматривали влияние готовых хелатов CaЭДТА, FeЭДТА, CoЭДТА, ZnЭДТА на обмен излучателей в организме. На эффективность комплексона сильно влияет также физико-химическое состояние металла или излучателя, в котором они инкорпорируются или в которое переходят в крови и тканях [195, 206, 288, 395, 399, 809]. Этот вопрос мы рассмотрим подробнее.

6.6. ДОСТУПНОСТЬ МЕТАЛЛА ДЛЯ КОМПЛЕКСОНА

Полученные нами данные по отсроченной эффективности разных комплексонов в выведении из организма иттрия, церия, свинца [243, 254], сопоставленные с константами вытеснения кальция $K_{выт}$, хорошо укладываются в логарифмическую зависимость [786]. Наличие элементарной математической функции (рис. 9) позволяет количественно подойти к решению вопросов минерального обмена и практической хелатотерапии.

Прежде всего удовлетворительное соответствие большинства экспериментальных точек общей закономерности говорит об отсутствии выраженной специфичности трех испытанных комплексонов (ЭДТА, ДТПА, ЦГДТА) в отношении изученных металлов. Единственная особенность — заметно более высокое выделение с мочой ^{144}Ce под воздействием ДТПА. Это объясняется значительным содержанием излучателя в печени, откуда ДТПА ($\lg K_к = 20{,}33$) выводит его намного легче, чем ЦГДТА ($\lg K_к = 17{,}46$) и ЭДТА ($\lg K_к = 15{,}94$). В более поздние сроки, когда содержание церия в печени уменьшается, менее выражено и избыточное его выведение ДТПА (см. рис. 9, экспериментальные точки Се-1, относящиеся соответственно к верхней и средней прямым).

Второй вывод, который можно сделать из данной зависимости, касается оценки ожидаемой эффективности от более или от менее мощных препаратов. Судя по рис. 9, комплексоны с $\lg K_{выт}$ ниже пяти не должны повышать выделение излучателей при отсроченной терапии. Может быть, в этом причина неэффективности УДА, который при раннем применении не уступал другим комплексонам.

В-третьих, экстраполяция к более высоким $K_{выт}$ позволяет оценить эффект, которого можно добиться более мощными, чем существующие, комплексонами. Было бы интересно проверить в аналогичных опытах эффективность веществ, имеющих слабое сродство с Ca^{2+} (например, фосфорорганические комплексоны), что позволило бы более объективно оценить роль абсолютной и относительной констант равновесия.

В-четвертых, изменение наклона зависимости при повторных инъекциях комплексонов (прямые *II* и *III* на рис. 9) свидетельствует о том, что во времени уменьшается доступная фракция излучателя, а

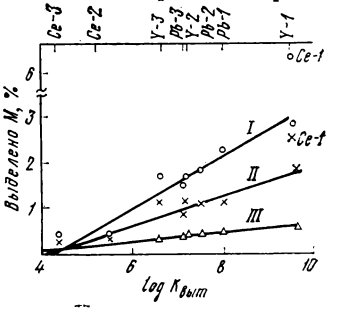


Рис. 9. Зависимость между $K_м/KCa$ и величиной выделения ^{91}Y, ^{144}Ce и ^{210}Pb с мочой крыс под влиянием ДТПА (*1*), ЭДТА (*2*) или ЦГДТА (*3*), инъецированных на 8-й (I), 13-й (II) и 38-й (III) дни опыта.

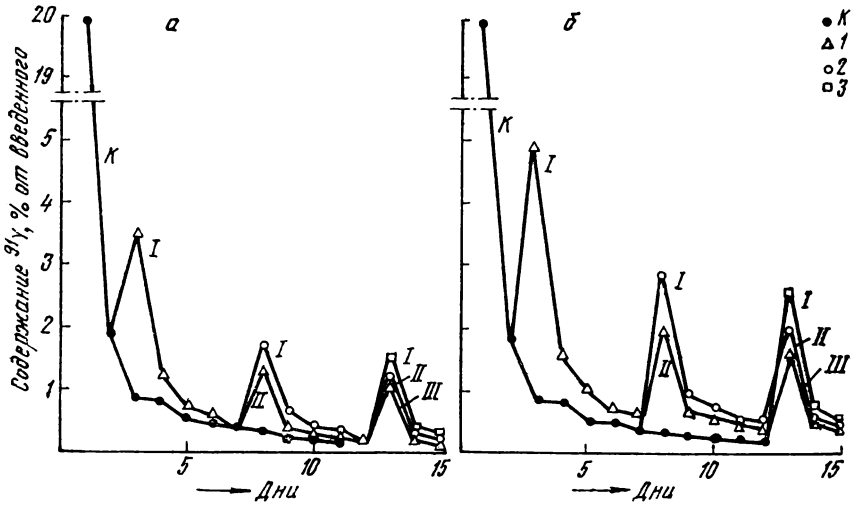


Рис. 10. Содержание ^{91}Y в суточных порциях мочи крыс контрольных (К) и получивших инъекцию ЭДТА (*а*) и ДТПА (*б*):
1 — инъекции на 3, 8 и 13-й дни (I, II, III); *2* — на 8 и 13-й дни (I, II); *3* — на 13-й день (I).

его физико-химическое состояние становится менее «чувствительным» к различиям в прочности хелатов. Подобное, как было описано выше, наблюдается и при первичных инъекциях с отдалением их применения. Мы предложили понятия «гистологической» и «физико-химической» доступности металла для комплексона [251, 254]. Различия в гистологической доступности обусловлены неоднородной микролокализацией металла в тканях, начиная с плазмы крови и кончая внутриклеточным расположением излучателя или «замуровыванием» его новообразованной костной структурой, «осумковыванием» соединительной тканью.

Физико-химическая доступность определяется состоянием вводимого металла в организме (весовая доза, тип соединения, ионное, гидроокисное, комплексное состояние).

Дополнительную информацию дает сопоставление первичной и повторной инъекций комплексона, произведенных разным крысам в один и тот же срок [214, 248]. У контрольных животных интенсивность выделения излучателя быстро падает и затем держится примерно на одинаковом, низком уровне. Инъекция комплексона на 3-й день вызывает заметный скачок (*I*) выделения ^{91}Y (рис. 10). Повторная инъекция комплексона на 8-й день той же группе крыс вызывает меньший подъем (*II*), чем первичная инъекция (*I*) в этот же день другой группе крыс, особенно у животных, получавших ДТПА. Та же закономерность повторяется и на 13-й день: наибольший скачок дает первая инъекция комп-

Таблица 22

Статистическая значимость P различий эффективности инъекций ЭДТА или ДТПА в выведении ^{91}Y с мочой у крыс

День инъекций	Порядковый номер инъекции	ЭДТА		ДТПА	
		Сравниваемые величины	P	Сравниваемые величины	P
8-й	I-II	1,69—1,33	0,012	2,84—1,89	<0,0002
13-й	I-II	1,39—1,23	0,03	2,58—1,98	0,0009
13-й	I-III	1,39—1,10	0,001	2,58—1,59	<0,0002
13-й	II-III	1,23—1,10	0,05	1,98—1,59	0,006

лексона новой группе крыс, меньший — повторная инъекция животным, уже получившим комплексон на 8-й день, и наименьший — третья инъекция крысам, уже дважды получившим комплексон на 3-й и 8-й дни опыта. Все различия в величинах выделения радиоиттрия под влиянием ЭДТА, а тем более ДТПА, статистически значимы (табл. 22).

Первая инъекция, произведенная на 3, 8 и 13-й день (кривая *I*), дает представление о чисто временно́м падении эффективности комплексона. Оно менее выражено (особенно в группе ДТПА), чем падение естественного выделения металла в контрольной группе. Вследствие этого возрастает кратность усиления выделения излучателя с мочой в указанные сроки: в группе ЭДТА отношение с контролем составляет 4,2; 5,6 и 7,0, а в группе ДТПА — 5,9; 9,8 и 13,0. Эти данные свидетельствуют также о том, что во времени возрастает преимущество более мощного комплексона. Если сопоставить последовательные инъекции (первую — на 3-й день, повторную — на 8-й и третью — на 13-й), то возрастание кратности будет менее заметным (4,2, 4,4 и 5,6 у ЭДТА; 5,9, 6,3 и 8,1 у ДТПА), сглаживается и преимущество ДТПА. Очевидно, каждая предыдущая инъекция комплексона истощает запас доступного излучателя, причем успешнее это делает более мощный ДТПА. Такой вариант сопоставления напоминает предыдущий опыт (см. рис. 9), где последовательные инъекции комплексонов вели к еще более заметному сглаживанию различий между ними. Количественное сравнение обоих опытов нецелесообразно из-за различий методики (разные дозы комплексонов и дни инъекций).

Если от величин суточного выделения ^{91}Y вслед за каждой инъекцией комплексона (вершины всех шести пиков на рис. 10) взять логарифмы и нанести против содержания излучателя в организме к моменту каждой из инъекций, то они лягут на одну кривую экспоненциального типа. Однако кривая выпрямляется, если еще раз прологарифмировать ординаты (рис. 11). Это можно прокомментировать следующим образом. Если бы каждая

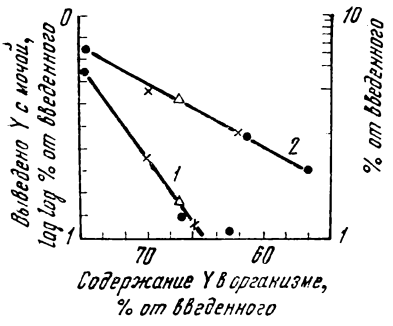


Рис. 11. Содержание ^{91}Y в суточных порциях мочи крыс, получивших инъекции ЭДТА (*1*) или ДТПА (*2*) на 3, 8 и 13-й дни (черные кружки), на 8 и 13-й дни (крестики) или только на 13-й день (треугольник).

инъекция комплексона выводила всегда определенную долю от находящегося в организме к данному моменту металла, то мы получили бы прямую в линейной системе координат только за счет того, что по оси абсцисс отложили изменение содержания металла в организме. Однако экспериментальные точки как бы отстают в своем падении от такой прямой; другими словами, комплексоны выводят каждый раз несколько больше металла. Создается впечатление, что в организме имеется несколько разновидностей иттрия, в неодинаковой степени доступных для комплексона. После того как он выведет «положенную» ему долю, доступное депо частично пополняется из других тканей или фракций иттрия, что и дает наблюдаемое отставание в падении эффективности комплексона. Если бы из недоступного металла перекачивалась всегда одна и та же доля (т. е. между фракциями существовало бы динамическое равновесие экспоненциального характера), то достаточно один раз логарифмировать ординаты для выпрямления экспоненциальной кривой. Поскольку в нашем случае для этого необходимо взять логарифм от логарифма, можно предполагать трехкамерную систему. Представление о характере изменения эффективности СаДТПА в длительном эксперименте [251] дает рис. 12, из которого также видно, что на молодых животных эффект комплексона выше; здесь же для сравнения приведено влияние инъекции СаЭДТА на 128-е сутки (точка *4*).

Полученная кривая (см. рис. 12) удовлетворительно описывается трехэкспоненциальным уравнением

$$A(t)=\int_0^t k_1(t)\,dt=A_1e^{-a_1t}+A_2e^{-a_2t}+A_3e^{-a_3t}.$$

Это означает, что состояние ^{91}Y и его доступность для комплексона могут быть представлены трехкамерной моделью мамиллярного или цепочечного типа (рис. 13). Доступной для комплексона является гистологическая и физико-химическая фракция металла, обозначенная камерой X_1. Она находится в динамическом равновесии с остальными камерами, причем объем каждой из них и его изменение во времени определяются величинами коммуникационных констант k_{ij}. Выведение комп-

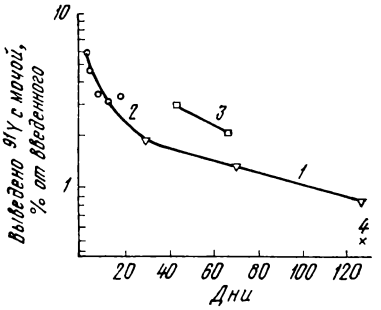


Рис. 12. Изменение во времени эффективности ДТПА в выведении ^{91}Y с мочой 7—8-месячных (*1* и *2*) и 5-месячных (*3*) крыс по данным [250, 251].

лексоном некоторого количества излучателя из X_1 повлечет за собой ответную реакцию всей системы для восстановления нарушенного динамического равновесия. В результате из X_2 часть доступной для естественных механизмов мобилизации доли радионуклида переходит в X_1. Для комплексона камера X_2 недоступна в смысле выведения из нее металла, т. е. воздействия на стрелку κ_{21}, однако он может изменить физико-химическое состояние его, например пептизировать коллоидные частицы [195], ослабить его связь с биолигандом путем временного образования смешанного хелата. Это, кстати, может лежать в основе механизма последействия комплексона; такое последействие особенно проявляется на гидролизующихся металлах типа церия. Поэтому камеру X_2 целесообразно рассматривать как малодоступную для комплексона. Металл камеры X_3 недоступен для комплексона и подвержен лишь естественным процессам мобилизации, причем в разной степени, вплоть до ничтожно малой.

Размеры камер (содержание излучателя в каждой из них, X_i) и постоянные скоростей переноса излучателя из i-й камеры в j-ю (k_{ij}) могут быть найдены решением системы линейных дифференциальных уравнений:

для мамиллярной модели

$$dX_1/dt = k_{21}X_2 + k_{31}X_3 - (k_1 + k_{12} + k_{13})X_1,$$
$$dX_2/dt = k_{12}X_1 - k_{21}X_2,$$
$$dX_3/dt = k_{13}X_1 - k_{31}X_3;$$

для цепочечной модели

$$dX_1/dt = k_{21}X_2 - (k_1 + k_{12})X_1,$$
$$dX_2/dt = k_{12}X_1 + k_{32}X_3 - (k_{21} + k_{23})X_2,$$
$$dX_3/dt = k_{23}X_2 - k_{32}X_3$$

при начальных условиях $X_1(0) = 1$, $X_2(0) = X_3(0) = 0$, исходя из эксперименталь-

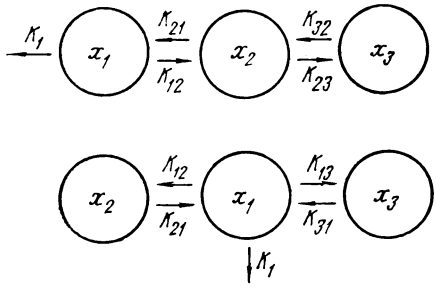


Рис. 13. Модель взаимоотношений металла и комплексона в организме (цепочечная и мамиллярная).

ной кривой выделения излучателя из организма в норме и под воздействием комплексона.

Опыт, характеризующий влияние комплексонов, инъецируемых ежедневно, проводили на крысах, которым внутривенно был введен ^{91}Y без носителя, а затем ежедневно инъецировали внутрибрюшинно по 0,22 ммоль/кг СаЭДТА или СаДТПА, начиная с 3—14-го дня опыта и вплоть до 62-го дня [250]. Кривые кумулятивного выделения ^{91}Y с мочой и калом лежат в течение всего опыта на разных уровнях: выше всех — у крысы, получавшей ДТПА с 3-го дня (всего выведено 48,7 % с мочой и 16,9 % с калом), ниже последовательно — у крыс, получавших ЭДТА с 3, 5, 8-го дня (выведено соответственно с мочой 46,9, 44,9, 42,7 %, с калом 13,7 16,7, 15,8 %). Интересно, что ДТПА, примененный с 14-го дня, постепенно «наверстывал» отставание, и его кумулятивная кривая пересекла кривые ЭДТА (с мочой 46,8 %, с калом 15,0 %). В целом подопытными животными выделено с мочой в 2,25—2,5 раза больше ^{91}Y, чем в контроле (19,0 %), в печени его было в 2—7 раз меньше, а в скелете — в 1,5—2 раза.

Здесь важно подчеркнуть два обстоятельства: все дни у подопытных животных выделение ^{91}Y было повышенным, а различия между ДТПА и ЭДТА сохранились, хотя несколько и сократились. Это сокращение может быть объяснено, как мы уже отмечали, ускоренным обеднением доступной камеры X_1 под влиянием более мощного комплексона на фоне медленного ее пополнения излучателем из мало- и недоступной для ЭДТА и ДТПА камер X_2 и X_3. Отсюда возникает вопрос о подборе оптимальных перерывов между инъекциями для максимального проявления эффективности комплексона, другими словами, камера X_1 должна быть по возможности максимально заполнена. Существуют разные схемы хелатотерапии: 1—3-дневные перерывы после каждой инъекции или инфузии комплексона, 3—7-дневные курсы с перерывами и т. д. Требует экспериментальной проверки скорость пополнения камеры X_1 для разных металлов в разные периоды хелатотерапии. Не исключено, что перерывы следовало бы постепенно увеличивать. Конечно, этот вопрос неразрывно связан с дозировками комплексона, от которых в первую очередь зависит скорость опорожнения камеры X_1. Учитывая сглаживание во времени дозной зависимости, следует подумать и об изменении дозировок в процессе хелатотерапии.

Камерная модель для различных элементов может иметь свои особенности. Тейсингер [223] предлагает различать по скорости выделения четыре состояния Pb: 1) легко обменивающийся (печень, почки), 2) среднеобменивающийся (мышцы, кожа), 3) труднообменивающийся (скелет) и 4) не обменивающийся (волосы). Он нашел, что СаДТПА выводит 8,3 % от активного депо свинца в организме и это значение не меняется в течение двухмесячной затравки кроликов свинцом.

Если ДТПА повышает выделение ^{91}Y только с мочой, то ^{144}Ce — в большей мере с калом при отсроченном применении. Такая особенность тоже должна быть учтена. В работе, посвященной действию СаДТПА на депонированный в тканях ^{144}Ce [382], А. Кач указывает, что доступная доля металла мобилизуется уже первыми дозами ДТПА, и продолжение хелатотерапии бессмысленно. Отсюда можно сделать неправильный вывод о том, что у церия отсутствует пополнение доступной камеры. Действительно, эффективность ДТПА не очень высока в отдаленные сроки, но все же, по нашим данным [251], доза в 0,1 ммоль на 63-й день опыта повышает выделение ^{144}Ce с 0,007 до 1,16 % от инкорпорированного; даже на 253-й и 526-й день опыта ДТПА усиливает выделение излучателя в 60—80 раз.

Мы рассмотрели изменение доступности излучателя в зависимости от момента применения комплексона и повторности инъекций. Многие другие факторы также оказывают заметное влияние.

Как правило, выше доступность излучателя, депонированного в мягких тканях, чем в костях. Но здесь большое значение имеет физико-химическое состояние металла, а также путь введения комплексона. Например, труднорастворимые соединения в мышечном или подкожном депо слабо доступны для комплексона, особенно если он не инъецирован непосредственно в очаг заражения. Зависимость эффекта комплексона от дозы и момента применения также более выражена для мягких тканей по сравнению с костной. Но в разных частях скелета доступность излучателя неодинакова. При отсроченном многократном применении Na_4ЭДТА [206] ^{144}Ce лучше мобилизуется из метафиза (остается 75% от контроля), чем из эпифиза бедренной кости крысы (92 %), а в диафизе содержание излучателя даже несколько возрастает (с 0,19 до 0,22 % от инкорпорированной дозы ^{144}Ce). Эти наши данные, хотя и получены на большом материале, не очень показательны из-за низкой эффективности ЭДТА. Поэтому обратимся к данным других авторов. Установлено [689], что ДТПА незначительно выводит ^{241}Am из эпифиза, но снижает его концентрацию в мета- и диафизе до 70 % от контроля на 7-е сутки и до 28 % — на 56-е. В работе [784] приведены материалы по эффективности СаДТПА и ZnДТПА в мобилизации этого излучателя из разных костей и их участков. Естественно, нельзя ожидать корреляции между концентрацией Am и воздействием комплексона, так как концентрация в костной ткани отражает не столько аффинитет элемента к ней, сколько условия кровоснабжения и отношение активной поверхности к ее общему объему. По способности ДТПА, инъецированного через 1,5 ч после Am, удалять излучатель кости можно расположить в следующем порядке: нижняя челюсть > дистальные эпи- и метафиз > ребра и теменная кость > проксимальные эпи- и метафиз > диафиз. Авторы отме-

Таблица 23

Влияние ЭДТА на отложение в органах крысы невесомых и весомых количеств иттрия, % от введенного (по [195])

Органы	Невесомые количества		Весомые количества	
	Контроль	ЭДТА	Контроль	ЭДТА
Печень	5,63	2,85	60,85	44,70
Селезенка	0,30	0,22	5,83	4,33
Почки	4,25	0,87	1,15	0,84
Скелет	40,80	9,53	11,80	9,60
Мягкие ткани	28,50	11,84	13,20	15,40
Итого	79,50	25,30	92,80	74,90

чают, что более резкое снижение концентрации излучателя в губчатых костях имеет важное значение, так как ^{241}Am индуцирует патологические изменения и развитие остеосарком именно в спонгиозе. Установлено [544], что ^{239}Pu десорбируется ДТПА с костных поверхностей неравномерно: обычно затронута лишь одна из поверхностей трабекул эпифиза, хотя в общем его доступность для ДТПА в отдельных частях бедренной кости примерно одинакова [633].

Значение физико-химического состояния металла в его доступности для комплексона показано нами в работе [195], в которой инъецировали внутривенно одной группе крыс $^{91}YCl_3$ без носителя и через 10 мин 8 мг ЭДТА, а другой — $^{91}YCl_3$ с примесью 0,5 мг стабильного изотопа иттрия и тут же (через 1 мин) 8 мг ЭДТА. В первом случае комплексон повысил выделение излучателя из организма с 20 до 75 %, а во втором, несмотря на более раннее применение, с 7 до 25 % (табл. 23), хотя по молярности его в четыре раза больше, чем 0,5 мг инъецированного иттрия. Кроме того, при предварительном смешивании в шприце этих же количеств ЭДТА и иттрия 92 % излучателя выводится из организма в течение первых суток, а характер распределения по органам оставшейся доли идентичен таковому невесомых количеств [195].

Причину меньшей эффективности ЭДТА в отношении весомых количеств иттрия надо искать в образовании грубодисперсных частиц его в крови. Опыт в пробирке показывает, что для растворения коллоидных частиц требуется значительное время и большой избыток комплексона; действие последнего сводится прежде всего к постепенному раздроблению частиц гидроокиси, а затем к комплексованию с катионами металла. Образование грубодисперсных частиц при повышении весомости инъецируемого металла и обусловленное этим отложение его в органах РЭС было установлено в нашей лаборатории в целом ряде опытов [102, 103]. Эти данные были подтверждены на ^{91}Y [296,

449], ^{144}Ce [296, 796, 840] и ^{147}Pm с Ce в качестве носителя [503]. Иные результаты получены на ^{147}Pm в опытах, где были приняты меры против образования коллоидных частиц [809]. В этом случае эффективность СаДТПА была одинаковой при весомостях $3 \cdot 10^{-13}$—$3 \cdot 10^{-9}$ моль на крысу и лишь при дозе $5 \cdot 10^{-6}$ моль она резко упала. Однако выводы следует делать осторожно, так как прометий, встречающийся в природе лишь как продукт самопроизвольного распада урана в рудах, не имеет стабильного изотопа, поэтому с увеличением его весовой дозы на четыре порядка величин соответственно растет и доза излучения на крысу; последняя группа животных получила в качестве носителя неизотопный самарий. Наконец, как показали исследования [862], важна не только химическая форма, но и физическое состояние металла. Так, ДТПА относительно хорошо выводит из легочной ткани CeO_2, приготовленный осаждением, слабее влияет на CeO_2, приготовленный кальцинацией при 400 °С, и совершенно не мобилизует PuO_2, приготовленный последним способом. Цитрат плутония в дозах 10^{-9}—10^{-4} г по металлу ведет себя в организме примерно одинаково; не изменяется и эффективность ЭДТА [907]. Трансурановые элементы не очень подходящая модель для изучения эффекта весовой дозы; слишком сложно их поведение в крови и тканях [850]. Из приведенных материалов видно, что возможности комплексонов снижаются лишь тогда, когда весомость меняет физико-химическое состояние металла. Если он инъецируется в виде комплекса, например цитратного, это препятствует образованию гидроокисей, а также свойственных металлу биосоединений, что сказывается как на его поведении, так и на эффективности комплексонов.

В целом доступность излучателя, сорбированного на поверхности клеточных или тканевых структур, выше, чем депонированного внутри клетки, например в лизосомах. Поскольку высвобождение его из этих образований, по-видимому, связано с гибелью клетки, скорость обновления клеточного состава ткани должна играть существенную роль. Это касается в основном абиогенных элементов (лантанидов, актинидов). У других металлов, способных выбывать из клетки по градиенту концентрации, доступность должна зависеть от интенсивности обмена клетки.

Возраст животных оказывает некоторое влияние на доступность металлов для комплексона [251, 413, 551, 552, 827, 878]. Известно это нам в основном исходя из общих соображений относительно интенсивности роста кости, «замуровывания» и т. п., а не из экспериментальных данных. Установлено [878], что при отсроченном применении ЭДТА более эффективен на молодых животных. То же наблюдали и другие авторы [251, 827] в опытах с иттрием. Но есть данные [551, 552] о том, что разные комплексоны значительно хуже выводят свинец и ртуть

у 15-дневных крысят, чем у 18-недельных взрослых крыс, причем различия сохраняются независимо от дозы металла, пути его введения и молярного соотношения лиганд/металл. По мнению авторов, в растущем организме биолиганды образуют более прочные или инертные хелаты; поэтому уровень свободных ионов свинца и ртути понижен, вследствие чего меньше и их доступность для комплексона. Однако следует учесть, что они инъецировали комплексоны из расчета на 1 кг массы животного, в связи с чем 15-дневные крысята массой 19—32 г получали почти в 8 раз меньшие дозы комплексонов, чем 18-недельные массой 150—255 г.

Мы вводили ЭДТА в равных дозах как на 1 кг, так и на крысу со средней массой тела 114 и 332 г. В первом случае депонирование ^{91}Y в организме старых крыс снижалось в 1,5—2 раза сильнее, чем у молодых (ЭДТА инъецировали по 0,7 ммоль/кг через 10 мин после внутривенного введения излучателя); во втором случае такой же эффект отмечен только для почек, тогда как для печени он был сильнее выражен у молодых крыс, а в скелете и остатках тушки различий не было. Поэтому вопрос о влиянии возраста, неразрывно связанного с массой тела, следует решать исходя из четких положений. По-видимому, соотношения будут зависеть от металла, лиганда, момента его применения. Например, при совместном введении излучателя и комплексона возраст не имел значения [413].

Не ясно также влияние п о л а. Известно, что ^{144}Ce в большей степени накапливается в печени самок. Отсроченное многократное применение Na_3ДТПА и Na_3CaДТПА [213] не выявило различий в тот период, когда у контрольных самок содержание излучателя в печени было втрое выше, чем у самцов, а позднее, когда группы по количеству излучателя в печени сравнялись, комплексон оказался вдвое более эффективным на самцах. Однако низкое содержание излучателя к двухмесячному сроку опыта воздерживает нас от определенных выводов. В отношении радиоактивной пары ^{90}Sr—^{90}Y эффект ДТПА оказался на 20 % выше у самок на разных стадиях опыта [827].

Изучение воздействия комплексонов на радиоактивные пары представляет особый интерес, так как материнские и дочерние продукты могут иметь различный характер поведения в организме [70, 241, 319, 827, 832].

Нет пока достаточных данных о влиянии вида животного на эффективность комплексона, хотя этот вопрос имеет важное значение в проблеме э к с т р а п о л я ц и и результатов исследований с животных на человека. Исследования на разных видах животных важны и в ином плане. Кач, например, считает, что длительность пребывания излучателя в органе отражает устойчивость его связи с биолигандами, а его мобилизация означает смену лиганда. Поэтому следует ожидать о б р а т н о й з а в и с и м о с т и м е ж д у э ф ф е к т и в н о с т ь ю к о м п л е к с о н а и

биологическим $T_{1/2}$. Это как раз и можно проверить на таких видах животных, у которых различны и характер распределения по органам, и скорость выбывания излучателя [777, 780, 889]. Но единственным резким различием оказалось значительно более быстрое выбывание из печени ^{239}Pu, ^{241}Am и ^{252}Cf у крыс в сравнении с сирийскими и китайскими хомячками. Действительно, раннее и отсроченное, однократное и многократное применение СаДТПА выводило у крыс в 3—5 раз больше излучателя, чем у хомячков.

6.7. ПОСЛЕДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСОНА

Металл, связанный ЭДТА, интенсивно выделяется через почки в первые 2—3 ч, затем экскреция хелата резко падает и на вторые сутки почти не отличается от контроля. В 1957 г. Кач установил, что под влиянием нового комплексона ДТПА повышенное выделение ^{144}Ce длится более трех суток, причем не только с мочой, но и с калом [382, 407, 409, 413]. В дальнейшем эффект длительного последействия наблюдали многие исследователи на иттрии [110, 211, 214, 241, 247, 248, 250, 251, 254, 296, 744, 786, 827], церии [211, 213, 240, 242, 247, 252, 254, 386, 406, 416, 505, 786, 841, 842], свинце [213, 247, 254, 786], плутонии [163, 492, 810, 839].

Трудным оказалось выяснение механизма этого явления. Естественно было предположить, что некоторая доля ДТПА, в отличие от ЭДТА, длительно задерживается в тканях и постепенно, в течение всего периода последействия, выделяется с мочой и калом. Основанием для такого предположения послужили данные Формана [477, 486, 488] о том, что малая доля ДТПА медленнее выделяется из организма, содержание ДТПА в печени и почках через 24 ч несколько выше (0,3 и 0,7%) по сравнению с ЭДТА (0,05 и 0,27 %); концентрация ДТПА в крови (0,01 %/мл) падает вдвое лишь через сутки. Исходя из этих предпосылок Форман [47], а также Линденбаум и Шуберт [586] пришли к выводу, что последействие обусловлено медленной диффузией хелата металла с ДТПА из тканей в кровь. К такому же заключению пришел Стивенс с сотрудниками [828] на основании изучения обмена меченых ЭДТА и ДТПА у людей. Поскольку Холм [532] показал, что небольшие количества ЭДТА выделяются с желчью, Кач сделал вывод о том, что даже следов высокоактивного ДТПА достаточно для объяснения эффекта последействия. В его опытах [413] даже доза 0,1 мкмоль ДТПА, инъецированного совместно с ^{144}Ce, резко снижала депонирование излучателя в печени. Конечно, совместное введение и применение ДТПА через несколько суток после инкорпорации излучателя — вещи разные.

Попробуем оценить концентрации ЭДТА и ДТПА в крови через 24 ч и через 7 дней после их инъекции, исходя из литера-

турных данных о скорости выбывания из кровяного русла (A_1, A_2, A_3 — предэкспоненты, $T_{1/2}$ — в частях):

	A_1	$T_{1/2}$	A_2	$T_{1/2}$	A_3	$T_{1/2}$	Источник
CaЭДТА	99,9	0,95	0,1	6	—	—	[477, 488]
	99	0,28	1	20	—	—	[302, 341]
	87,8	0,21	11,5	0,65	0,7	41	[891]
CaДТПА	99,8	0,58	0,2	24	—	—	[477]
	99	0,28	1	40	—	—	[302, 341]

Расчет по этим параметрам показывает, что через сутки ЭДТА должно содержаться в 1 мл плазмы крови от $2 \cdot 10^{-4}$ до 10^{-2} %, а ДТПА от $2 \cdot 10^{-3}$ до $3 \cdot 10^{-3}$ %, через неделю соответственно ЭДТА — от нуля до $2 \cdot 10^{-3}$ %, ДТПА — от $2 \cdot 10^{-4}$ до $2 \cdot 10^{-3}$ %. Эти цифры будут означать количество мкмоль на 1 мл плазмы в случае введения 100 мкмоль комплексона на крысу массой 200 г. Учитывая, что последействие длится более двух недель, едва ли можно отнести его за счет столь ничтожных концентраций ДТПА в крови, даже если принять, что ^{144}Ce не проникает внутрь клеток печени, а сорбирован их поверхностью [685].

В 1961 г. Кач отходит от прежней точки зрения [382] и предполагает, что ДТПА, проникая внутрь паренхимальных печеночных клеток, связывает излучатель, и хелат постепенно выделяется с желчью в кишечник. Только этим можно объяснить то обстоятельство, что ДТПА в большей мере повышает выделение излучателя не с мочой, как обычно при раннем применении, а с калом. Иначе пришлось бы думать об изменении молекулы комплексона при длительном пребывании в организме в сторону большей липофильности. Комплексоны такого рода усиленно выделяются с желчью [509, 728].

Предположение о проникновении ДТПА в клетки подтвердили данные о более высоком содержании комплексона в печени и почках по сравнению с кровью [477], гистоавторадиографические исследования [902], а также результаты перфузии раствором ДТПА отдельных участков кишечника, показавшие, что комплексон значительно повышает выделение плутония с желчью [311]. Вместе с тем казалось маловероятным, что трехзарядный $CaДТПА^{3-}$ способен диффундировать через клеточную мембрану [399]. Специальные исследования с однозарядным хелатом $YЭДТА^-$ не дали четкого ответа: то ли он проникает сквозь мембрану эритроцитов, то ли образует на ней тройной разнолигандный комплекс [891].

Но имеются и другого рода данные, которые могут быть приняты как сторонниками накопления ДТПА в клетках, так и их противниками. Тейсингер показал, что хелаты металлов обладают высокой подвижностью в тканях, Линденбаум и Шуберт [586] установили повышенную ультрафильтруемость хелатов ^{234}Th и ^{239}Pu с ЭДТА и в особенности с ДТПА, которая со-

хранялась в течение по крайней мере семи дней. Подобные результаты получены [405] в опытах на крысах, у которых после введения СаДТПА тщательно промывали через разные промежутки времени печень, гомогенизировали ее, добавляли ^{144}Ce, а затем проводили равновесный диализ, который обнаружил наличие около 7 % подвижной доли излучателя, в то время как в контроле весь ^{144}Ce сорбировался фильтром. Интересны и другие данные. Если мышам ввести цитрат плутония, через 24 ч СаДТПА, затем через 6 ч выделить печеночные клетки и культивировать их в среде без комплексона, то они сохраняют способность усиленно секретировать излучатель с желчью [420].

Мы считаем, что последействие является как бы отголоском тех событий, которые произошли в период пребывания ДТПА в организме. В предыдущем разделе уже рассматривалась трехкамерная модель доступности металла для комплексона. Токсический металл, или излучатель, образует в организме свойственные ему соединения со свободными анионами, а также с клеточными и бесклеточными структурами. Некоторая доля их может проникнуть внутрь клетки, мигрировать по кристаллической решетке костной ткани; труднорастворимые соединения, различной крупности частицы поглощаются фагоцитами. Это снижает физико-химическую и гистологическую доступность металла для комплексона. Следовательно, к доступной для комплексона камере X_1 необходимо отнести равновесную долю катионов металла в крови, рыхло связанной с биолигандами и форменными элементами крови и межтканевой жидкости металл; доступный гистологически, но не комплексуемый непосредственно металл в состоянии труднорастворимых соединений (в частности, гидроокисей), сорбированный на макромолекулах крови, клеточных и бесклеточных структурах, следует отнести к относительно или малодоступной камере X_2, где, по нашему мнению, и разыгрываются процессы последействия. Здесь могут протекать процессы разукрупнения (пептизации) грубодисперсных коллоидных частиц металла [195], образование временных тройных хелатов, когда комплексон встраивается в биолигандную связь металла, разрывает ее и освободившийся катион ассоциируется с другим биолигандом, менее мощным или с меньшим молекулярным весом. Такие взаимодействия могут коренным образом изменить физико-химическое состояние и микролокализацию металла, сделать его более доступным для естественных механизмов выведения из организма, а также для комплексонов, что на языке камерного анализа означает пополнение камеры X_1 за счет камеры X_2, а частично, через естественные механизмы обмена, и за счет X_3 [214].

Выдвинутая нами гипотеза механизма последействия рассматривается как одна из возможных в работах видных исследователей в данной области [399, 518, 685, 774].

Таблица 24

Влияние СаДТПА, инъецированного внутрибрюшинно на 3, 8 и 13-й дни опыта, на выделение с мочой и калом ^{144}Ce, введенного внутривенно, % от введенного излучателя

Дни	Моча			Кал		
	ДТПА	Контроль	Разница	ДТПА	Контроль	Разница
3-й	4,97	0,13	4,83	3,69	0,96	2,73
4—7-й	3,27	0,30	2,97	23,63	9,93	13,70
8-й	2,26	0,07	2,19	4,11	2,65	1,46
9—12-й	1,67	0,22	1,46	10,32	9,46	0,86
13-й	1,28	0,03	1,26	1,54	1,70	—0,16
14—17-й	0,86	0,11	0,75	5,32	7,44	—2,12
Итого . .	14,32	0,86	13,46	48,60	32,13	16,47

Следует еще отметить, что наблюдавшаяся [333, 405, 586, 858] повышенная диффузия ^{144}Ce и ^{239}Pu может быть обусловлена воздействием комплексона не только на излучатель, но и на биологические мембраны и барьеры. В этом случае изменяется вся система, все взаимоотношения. Такое альтернативное объяснение выдвинуто в работе [333].

Нами показано [213, 214, 242, 243, 254], что количественно последействие выражено в разной степени и зависит от комплексона, момента его применения, от металла и его локализации в организме.

Показательны в этом отношении данные [242] о выделении ^{144}Ce с мочой и калом контрольных и подопытных крыс в дни инъекций по 200 мкмоль СаДТПА (на 3, 8 и 13-й дни), а также в промежутки между инъекциями (4—7, 9—12 и 14—17-й дни). Как видно из табл. 24, помимо эффекта в день инъекции ДТПА, наблюдается значительный избыток выделения излучателя в течение первого перерыва (13,7 % с калом и 2,97 % с мочой), когда содержание церия в печени еще очень высоко. Повторная инъекция ДТПА на 8-й день не только сама по себе менее эффективна, но резко снижается и последействие: избыточное выделение излучателя за 9—12-й дни составило 0,86 % с калом и 1,46 % с мочой. К 13-м суткам в печени контрольных крыс остается около 10 % инкорпорированного церия, а у получивших две последовательные инъекции ДТПА — менее 5 %.

Применение комплексона в этот момент дает скачок выделения излучателя только с мочой (1,28 против 0,03 % в контроле); в последующие за инъекцией ДТПА дни выделения излучателя с калом даже ниже на 2,12 %, чем в контроле.

Таблица 25

Влияние СаДТПА, инъецированного внутрибрюшинно на 3, 8 и 13-й дни опыта, на выделение с мочой и калом ^{91}Y, введенного внутривенно, % от введенного излучателя

Дни	Моча			Кал		
	ДТПА	Контроль	Разница	ДТПА	Контроль	Разница
3-й	6,19	0,62	5,57	0,72	0,50	0,22
4—7-й	4,55	1,19	3,36	2,47	1,37	1,10
8-й	1,97	0,17	1,80	0,35	0,34	0,01
9—12-й	2,74	0,50	2,24	0,89	0,95	—0,06
13-й	1,44	0,11	1,33	0,16	0,23	—0,07
14—17-й	1,62	0,35	1,27	0,43	0,79	—0,36
Итого . .	18,51	2,94	15,57	5,02	4,18	0,84

Кратность повышения выделения ^{144}Ce с мочой удерживается примерно на одном уровне и составляет 37 на 3-й, 32 на 8-й и 43 на 13-й (см. табл. 24). В то же время первичные инъекции ДТПА [242] заметно увеличивают во времени кратность выведения излучателя: 37 на 3-й, 45 на 8-й и 110 на 13-й день. Причина относительного роста эффективности ДТПА во времени, как мы видели (стр. 95), заключается в том, что доступная доля металла для комплексона уменьшается медленнее, чем для естественных механизмов выделения; относительная же эффективность повторной инъекции ниже вследствие того, что предыдущая уже изъяла некую долю доступного металла. Можно заметить и другую деталь: при повторных инъекциях выделение меньше как в день применения комплексона, так и в последующие дни по сравнению с первичной инъекцией в тот же период [242].

Последействие ДТПА длится более 10 дней [242], и весь период содержание излучателя в кале повышено в 5—16 раз при данной дозе комплексона. Кумулятивное выделение с мочой у животных, получивших трижды ДТПА, превышает контрольную величину на 13,5 %, с калом — на 16,5 %, суммарно — на 30 %, причем на последействие приходится 5,18+12,44=17,6 %, т. е. больше половины эффекта. В целом это говорит об очень высокой эффективности ДТПА в ускорении выделения ^{144}Ce из организма. Другие испытанные комплексоны [207, 213, 243, 254] практически не влияют на экскрецию церия с калом, а выведение с мочой повышают в значительно меньшей степени; соответственно слабее у них и последействие.

В опытах с ^{91}Y мы также наблюдали [161, 166, 167, 170] последействие, длящееся более двух недель, но оно, в отличие от церия, проявляется преимущественно на моче (табл. 25).

Небольшое повышение выделения ^{91}Y с калом заметно только в течение первой недели (1,32 %), затем различия исчезают или становятся отрицательными; очевидно, при бóльших дозах комплексона это проявится резче. Кумулятивное выделение излучателя с мочой у крыс, получивших три последовательные инъекции по 200 мкмолей ДТПА, превышает контрольную величину на 15,6 %, а суммарно (с мочой и калом) — на 16,4 %. Это вдвое меньше, чем мы получили с церием, причем на последействие приходится 6,87+0,68=7,55 %, т. е. меньше половины общего эффекта.

Менее мощный СаЭДТА при той же постановке опытов [214] также не дал различий по калу, слабее повысил суммарное выделение иттрия с мочой, а на последействие пришлась лишь $^1/_5$ доля от дополнительно выделенного под влиянием ЭДТА излучателя.

Таким образом, чем мощнее комплексон и раньше применен, тем выраженнее и действие, и последействие.

В опытах с ^{210}Pb влияние разных комплексонов заметно только в день их применения; никакого последействия не отмечено [243, 254]. Различия в эффективности ЭДТА, ДЭЭТА, ЦГДТА, ПЭПАПА и ДТПА невелики.

Выше рассматривались данные по выделению излучателей из организма. Имеются работы, в которых прослежено влияние комплексонов на динамику изменения содержания радионуклидов в тканях. Показано [774], что после инъекции СаДТПА или ZnДТПА кривая содержания ^{241}Am в печени, почках, селезенке, легких и скелете падает в течение первых шести дней значительно быстрее, чем в контроле, после чего обе группы идут параллельно. Отсюда автор делает вывод о наличии последействия, причем, как видно из сказанного, оно затрагивает равномерно все ткани. Несколько иная картина наблюдалась в опытах с ^{144}Ce [382]. Более быстрое по сравнению с контролем падение содержания излучателя после инъекции ДТПА наблюдалось в течение семи суток только в печени, тогда как в скелете оно заканчивалось через 24 ч. Таким образом, последействие осуществляется преимущественно за счет церия печени, что мы уже обсудили выше.

7. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ В ОРГАНИЗМЕ РАДИОНУКЛИДА ИЛИ ТОКСИЧЕСКОГО МЕТАЛЛА

Одной из важных задач в комплексонотерапии является количественная диагностика содержания в организме токсического металла или излучателя. Существует два основных метода определения: 1) прямая радиометрия поверхности тела и 2) анализ выделений (мочи, слюны, пота); иногда — измерение содержания металла или излучателя в удаленном зубе, в мазках из носоглотки.

В 1933—1935 гг. Кехоэ опубликовал данные о том, что при ежедневном поступлении малых количеств свинца его выделение эквивалентно поступлению. При бóльших дозах концентрация свинца в крови и выделениях повышена, но не пропорциональна содержанию в тканях.

Большой цикл работ проведен по диагностике отравлений плутонием, америцием [299, 322, 323, 471, 526, 546, 573, 575, 583, 633, 688, 813]. Еще в 1956 г. Лэнгхем [575] предложил систему уравнений расчета содержания излучателя в организме по величине его естественного выделения с мочой и калом. Хили [526] модифицировал эти уравнения для случая ингаляции плутония, в том числе и его нерастворимой двуокиси. Позже Бич и Дольфин [322, 323] внесли некоторые уточнения и расширили метод на случай поступления разных соединений плутония в раны. Е. Почин [688] проанализировал причины индивидуальных колебаний выделения излучателя с мочой и калом, а также рассмотрел возможность использования радиометрии выдыхаемого воздуха. Предлагается также замер радиоактивности слюны [583].

Уравнения Лэнгхема неприменимы, если в течение последних трех-четырех месяцев пациенту вводили комплексон, который нарушает естественную интенсивность выделения плутония [546].

Еще в 30-е годы исследователи пробовали увязать величину патологического накопления свинца в организме с выведенным мочой количеством под воздействием мобилизующего агента (низкокальциевой диеты, йодистого калия и пр.), однако сомнительная эффективность примененных веществ не позволила им прийти к определенным выводам. Явной связи между дозой ЭДТА и количеством выведенного свинца не обнаружено [331].

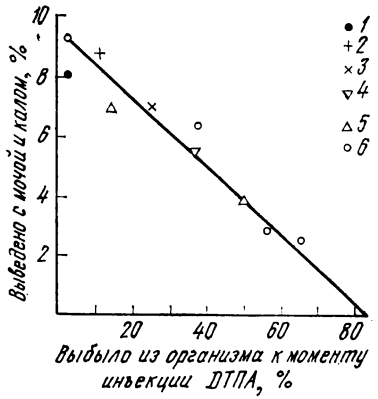


Рис. 14. Суточное выведение комплексоном ДТПА ^{144}Ce суммарно с мочой и калом в зависимости от содержания излучателя в организме к моменту инъекции комплексона.

1 — на 3-й; *2* — 8-й; *3* — 13-й; *4* — 18-й; *5* — 8-й и 18-й; *6* — 3, 8, 13 и 18-й дни.

В 1955 г. Сальвини использовал в диагностических целях СаЭДТА. Но [694] испытал БАЛ и СаЭДТА на рабочих, имевших контакт со свинцом. При этом получен довольно четкий характер выделения токсического металла. До некоторой степени концентрация свинца в моче отражала его накопление в организме. Лекки и Томпсетт [580] изучали влияние внутривенных инфузий разных доз СаЭДТА на выделение свинца с мочой у пациентов, имевших и не имевших контакта с токсическим металлом, и пришли к выводу, что 1—2 г СаЭДТА выводят с суточной мочой у неконтактировавших со свинцом максимум 0,65 мг металла, а у работавших с ним — как минимум 1,7 мг.

Если сопоставить приводимые в работе [580] величины выведения свинца с примененными дозировками (причем отдавать предпочтение двукратным 6-часовым инфузиям в день перед другими вариантами), то получается хорошо выраженная линейная зависимость: примерно 2 мкмоль СаЭДТА/кг массы тела выводят около 1,4 мг свинца, а 150 мкмоль — около 4,1 мг в 48-часовой порции мочи.

Широкие исследования по диагностике свинцовых отравлений провел Тейсингер [223—225, 856], предложивший 6-часовой тест с ЭДТА, удобный в амбулаторных условиях. Есть сообщения о пригодности ингаляторного введения ЭДТА в этих целях [290]. СаЭДТА [719] и ДФОА [915] использовались для диагностики гемохроматоза и гемосидероза.

Такада [841] попытался оценить естественный уровень $^{144}CeCl_3$ в моче крыс в период повышенного комплексоном выделения излучателя (6—15-е сутки после применения СаДТПА). Основанием для такого подхода послужило то, что в этот промежуток времени интенсивность выделения радиоцерия с мочой леченых и интактных крыс может быть представлена параллельными прямыми в полном логарифмическом масштабе (правда, с натяжкой, как это видно из приводимого автором рисунка). Заметим, кстати, что в отличие от указанной выше выраженной зависимости доза — эффект при выведении свинца [580] Такада отметил слабое проявление дозы в пределах 10—100 мкмолей СаДТПА/кг.

Мы определяли величину суточного выделения с мочой радиоактивных ^{91}Y, ^{144}Ce и ^{210}Pb под воздействием ЭДТА, ЦГДТА и ДТПА, примененных в разные сроки. На основании полученных данных был разработан количественный метод определения содержания в организме токсических металлов и радиоактивных изотопов. В качестве примера хорошего соответствия между выводимым при помощи комплексона количеством излучателя с мочой и калом и его содержанием в организме приведен рис. 14 [242]. Можно также сослаться на работы [241, 827], в которых рассматривается возможность определения содержания в организме ^{90}Sr по концентрации в моче его дочернего продукта ^{90}Y, выделение которого усилено инъекцией ДТПА.

Несомненно, что оценка степени отравления радионуклидами и токсическими тяжелыми металлами по интенсивности выделения, как естественного, так и под воздействием хелатотерапии, перспективна. Но при этом следует учитывать ряд моментов, играющих заметную роль в правильности оценки. В основе видовых, половых, возрастных, а также индивидуальных, определяемых физиологическим состоянием организма, различий могут лежать неодинаковые емкость органов-депо, прочность связи биологических структур с металлом, эффективность механизмов его мобилизации. Существенна, причем в неодинаковой степени для разных металлов, роль физико-химической формы, пути, темпа поступления его в организм, отдаленность сроков отравления. В случае применения хелатотерапии имеет значение тип комплексона, его доза, путь и схема введения. Есть основания считать, что выведенная комплексоном доля металла более постоянна и менее подвержена индивидуальным колебаниям, чем выделенная вследствие естественных процессов. В этой связи напомним, что доступные объемы, из которых происходит мобилизация металла естественными механизмами обмена и комплексонами, могут не совпадать или перекрываться лишь частично [241, 242].

8. ТОКСИЧНОСТЬ КОМПЛЕКСОНОВ

Способность комплексонов связывать катионы поливалентных металлов и выводить их из организма вызывает, наряду с терапевтическим эффектом, и так называемое побочное действие, которое при высоких дозировках ведет к серьезным клиническим симптомам, функциональным и морфологическим изменениям в тканях, к гибели. Можно выделить острые и отсроченные реакции организма на введение комплексонов. К первым относятся падение уровня Ca^{2+} в крови и ряд ранних клинических симптомов, ко вторым — постепенно развивающиеся морфофункциональные изменения в тканях.

8.1. КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН

Наиболее резкой реакцией на введение натриевых солей иминополиуксусных кислот является быстрое падение кровяного давления, клонические судороги мышц конечностей, остановка дыхания, сердечной деятельности, что обусловлено снижением концентрации катионов Ca^{2+} в крови [150, 238, 395, 399, 459, 691]. Впервые такие реакции описаны еще в 1942 г. [459]. В 1950 г. было показано [691], что быстрая внутривенная инъекция 100 мг ЭДТА/кг массы кролика ведет к моментальному падению уровня Ca^{2+} в крови с 20 до 7 мг% и гибели животного при явлениях гипокальциемической тетании. При других способах введения гипокальциемия развивается медленнее, соразмерно степени и скорости резорбции препарата из места введения. Длительной внутривенной инфузией удается ввести значительные количества NaЭДТА; при этом кальций крови падает постепенно. В 1951 г. появились данные (цит. по [206, 399, 699]) о том, что внутривенная инъекция крысе 50 мг/кг Na_4ЭДТА в течение 3—4 мин снижает почти вдвое концентрацию кальция в крови и уровень его восстанавливается постепенно в течение часа, что говорит о мобилизации кальция из его депо. В этом процессе участвуют быстродействующий механизм освобождения кальция из скелета, обеспечивающий поддержание уровня в 7 мг% у крысы, и медленная система, зависимая от паращитовидной железы, регулирующая подъем уровня кальция в крови до 10 мг% [725]. Взрослая крыса выдерживает максимум 0,6 ммоль/кг натриевой соли ЭДТА внутрибрюшинно; при этом концентрация Ca падает в течение 15 мин до 4,5 мг%,

а восстанавливается примерно в течение 24 ч [725]. У пациентов, страдающих гиперкальциемией (16—20 мг % Са), медленное введение 1 ммоля натриевой соли ЭДТА/кг снижает уровень Са в сыворотке до 4—10 мг %; восстановление наступает через 3—4 ч [530]. Интересно, что не все количество ЭДТА выделяется с мочой в виде хелата с кальцием [821]. Хелат MgЭДТА также вызывает уменьшение уровня кальция в крови, хотя и менее выраженное, однако нормализация происходит значительно медленнее [691]. Интересные опыты на кошках провели в 1953 г. Ю. И. Москалев и А. А. Булдаков [150]: если Na_4ЭДТА, инъецированный внутривенно, вызывал сразу падение давления крови, то внутриартериальная инъекция сперва повышала давление и лишь затем следовало менее выраженное его падение. Это можно объяснить, если принять, что нервные рецепторы в стенке венозных и артериальных сосудов по-разному реагируют на снижение уровня кальция в крови.

Таблица 26

Содержание кальция в скелете крысы под воздействием ежедневных инъекций ЭДТА (в каждой группе по 9 крыс)

Группа	Ca, г	P
Контроль	2,23±0,04	—
Na_4ЭДТА в течение 30 дней	2,22±0,05	0,3
Na_4ЭДТА в течение 60 дней	2,16±0,06	0,045
СаЭДТА в течение 30 дней	2,19±0,04	0,25

Хелат СаЭДТА не вызывает гипокальциемии и связанных с нею симптомов, благодаря чему он может быть введен в значительно больших дозах. Кроме того, описанные при инъекции комплексона NaЭДТА симптомы легко снимаются введением $CaCl_2$.

На основании приведенных данных можно было ожидать, что многократными инъекциями NaЭДТА удастся вызвать значительную декальцинацию скелета. Однако в наших опытах ежедневные инъекции в течение месяца по 20 мг Na_4ЭДТА на крысу не дали статистически достоверного изменения содержания кальция в скелете (табл. 26); лишь после двухмесячного применения комплексона снижение составило всего 3 % от контроля. Как и следовало ожидать, СаЭДТА не повлиял на баланс кальция в организме. По-видимому, потери возмещаются за счет повышенного компенсаторного использования кальция пищи. Значит, небольшие дозы NaЭДТА просто повышают обмен кальция в организме, и в частности в костной ткани.

Фосфорорганические комплексоны [13, 18, 19, 96], обладающие низкой $K_к$ с кальцием, не вызывают описанных выше явлений; очевидно, то же относится и к метилендифосфоновым кислотам.

8.2. ВЛИЯНИЕ НА ОБМЕН ДРУГИХ ЭНДОМЕТАЛЛОВ

Под влиянием СаЭДТА повышается выделение цинка с мочой у крыс в 10—70 раз [456, 616], у пациентов — в 10—40 раз [671, 673, 709]. Относительно низкие дозы СаДТПА усиливают выделение цинка с мочой, но не стимулируют всасывание его из ЖКТ [344]. Дозы выше 2 ммоль/кг вызывают временное обеднение цинком плазмы крови, скелета, поджелудочной железы, тонкого кишечника, гонад, в то время как концентрация цинка в почках повышается; этот эффект суммируется при повторных дозах СаДТПА [306]. В нашей лаборатории на математической модели рассчитано изменение содержания цинка в тканях лабораторных крыс при различных режимах введения токсических доз СаДТПА [20]. Повышено под влиянием комплексонов также выделение марганца [38, 372] и меди [37, 38]. Высокая концентрация одновалентных K, Na, Cl в крови и тканях организма, с одной стороны, использование натриевых и натрий-кальциевых солей комплексонов, а иногда и растворение их в физиологическом растворе, с другой, делают оправданными исследования влияния комплексонов на обмен указанных ионов. ZnЭДТА и ZnДТПА в дозах 4 ммоль на крысу в 6 раз повышали выделение натрия и в 1,5 раза — калия и магния; под действием СаЭДТА и СаДТПА выделение натрия увеличивалось в 5 раз, а на обмен калия они не влияли [456]. Четкое повышение экскреции натрия и хлора отмечали Пульман и его сотрудники (цит. по [399]) при инфузии СаЭДТА в почечную артерию. Скармливание по 2 г в день СаЭДТА не влияло на экскрецию натрия у пациентов [438]. Несколько иные данные приведены в работе [25], где СаЭДТА снижал выделение натрия на 15 %, а хлора — вдвое.

Большинство исследователей считает причиной токсического воздействия комплексонов именно их влияние на минеральный обмен. Как известно [256, 276], в активном центре многих ферментов содержатся облигатные металлы, которые и определяют функции этих белковых макромолекул. Шиадо и Ляфума [427] различают три типа воздействия комплексона на организм: 1) собственная токсичность лиганда, присущая, например, определенному кольцу или химической группировке независимо от реакции хелатирования; 2) токсичность, обусловленная хелатированием биологически важных катионов и 3) косвенная токсичность. Правда, в последнем пункте авторы в качестве примера приводят повышение депонирования ^{144}Ce в скелете при раннем применении комплексонов. Нам кажется, что здесь больше подходит мобилизация комплексоном токсического металла из тканей и распад этого хелата в крови с высвобождением биологически активных катионов металла. Кач [393] относит всю токсичность комплексона за счет связывания специфических металлов.

8.3. ДЕЙСТВИЕ КОМПЛЕКСОНОВ НА ФЕРМЕНТЫ

Разнообразие ферментативных реакций огромно, а список ферментов ежегодно пополняется. Связи между центральным ионом металла и молекулой фермента часто не ясны. У одних металл входит в простетическую группу (например, гемы), у других он связан непосредственно с полярными группами протеина. Донорные группировки чаще всего содержат азот, кислород, серу, но известна связь металла и через атом углерода (например, коэнзим витамина B_{12}) [600].

Прочность связи металла с ферментом можно оценить воздействием на его активность комплексонами с известными $K_к$. Изучение ферментов как металлокомплексов может дать важную информацию о механизмах катализа [588]. При помощи ЭДТА удалось [766] подтвердить, что фосфогидролаза моноэфиров ортофосфата содержит два иона металла.

Для определения природы центров связывания металла методически требуется прежде всего удалить облигатный, а также прочие металлы из фермента и вообще из системы фермент — субстрат. Здесь неоценима помощь полиаминополиуксусных кислот. Следует отметить, что в ряде случаев даже такие мощные лиганды, как ЭДТА, не в состоянии подавить активность фермента, например карбоксипептидазы. В то же время такой слабый лиганд, как цитрат, легче конкурирует с кональбумином, трансферрином. Очевидно, в этом случае играют роль стерические и электростатические факторы. Подобно этому ЭДТА в отношении одних субстратов подавляет активность трипсина, а в отношении других — нет; то же касается и аминокислот, других ингибиторов [500, 741].

Вообще простейшая система фермент — субстрат даже in vitro достаточно сложна, а внесение в нее конкурирующего лиганда или металла настолько изменяет концентрации отдельных компонентов, что предвидеть конечный результат крайне трудно [350]. Внесение комплексона может подавить активность фермента или, наоборот, повысить, если в системе присутствуют тяжелые токсические металлы. Так, еще в 1939 г. Хореккер (цит. по [424]) показал, что низкие концентрации цитрата, оксалата и малоната повышают активность сукцинатдегидрогеназы путем удаления ионов меди из системы. Это явление много раз переоткрывалось (Альтман, Крук, 1953; Гросс, 1953; Фрис, 1954 — цит. по [198]). Даже облигатный металл в избытке может подавлять активность фермента. Металлы могут участвовать в реакциях разрыва связи, изменяя структуру фермента путем оттягивания отрицательных зарядов от субстрата [461], могут подавлять ферменты в процессе старения организма [470]; теоретически здесь возможно лечебное и профилактическое использование комплексонов [200]. Действие лиганда на фермент оказывается неодинаковым у

разных штаммов клеток [601]. Как правило, комплексон воздействует на ферменты путем связывания поливалентных катионов, и тогда можно восстановить исходное состояние добавлением соответствующего металла [643]. Но в ряде случаев это не удается, вероятно, вследствие того, что комплексон взаимодействовал не с ферментом, а с субстратом [448, 741]. Иногда комплексон в одной фракции гомогената или одну разновидность фермента подавляет, а в другой фракции или другую разновидность, наоборот, активирует [768, 448]. Различия условий in vivo и in vitro заметно сказываются как на степени воздействия, так и на относительной эффективности разных лигандов. Так, in vivo CaДТПА в два раза, а in vitro в 100 раз сильнее подавляет щелочную фосфатазу, чем CaЭДТА [643]. Исследования разных авторов показали, что среди нечувствительных к действию комплексонов находятся ферменты, содержащие Fe и Cu (цитохромоксидаза, каталаза, сукцинатдегидрогеназа, церулоплазмин) [6], кислая рибонуклеаза [767]. К ингибируемым относятся лизосомальные кислая фосфатаза и арилсульфатаза [767], карбоангидраза [372, 588], ряд других ферментов [5, 499, 500, 623, 741].

Приведенные примеры свидетельствуют о том, что интерпретировать результаты воздействия комплексонов на ферментативную активность, особенно в опытах с гомогенатами, а тем более на живом организме, следует осторожно.

8.4. ОБЩАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Приводимые в литературе величины доз, вызывающих гибель 50 % подопытных животных, довольно сходны у разных авторов (табл. 27). Для разных видов животных $ЛД_{50}$ у CaЭДТА составляет при внутривенном введении 8,4—14,8, а при внутрибрюшинном — 10,3—17,4 ммоль/кг; несколько меньше дозы CaДТПА — 6,8—12,5 ммоль/кг. Низкой токсичностью отличается CaАЦГАТА, который пока используется лишь в экспериментах на животных, затем следуют CaТТГА и CaДЭЭТА. Натриевые формы комплексонов на порядок величин более токсичны; сюда следует отнести также BiЭДТА и MgЭДТА. Неожиданно высока токсичность Fe^{II} и F^{III} ЭДТА. При длительном многократном применении хелаты MnЭДТА и CoЭДТА менее токсичны, чем CaЭДТА, однако их острая $ЛД_{50}$, как показывает табл. 26, в 2—3 раза ниже, чем у CaЭДТА. Обращают на себя внимание различия в $ЛД_{50}$ PbЭДТА для разных видов животных; в целом токсичность этого хелата [789] противоречит утверждениям [738, 739] о безопасности его применения в качестве идеального контрастного вещества при рентгенографии. Всасывание ДФОА из кишечника не превышает 5 %, поэтому неудивительна его низкая токсичность при пероральном введении (24 ммоль/кг). Из серу-

содержащих веществ наименее токсичны препараты ПА и унитиол, $ЛД_{50}$ которого равна 5,0 ммоль/кг [403], а наибольшим отравляющим действием обладают СаМЭИДА ($ЛД_{50}$= 1,82 ммоль/кг) и БАЛ ($ЛД_{50}$=0,8 ммоль/кг). Сюда можно отнести и аминополиалкилфосфоновый комплексон СаДТПФ. Трудно сказать, каков механизм отравляющего действия криптандов, образующих относительно слабые комплексы с Ca^{2+}, но по токсичности они не отличаются от натриевых солей ЭДТА, ДТПА, ЭДОФГ и др.

При многократном применении хелатов их токсичность и кумулятивная $ЛД_{50}$ зависят от схемы лечения. Если дневную дозу дробить на фракции, то $ЛД_{50}$ падает, т. е. в большей мере проявляется токсичность [686, 854]. Тщательные исследования в этом направлении провел Кач [393, 399]. В экспериментах с СаДТПА на крысах он показал, что гибель животных при фиксированной суммарной дозе комплексона возрастает с увеличением ежедневных доз почти прямо пропорционально. Это означает, что при меньших единичных дозах происходит частичное восстановление нанесенного поражения. Количество единичных доз СаЭДТА и СаДТПА, вызывающих гибель 50 % мышей, имеет степенную зависимость от их величины в области низких и средних доз; затем кривая дает перелом и идет почти параллельно оси абсцисс [390, 393, 399, 420]. По-видимому, несколько последних ежедневных доз практически ничего не добавляют к токсическому эффекту: гибель животных наступила бы и без них через некоторое время после последней эффективной инъекции. Интересно, что хелат ZnДТПА дает на всем протяжении прямую зависимость, его токсичность в 2,5 раза ниже, чем СаДТПА [420]. В ряде работ [481, 619, 390, 899] показано, что дозы вдвое-втрое более высокие, чем используемые в клиниках, не вызывают каких-либо нарушений в организме.

8.5. КРОВЬ

На многократное применение комплексонов не исключена реакция кроветворной ткани как следствие обеднения организма микроэлементами и подавления соответствующих ферментов. Как показал Чильд в 1951 г. (цит. по [198]), добавление к рациону крыс 5 % ЭДТА не вызвало изменений в крови, однако это могло быть обусловлено плохой резорбцией комплексона из кишечника. В наших опытах [195, 198] ежедневные внутрибрюшинные инъекции по 20 мг Na_4ЭДТА или СаЭДТА на крысу, что в 10—20 раз выше рекомендуемых в клинике 14—28 мкмоль/кг, не влияли в течение 15—60 дней на количество эритроцитов, лейкоцитов, формулу крови, содержание гемоглобина, число клеток в костном мозге.

Вишински и сотр. (цит. по [198]) не обнаружили изменений в содержании гемоглобина, билирубина, мочевины, сахара,

Таблица 27

$ЛД_{50}$ комплексонов и их хелатов, ммоль/кг

Вещество	Объект и способ введения	$ЛД_{50}$	Источник
Na_3ЭДТА	Мышь, вв	0,14	[206]
	Крыса »	0,14	[206]
	Кролик »	0,13	[206]
	Мышь, вб	0,6—2,1	[413]
	»	0,84	[206]
	Крыса »	1,12	[206]
	Кролик »	0,98	[206]
Na_2ЭДТА	Мышь »	1,0	[427]
Na_4ЭДТА	»	0,87	[427]
CaЭДТА	»	10,3	[440]
	»	12,6	[206]
	»	11,5	[427]
	»	17,4	[507]
	Крыса »	14,0	[206]
	Кролик »	16,8	[206]
	Крыса, пк	8	[582]
	Мышь, вв	8,4	[206]
	Крыса »	11,2	[206]
	Кролик »	11,2	[206]
MgЭДТА	Мышь »	0,35	[330]
MgCaЭДТА	»	5,3	[330]
BiЭДТА	»	0,14	[330]
PbЭДТА	»	6,46	[430]
»	»	8,32	[430]
»	Кролик »	1,48	[789]
»	Морская свинка, вв	1,48	[789]
»	» вб	1,48	[789]
Fe^{III}ЭДТА	Мышь, вб	1,74	[427]
МпЭДТА	Крыса, вб	4,96	[837]
CoЭДТА	Мышь »	4,45	[427]
Na_3ДТПА	»	0,94	[427]
CaДТПА	»	12,5	[398]
	»	7,43	[427]
	» Крыса, вб	6,8	[686]
	»		
PbДТПА	Крыса, вв	6,1	[495]
CaДЭЭТА	» вб	8	[389]
CaТТГА	»	9	[906]
CaАЦГАТА	»	12,7	[342]
CaМЭИДА	»	1,82	[398]
CaДТПФ	»	1,5—2,9	[9]
NaЭДОФГ	Мышь, »	0,58	[507]
DL-ПА	Крыса, по	2,45	[301]
D-ПА	»	8	[301]
	» вв	13	[301]
Ацетил-ПА	» по	5,2	[301]
ДФОА	Мышь »	24	[867]
	» пк	2,85	[867]
Криптанд	» вв	0,09	[319]
	» Крыса »	0,09	[319]
	» Мышь, вб	0,41	[319]
	» Крыса »	0,29	[319]
Унитиол	»	5,0	[403]

Примечание. Здесь и в других таблицах: вв — внутривенно, вб — внутрибрюшинно. пк — подкожно, по — перорально.

фосфора, натрия и кальция в крови пациентов, страдающих гемохроматозом, после внутривенных введений по 1 г CaЭДТА в течение четырех дней. Токсические дозы, по 2—8 ммоль/кг CaЭДТА и CaДТПА, вызывают у крыс стрессовые изменения лейкоцитов, лимфопению, повышение трансаминазы в сыворотке [773], обратимо подавляется синтез ДНК в лимфоцитах, эритроидных и миэлоидных клетках, встраивание ^{59}Fe в эритроциты [460], временно падает концентрация факторов коагуляции крови, развивается тромбоцитопения [595]. Меньшие дозы, дважды в неделю по 0,1 ммоль CaДТПА в течение 44 недель, не изменяли картину крови, концентрацию глюкозы, трансаминазы, креатинина, мочевины; включение ^{59}Fe в эритроциты было в норме [687].

Неодинакова токсичность различных хелатов ЭДТА. Добавление к рациону питания 3,5—4 % NaЭДТА, CaЭДТА или 4—5 % MgЭДТА вызывает поносы у крыс, при 5—10 % — они погибают. Менее токсичны CoЭДТА и ZnЭДТА, 5—10 %-ное содержание которых в рационе не влечет за собой изменений крови, внутренних органов или падения веса крыс [834]. Настораживает сообщение Узмана [876] о том, что прием пациентом по 1 г ПА в течение пяти дней вызвал быстрое падение числа лейкоцитов и подавление функций костного мозга.

8.6. ПОЧКИ

Особый интерес представляет влияние комплексонов на функции почек — органа, через который выделяется около 98 % введенных парентерально ЭДТА или ДТПА. Нами [232] установлено, что внутривенная инъекция 27 мкмоль натриевой соли или кальциевого хелата ЭДТА на 1 кг массы тела собаки вдвое снижает фильтрационную способность почек и несколько тормозит реабсорбцию воды в канальцах (табл. 28); длительность подавления фильтрационной способности не прослежена, но, как видно из таблицы, она превышает 60 мин. Это имеет большое значение в практическом отношении, так как примененная доза комплексона равна используемой для хелатотерапии людей. Причину обнаруженных изменений надо искать в снижении количества крови, протекающей в единицу времени через почки. По-видимому, происходит сужение капилляров клубочков, вызванное связыванием катионов, обладающих бóльшим сродством с ЭДТА, чем кальций (например, катиона Fe). Наши соображения нашли подтверждение в работе Е. И. Сухачевой [218], которая показала, что предварительное введение крысам малых доз Fe^{2+} или Fe^{3+} снимает торможение выделения ЭДТА-^{14}C через почки. Ченовец [425], рассматривая механизм токсичности ЭДТА, удивляется тому, что малые дозы комплексона нарушают функции почек.

Таблица 28

Клиренс инулина и величина реабсорбции воды в почках собаки под воздействием NaЭДТА и CaЭДТА в дозе 10 мг/кг

№ собаки	Масса, кг	Препарат	Клиренс инулина	Реабсорбция воды, %
1	8,1	NaЭДТА	15,7/4,3 *	98,0/87,2
2	15,1	CaЭДТА	55,2/23,9	99,0/94,1
3	13,4	NaЭДТА	56,3/24,8	96,5/88,5
4	8,6	CaЭДТА	14,6/6,9	98,0/87,7
5	14,5	NaЭДТА	37,0/19,7	97,5/86,5

* Над чертой — до введения комплексона, под чертой — после.

Другие исследователи не находят изменений выделительной функции почек [447] или обнаруживают раннее набухание гломерул к 1—2-му часу после инкорпорации комплексона, которое проходит через 4—24 ч [619]. При токсических дозах объем мочи падает [447], иногда, наоборот, возрастает [619], появляются белок, паренхимальные клетки, гранулированные цилиндры, иногда эритроциты, лейкоциты; эти нарушения проходят после прекращения введения комплексона [481, 619, 787]. Гистологические изменения сводятся к вакуолизации цитоплазмы эпителия канальцев сперва в проксимальной извитой части, а позже или при бóльших дозах — прямой части петли Генле и даже дистальной части канальца [447, 481, 530, 706, 767, 395, 901], гидропии, нефропатии, острому некрозу проксимальных извитых канальцев [447, 706]. Вакуоли образуются еще до биохимических изменений, причем они одинаковы после натриевых солей, кальциевых и свинцовых хелатов различных комплексонов [767]. Возможно, что они являются результатом пиноцитоза [787]; такие же вакуоли образуются после введения поваренной соли, сахарозы, манитола, которые метаболически инертны, действуют вне клетки и фильтруются почками [447, 767, 787]. Например Морган и Смит [619] считают, что гидропическая дегенерация, видимая, как растяжение клетки водной жидкостью, может быть вызвана диуретиками, к которым они относят и CaДТПА.

Вместе с тем Вебер [903], исследовавшая течение нефротических изменений при длительном применении комплексона, указывает, что множественные мелкие вакуоли в клетках извитых канальцев постепенно сливаются, и в конечной стадии интоксикации клетки состояли практически только из мембран. Клеточное ядро часто сохранялось даже при выраженном поражении канальца, а иногда давало четкие изменения дегенеративного характера. Щеточная кайма на первой стадии отравления имела хорошо различимые отклонения от нормы (склеи-

вание, ослабление окрашивания), а в дальнейшем исчезала. Она сохраняется, правда, в прямой части канальца, несмотря на тяжелое поражение остальных участков нефрона. Затронуты, хотя и слабее, также гломерулы (отек, склеивание, слипание петель эндотелия).

При содержании крыс и мышей в течение двух лет на рационе с примесью 0,37 или 0,75 % Na_3ЭДТА не обнаружено изменений в почках и других органах [336]. В то же время примесь даже 0,02 % Na_3НТА вызывала дисплазию и гиперплазию эпителия мочевых путей, 0,2—1,5 % — гидронефроз, нефриты, а 2 % — развитие эпителиального рака почек, мочеточников, мочевого пузыря у 17—37 % животных [335]. Внутрибрюшинные инъекции по 0,25 г СаЭДТА на 1 кг массы крысы ежедневно в течение 16 суток вели к обратимым гидропическим изменениям проксимальных канальцев [481], более выраженным и затрагивающим все большее число нефронов при дозах 0,5—1,0 г/кг. Хелат PbЭДТА в дозах по 0,14 г/кг в течение нескольких недель не давал изменений [542], а доза 0,5 г/кг перорально в течение 40 дней вела к мутному набуханию канальцев средней и юкстагломерулярной зон [430].

Исходя из этих данных, рекомендуется в клиниках использовать дозы комплексонов, не превышающие 50—100 мкмоль/кг/день [447, 481, 787]. При этом, естественно, необходимо контролировать состояние почек, а лечение проводить курсами по три дня с длительными перерывами [363].

8.7. ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

Токсические дозы ЭДТА вызывают укорочение и отек ворсинок, ускоренный выход эпителиальных клеток из крипты на ворсинку, разрушение эпителия, утончение стенки, заполнение кишечника газами [303, 304, 525, 901, 902]. У собак и телят наблюдали геморрагии в слизистой, кариорэксис, пикноз ядер, инфильтрацию мононуклеарными и эозинофильными клетками [303, 304]. Синтез ДНК в криптах временно подавляется [340, 904], происходит распад коллагена и, как следствие, повышенное выделение оксипролина [304], нарушение транспорта аминокислот [328]; всасывание глюкозы падает до нуля, а для ряда других веществ проницаемость кишечника возрастает [302—304], что связывают с упомянутым нарушением синтеза ДНК [904]. Тяжелое поражение мукозы, вызываемое многократными инъекциями токсических доз СаЭДТА и СаДТПА [900], почти отсутствует при использовании ZnДТПА и ZnЭДТА [901]. Едва ли можно согласиться с мнением, что поражение кишечника вызвано не хелатированием катионов металлов, а продуктами распада молекулы ЭДТА [902]. Другие авторы [619] не наблюдали у мышей изменений в кишечнике при одно- и многократных инъекциях СаДТПА в дозах, превышающих в 6—30 раз

терапевтические; они считают, что слишком мало комплексона, введенного парентерально, проникает в кишечник для того, чтобы вызвать описываемую в ряде работ картину.

8.8. ПЕЧЕНЬ

Дозы 1—5 г CaДТПА на 1 кг массы мыши вызывают вакуолизацию гепатоцитов вследствие жировой дегенерации; вместе с тем органеллы клетки не поражаются. Более высокие дозы ведут к мутному набуханию клеток уже через два часа [619]. Снижается синтез РНК и ДНК, белка в регенерирующей печени. Восстановить эти процессы удается добавлением цинка и марганца; ZnДТПА не вызывает подобных явлений [496]. Интересно, что in vitro в ядрах клеток ZnДТПА, так же как и CaДТПА, подавляет синтез белка; авторы предполагают образование тройных хелатов. Дозы 1—8 ммоль CaДТПА в сутки при длительном применении снижают содержание гликогена в печени [900]. Малые дозы (0,01—0,25 г/кг), вводимые ежедневно в течение 30 суток, не вызывают изменений в печени, за исключением случайных вакуолей [619]. При 10-кратных внутривенных инъекциях кролику CaДТПФ по 150 мг/кг наблюдалось обратимое снижение поглотительной и выделительной функций печени; Ca_2ДТПФ после двух таких курсов снижает диурез у кроликов, но повышает у собак [9].

Все перечисленные изменения носят временный характер и проходят после прекращения введения комплексонов.

8.9. ЛЕГКИЕ

Поскольку одним из возможных путей введения комплексонов в организм является ингаляторный, представляет интерес воздействие их на легочную ткань. Крысам и хомякам ингалировали по 28—112 мкмоль CaДТПА/кг (средний аэродинамический диаметр аэрозоля равнялся 3,25—3,96 мкм) [811]. Это вызывало преходящую везикулярную эмфизему, которая исчезала через три недели. Такие количества комплексона соответствуют одной-четырем принятым для человека дозам (28 мкмоль/кг). Если собакам ингалировать повторно в течение пяти суток по четыре дозы-эквивалента, у них развивается гиперплазия лимфатических фолликулов в подслизистой пилорической части желудка, которая исчезает примерно через четыре недели. У пяти из 16 собак наблюдали атипичные эпителиальные клетки в альвеолах (а также у одной из восьми контрольных, получивших ингаляции физиологического раствора). После четвертой ингаляции у животных появлялась рвота при кормлении (скорее, это вызвано наркозом во время катетеризации легких). В периферической крови изменений не было, в костном мозге — слабая эритроидная гиперплазия, которая,

кстати, имелась и у контрольных собак. В легких наблюдались очаги фиброза, метаплазия альвеолярных клеток, периваскулярный воспалительный процесс, который авторы также не относят за счет ингаляции. Настораживает следующий факт. У 1,4 % крыс, получивших шесть ингаляций по одной дозе-эквиваленту в неделю, развились легочные опухоли. В сходных опытах Н. А. Кошурникова и Э. Р. Любчанский [114] также нашли изменения в легких. Интересно, что в повторных исследованиях [812] авторы работы [811] уже не обнаружили ни эмфиземы, ни других патологических изменений у крысы после однократной или 12-кратных ингаляций CaДТПА, за исключением слабого гистиоцитоза в последнем случае.

8.10. ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСОНОВ НА ЗАРОДЫШИ И ПОТОМСТВО

Большие дозы CaДТПА значительно повышают частоту резорбции зародышей — с 10,5 в норме до 65,5 %, в то время как ZnДТПА не оказывает вредного воздействия. Дозы 200—600 мкмоль CaДТПА/кг не ведут к уродствам новорожденных крысят, но нарушают оссификацию скелета [345]. Применение CaДТПА или ZnДТПА дважды в неделю по 100 мкмоль/кг в течение 44 недель не вызывает изменений веса, периферической крови, а также фертильности у крыс и их потомства [687]. Добавление к ZnДТПА поваренной соли делает хелат токсичным при ежедневных инъекциях в течение всей беременности [369]. Тейлор и Мэйс [853] решили, что повинен в этом эндогенный цинк, и провели эксперимент, который дал неожиданные результаты. Через 15 дней после спаривания двух биглов и перед родами инъецировали внутривенно по 30 мкмоль CaДТПА/кг, т. е. по одной дозе-эквиваленту для человека, в изотоническом растворе поваренной соли. Это не вызвало у беременных собак никаких симптомов, но зато зародыши отреагировали резко: 1) начальный вес у новорожденных был в 1,5 раза ниже нормы; 2) по всему телу появилась серебристо-серая шерсть со светло-коричневой пигментацией морды и ушей, но через три-четыре недели, когда щенки стали получать дополнительную пищу, характерный цвет шерсти восстановился (авторы считают, что дело не в цинке, а в меди, необходимой для фермента тирозиназы при образовании меланина); 3) у двух погибших щенят обнаружена лиссэнцефалия, у третьего — клинические признаки поражения мозга; 4) у $^3/_5$ из оставшихся живых развилась нейтропения. Практический вывод авторов сводится к следующему. Если исходить из гипотезы, что токсичность CaДТПА зависит от суточного потребления цинка (собаки 17 мкмоль/кг в день, человек 2,8), то дозу комплексона для беременных женщин следует снизить в шесть раз.

В дискуссии к докладу [687] Кач указал, что токсическое

действие CaДТПА на процесс клеточного деления обусловлено блокировкой фазы G_1 (обратимое действие) и необратимой блокировкой S-фазы. Л. С. Царапкиным и Г. С. Юковой [263] установлено, что ЭДТА существенно не влияет на митотическую активность проростков гороха и не вызывает хромосомных аберраций, однако значительно повышает частоту хромосомных мутаций; число ненормальных анафаз возрастает с повышением концентрации растворов ЭДТА, увеличивается также процент клеток с фрагментами.

8.11. ДРУГИЕ ТКАНИ

По данным [530], внутривенное введение огромных доз NaЭДТА (9,5—13,5 г в течение 29—60 мин) не вызывает существенных изменений в ЭКГ пациентов с гиперкальциемией, а внутривенное введение CaДТПА не дало изменений пульса и ЭКГ [486]. У кошек под влиянием PbЭДТА снижается кровяное давление, возрастает зубец Т на ЭКГ, что, по-видимому, связано с повышением концентрации ионов K^+ в миокарде из-за временного нарушения отношения Ca/K [738, 739]. Дозы PbЭДТА выше $ЛД_{50}$ действуют возбуждающе на ЦНС и подавляют дыхательный центр у кроликов и морских свинок [789]. Дозы 0,8—1,0 ммоль NaЭДТА/кг ежедневно вызывают у растущих кроликов изменения хрящей эпифиза с замедлением роста и резорбции, тяжелые нарушения циркуляции в зоне метафизов, некроз костного мозга, интенсивное замещение кости ретикулярной соединительной тканью, богатой остеокластами и кровеносными сосудами, полное прекращение костеобразования. Хотя позже нарушения циркуляции уравновешиваются, атрофия трабекул метафизов продолжается и между трабекулярными зонами образуется бедная костью медулярная зона [704].

ДФОА при хроническом применении вызывает патологические изменения линзы глаза [358].

8.12. ОБЩИЕ СИМПТОМЫ

Выраженное побочное действие оказывают высокие дозы комплексонов. Могут наблюдаться оцепенение, дрожь, зевота, гиперемия слизистой носа, чихание. Через 4—8 ч часто наступают недомогание, утомляемость, сильная жажда. Позже — внезапная лихорадка, озноб, тяжелая миалгия, головная боль, анорэксия, тошнота, иногда рвота, частые позывы к мочеиспусканию, боль в суставах, мышцах. Повышение температуры обычно небольшое, иногда скачкообразное. Постепенно симптомы убывают, исчезают жалобы [787]. Терапевтические дозы редко вызывают какие-либо из перечисленных симптомов, хотя

иногда и наблюдается повышенная чувствительность к комплексонам.

Мы приводим эту, часто тяжелую, картину отравления, чтобы подчеркнуть сложность реакций организма, которые в полной мере проявляются при высоких дозировках. Причины такой общей реакции Севэн [787] усматривает в различных механизмах: 1) удаление специфического металла; 2) токсичность образовавшихся в организме хелатов с эндометаллами; 3) мобилизация катионов металлов из тканей во внеклеточную жидкость (возможно, что при этом протекает сложный цикл распада образовавшихся хелатов, пока металл не выйдет через почки); 4) отдельные признаки напоминают гистаминоподобные реакции (чихание, гиперемия слизистой, слезотечение).

8.13. МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧНОСТИ

По мнению Нигровича [643], в почечных поражениях может играть роль цинкзависимая щелочная фосфатаза, но и кобальтзависимая глицилглициндипептидаза тоже ингибируется комплексонами [5]. Действительно, ZnДТПА и CoДТПА менее токсичны [393], однако то же относится и к MnДТПА [485], следовательно, и марганец может играть определенную роль. Кортизон усиливает поражение почек, вызванное CaЭДТА [705], а NaCl, наоборот, снижает [85]. Связь между этими фактами интерпретировал Кач [399]. Имеются и другие предположения: токсическое воздействие метаболитов комплексона [525], образование лигандом свободных радикалов OH (как после воздействия ионизирующего излучения), снижение чувствительности прекапиллярных сфинктеров, оказывающее вазопрессорный эффект [636] и др.

Мы считаем неправильным приписывать многогранные реакции организма одному звену, даже если кажется, что оно в определенный момент является ведущим. Известна только одна неоспоримая связь: ранняя реакция на введение натриевой соли комплексона. Все остальные значительно сложнее. Наблюдаемая корреляция между рядом признаков и уровнем цинка в крови и тканях может быть существенной, но это лишь одно из звеньев. Хотя основные эффекты являются следствием хелатирования поливалентных эндокатионов, не следует пренебрегать и другими возможными сторонами воздействия на организм. При этом соотношение, их удельный вес, очевидно, неодинаковы у разных комплексонов и хелатов. По-видимому, первым событием после инкорпорации комплексона является нарушение равновесия в системе биолигандных соединений. Такой физико-химический «стресс» способен сам по себе нарушить многие биохимические процессы, поэтому сверхвысокие дозы даже ZnДТПА ведут к быстрой гибели животного. При нелетальных дозах

СаЭДТА или СаДТПА к «стрессу» добавляется связывание неких облигатных катионов, что усиливает вызванные нарушения. Этот эффект частично может быть снят заместительной терапией. Ясно, что применение вместо кальциевого другого более прочного хелата (ZnДТПА, CoДТПА, MnДТПА) в меньшей степени отразится на втором механизме, но все же внесет дисгармонию в систему биолигандных соединений. В теоретическом плане изучение нарушений, вызываемых «нетоксичными» хелатами цинка, кобальта, марганца, представляет немалый интерес.

9. ВЫВЕДЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ МЕТАЛЛОВ И РАДИОНУКЛИДОВ

Терапия при отравлении металлами складывается из предотвращения резорбции их из места поступления в организм, борьбы с резорбированной долей и симптоматического лечения. Борьба с резорбированной в кровь долей металлов приобретает исключительно важное значение в связи с тем, что, с одной стороны, мы не в состоянии полностью предотвратить всасывание их из ЖКТ и не располагаем методами снижения резорбции из легочной ткани, а с другой — в профессиональных условиях накопление в организме токсических металлов происходит обычно постепенно, исподволь, ставя нас уже перед совершившимся фактом. Не надо забывать и о возможности непосредственного попадания металлов в подкожную клетчатку или мышцы при случайных поранениях, откуда многие из них легко резорбируются. Частично металлы откладываются в тканях, частично связаны форменными элементами и белками крови, а некоторая доля остается в ионном состоянии. Выделение путем фильтрации через почки или в кишечник ведет к нарушению равновесия, что влечет за собой поступление новых порций металла из органов в кровь; на равновесие влияет и непосредственное выделение металла из печени и других желез в ЖКТ.

Попадание в организм избыточных количеств металла до известных пределов протекает бессимптомно, хотя и представляет двоякую опасность. Во-первых, с течением времени в жидкостях и тканях организма концентрация данного элемента может достичь токсического уровня, что поведет к хроническим нарушениям функций органов. Во-вторых, как известно, значительная доля тяжелых металлов откладывается преимущественно в скелете в труднорастворимой, а следовательно, химически и биологически неактивной, другими словами, нетоксичной форме. При некоторых биохимических сдвигах в организме растворимость этой доли металла может резко повыситься, вследствие чего быстро создается токсическая концентрация ионов элемента в жидкостях организма с острым проявлением симптомов отравления (вспышки). Острые отравления имеют место при поступлении в организм и всасывании относительно больших количеств металла.

Исходя из этого борьбу с токсическим агентом можно осуществлять двумя путями: переведением ионов металла в труднорастворимые соединения (например, сульфиды), усиленно отлагающиеся в тканях, или, наоборот, повышением выделения металла из организма.

Первый метод надо считать паллиативным ввиду возможного в дальнейшем, как уже было сказано, растворения отложившихся в тканях соединений. Применение его оправдывалось лишь тем, что имевшиеся в распоряжении терапевта препараты и процедуры для мобилизации металлов из крови и из органов-депо обладали рядом существенных недостатков. Прежде всего для выведения заметных количеств металла приходилось применять огромные дозы таких препаратов, как соединения йода, серы, минеральных кислот и оснований, витамина D или гормона паращитовидных желез, что вело к значительным побочным явлениям. Кроме того, препараты, а также физиотерапевтические процедуры (диатермия, облучение и пр.) мобилизовали металл из органов в кровь в ионном состоянии, что давало ему возможность вновь вступать в характерные для него соединения, в том числе и нерастворимые, т. е. опять в значительной доле откладываться в тканях. Поэтому для достижения заметного выделения металла необходимо было мобилизовать в кровь большие его количества, что приводило к вспышкам острых симптомов отравления. Необходимо также учитывать способность многих металлов уже после выхода в почечные канальцы или в кишечник вновь реабсорбироваться в кровяное русло.

В последние десятилетия в токсикологии все большее значение стал приобретать новый, более опасный токсический агент — радиоактивные элементы и радиоактивные изотопы металлов. Испускаемые ими альфа-, бета-частицы и гамма-кванты настолько биологически действенны, что поражение радиочувствительных тканей вызывается ничтожно малыми дозами.

Поскольку в основе токсического действия излучателей лежит не химический фактор, который может быть подавлен переведением металла в нерастворимое состояние, а физический, методы терапии, способствующие повышенному отложению их в тканях, не только бессмысленны, но и вредны, так как в этом случае ткани, а значит, и весь организм будут получать более высокую дозу излучения; единственно рациональным при этом является быстрейшее выведение радиоактивного вещества из организма. Ввиду того, что по физико-химическим свойствам изотопы металла практически не отличимы, для выведения радионуклидов могут быть применены те же препараты, что и для стабильных изотопов.

Следовательно, выведение из организма токсического агента

при отравлении излучателями — единственный, а при отравлении стабильными изотопами — наиболее желательный метод борьбы.

В целях выработки оптимальной схемы комплексонотерапии или, в более широком плане, хелатотерапии эксперименты на животных проводятся многопланово. Как в отношении металла (излучателя), так и комплексона (хеланта, лиганда) в опытах на животных варьируют: 1) путь введения в организм (внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно, подкожно, интратрахеально, вдыхание аэрозолей); 2) физико-химическое состояние (простая соль, монодентатный или хелатный комплекс, коллоидный раствор); 3) весовую дозу; 4) кратность; 5) длительность введения (инъекция, продолжительная инфузия и пр.); 6) момент применения хеланта до или после инкорпорации излучателя. Как правило, при изучении ранней эффективности ограничиваются однократным применением комплексона, а при отсроченной — и многократным. Прослеживают величину суточных выделений излучателя с мочой и калом в контрольной и подопытной группах животных или в контрольный период и в дни применения комплексонов. Радиометрический метод исследования обладает высокой чувствительностью и относительно прост. Опыты со стабильными изотопами металла требуют применения специальных химических или физических методов, включающих сложную обработку тканей и выделений. Поэтому часто предпочитают исследовать влияние хелантов не на обмен в организме, а на токсичность стабильных изотопов металлов.

Эффективность воздействия комплексона или других мероприятий на обмен металла может быть охарактеризована изменением величины депонирования излучателя в тканях (в сравнении с контрольной группой), снижением начального содержания, повышением его выделения из организма. Забой животных производят в разные сроки после применения воздействия (от нескольких часов до недели, чаще всего — через один-два дня). В связи с этим важно знать, отражается ли срок, прошедший с момента введения комплексона, на оценке его эффективности. Если действие комплексона кратковременно (например, повышенное выделение иттрия под влияние ЭДТА длится не более 24 ч), то момент исследования не играет роли. Так, у крыс, которым инъецировали ЭДТА через 10 мин после внутривенного введения $^{91}YCl_3$, забитых спустя одни, двое, четверо или семь суток, происходит примерно одинаковое снижение содержания излучателя в органах по сравнению с контролем:

	Дни			
	1	2	4	7
Печень (в % от контроля)	51	51	48	42
Почки	16	20	25	21
Скелет	18	23	23	18

Если комплексон обладает выраженным последействием, как, например, ДТПА в отношении радиоцерия, то интервал между постановкой опыта и забоем животных существенно сказывается на оценке эффективности, так как у леченых животных излучатель в течение многих дней ускоренно выделяется из мягких тканей, в особенности из печени, ежедневно увеличивая разницу с контролем. Данную особенность следует иметь в виду при сопоставлении материалов разных исследований.

Огромное количество работ по действию комплексонов на обмен радионуклидов в организме серьезно затрудняет объективный отбор тех из них, в которых четче изложены определенные положения. Поэтому, помимо отдельных рисунков, мы приводим сводные таблицы, из которых читатель сможет получить дополнительную информацию и сделать свои выводы. Элементы расположены по их принадлежности к соответствующим химическим группам или рядам.

9.1. ГРУППА ЩЕЛОЧНОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ

Стронций. Один из наиболее опасных в токсикологическом отношении радионуклидов — ^{90}Sr. В выдержанном растворе осколков ядра урана он составляет около 15 % от всех излучателей. Его дочерний продукт ^{90}Y обладает высокой энергией бета-частиц (2,2 Мэв). Величина всасывания стронция из ЖКТ (10—80 %) зависит от возраста, физиологического состояния, состава диеты, типа химического соединения излучателя и др. Л. А. Булдаков (цит. по [22, с. 96]) на собаках показал, что перорально введенный радиостронций появляется в крови через 5 мин, а в лимфе — через 10 мин. Поскольку он быстро выбывает из кровяного русла, его высокая концентрация в крови в течение более 8 ч свидетельствует о том, что стронций всасывается постепенно по мере продвижения по ЖКТ. Через 15 мин после ингаляции аэрозолей ^{90}Sr [203] основные количества излучателя находятся в голове (46,2 %), ЖКТ (32,1 %), на коже (6,63 %) и в легких (3,56 %). Во внутренних органах к этому времени содержится мало активности: в скелете 2,1, в крови 1,4, в печени 0,4, почках 0,1, мышцах 1,1 %. В дальнейшем содержание активности в голове падает в результате заглатывания стронция, находившегося на слизистых оболочках и коже головы, что приводит к увеличению активности в ЖКТ к первому часу до 53,6 %. Из легких стронций всасывается быстро — уже через один день в них содержится лишь 0,05 %. Полностью резорбируется он также из подкожной и мышечной тканей. Около 75 % стронция крови находится в плазме. Его комплексы с белками [158] и аминокислотами [153, 606, 793] малоустойчивы. Наибольшим сродством к нему из биолигандов обладает лимонная кислота ($\lg K=2{,}85$), а основная доля стронция в плазме крови представлена свободными катионами.

Избирательное накопление стронция в костной ткани (до 70—80 % от всосавшегося из ЖКТ или от инкорпорированного парентерально) происходит путем ионного обмена и разрушения хелатных соединений в специфических условиях костных структур [258]. В отношении механизма всасывания стронция из ЖКТ — простая диффузия или активный транспорт переносчиком — нет единого мнения.

Проблема профилактики и лечения отравлений радиостронцием исключительно сложна. В принципе мероприятия сводятся к следующему: 1) предотвращение резорбции излучателя из ЖКТ, а впоследствии — его реабсорбции в ЖКТ и почках; 2) снижение депонирования в скелете всосавшейся доли; 3) мобилизация из скелета и организма отложившегося излучателя.

Следует заметить, что ряд воздействий и средств обладает разносторонними свойствами. Так, длительное содержание подопытных животных на определенном искусственном рационе может снизить не только величину резорбции или реабсорбции излучателя из кишечника, но и сорбционную способность костной ткани и, наконец, транспортных систем крови. С другой стороны, преципитанты, сорбенты, не обладающие высокой избирательностью, снижают всасывание и излучателя, и необходимых организму химических элементов.

В целях предотвращения всасывания радиостронция из ЖКТ были испытаны различные диеты. Рацион с высоким содержанием кальция заметно снижает резорбцию стронция, особенно у молодых животных. Сходные результаты получены при уменьшенном потреблении фосфора. Применение сульфатов натрия, магния, образующих осадки со стронцием и, кроме того, обладающих слабительным действием, снижает примерно вдвое поступление излучателя в ткани. Такие ионообменники, как КУ-2, введенные в желудок предварительно или одновременно с радиостронцием, снижают его всасывание в 5—10 раз. Наилучшие результаты дают сорбенты: смесь активированного кальцием сульфата бария с сульфатом натрия или кальция, а также адсобар и полисурьмин [85, 89], подавляющие резорбцию в 16—33 раза (табл. 29). Большие надежды возлагаются также на альгинаты (полимеры *D*-маннуроновой и *L*-гулуроновой кислот, соединенных через гликозидные 1,4-связи), образующие довольно прочные комплексы со стронцием в присутствии кальция. Альгинат натрия или кальция, скормленный совместно с радиостронцием, снижает его всасывание в 3—6 раз, а при профилактическом применении — в 10—20 раз. Здесь особенно важна избирательность альгината, вследствие чего длительный его прием не нарушает минеральный обмен организма [61, 877]. Другое плохо всасывающееся комплексообразующее вещество — тетрациклин — слабо влияет на резорбцию стронция из кишечника [182].

Таблица 29

Влияние перорально введенных веществ на величину всасывания радиостронция из ЖКТ

Вещество	Доза и сроки применения	Объект исследования	Содержание в скелете, % от контроля	Ссылка
Тетрациклин	0,1 ммоль, за 30 мин	Крысы	17	[182]
	0,1 ммоль, одновременно	»	54—87	[182]
Адсобар	25 г, через 4—5 мин	Человек	23	[85, 89]
Полисурьмин	4 г » 4—5 »	»	7	[85, 89]
	10 г » 4—5 »	»	5	[85, 89]
$BaSO_4+Na_2SO_4$ (активированный)	0,8 ммоль, через 10 мин	Крысы	7	[42, 100]
$BaSO_4+CaSO_4$ (активированный)	1,6 ммоль, »	»	3	[42, 100]

Относительно возможности предотвращения вторичного всасывания, т. е. реабсорбции из кишечника того радиостронция, который поступает из скелета в процессах обмена, данные противоречивы [399, 800, 881]: в основном эффект незначителен. В этом направлении едва ли можно рассчитывать на успех ввиду того, что выделение стронция с калом составляет слишком малую долю от депонированного в костной ткани. Значительно больший эффект наблюдается при подавлении реабсорбции в канальцах почек [108].

Было испытано также изотопное разведение, т. е. добавление к радиоактивному стронцию в рационе различных количеств стабильного стронция [99, 399]. Это значительно уменьшает резорбцию излучателя. Однако данный способ нельзя использовать в течение длительного времени, так как насыщение костей стронцием ведет к стронциевому рахиту, внутриутробной гибели потомства или к отставанию в росте выживших животных [627].

Еще сложнее проблема мобилизации радиостронция из скелета. В 1950 г. А. Кач с сотрудниками установил, что одновременное или раннее применение ЭДТА не ускоряет выделение стронция с мочой, а усиливает его депонирование в скелете крыс. Такой же эффект отмечен и на людях [610]. Впрочем, есть работы [866], в которых показано статистически достоверное усиление выделения и снижение депонирования ^{90}Sr в скелете после инъекции Na_4ЭДТА или $Na_2CaЭДТА$.

Далеко не всегда данные по выделению радиостронция из организма соответствуют величине его отложения в скелете (табл. 30). Повышение выделения стронция с мочой в два и более раз вызывают одновременно с ним введенные ДЭЭТА, ДЭСТА, КЭДТТА [108], примененные через две минуты ПЭПАФ, ПЭИА [202] или в первые полчаса цитрат натрия

Таблица 30

Предотвращение депонирования и ускорение выделения радиостронция из организма

Способ введения		Вещество	Срок применения до и (или) после радиостронция	Однократная доза вещества	Выделение *		Содержание в скелете, % от контроля	Источник
радиостронция	вещества				с мочой	с калом		
в.б.	п.о.	ГМФ	Ежедневно 42—1-й дни до и 1—100-й дни после	40 мг/кг	1	1	—	[800]
в.б.	в.б.	Тетрациклин	За 5 дн.	150 »	—	—	71	[392]
»	»	»	За 4 »	150 »	—	—	75	[392]
»	»	MgS_2O_3	Совместно	375 мкмоль	—	—	67	[415]
»	»	MgГМФ	То же	375 »	—	—	64	[415]
»	»	MgЭДТА	»	375 »	—	—	72	[415]
»	»	SrДЭЭТА	»	300 »	—	—	50	[380]
в.в.	в.в.	CaДЭЭТА	»	10 »	2,5	—	—	[108]
в.б.	в.б.	CaДЭЭТА	»	40—50 мг	—	—	76	[177]
в.в.	в.в.	CaДЭСТА	»	10 мкмоль	3,2	—	90	[108]
»	»	CaКЭТА	»	10 »	2,9	—	102	[108]
»	»	CaДТТА	»	10 »	0,9	—	82	[108]
»	»	CaОДТТА	»	10 »	0,8	—	73	[108]
»	»	CaТКК	»	10 »	0,8	—	88	[108]
»	»	CaДТПА	»	10 »	1	—	99	[108]
в.б.	в.б.	CaДТПА	»	40—50 мг	—	—	93	[177]
п.к.	п.к.	Криптанд-222	»	50 мкмоль	3,5	—	30	[628]
в.в.	в.в.	Тирон	»	180—300 мкмоль	—	—	89	[568]
»	в.б.	»	Сразу после	1200 »	—	—	77	[568]
в.б.	»	SrДЭЭТА	То же	800—1660 мкмоль/кг	—	—	63—73	[384, 389, 797]
»	»	SrЭДТА	»	800 »	—	—	90	[566]
»	»	SrЦПДТА	»	800 »	—	—	70	[567]
»	»	SrТПГА	»	800 »	—	—	90	[566]
»	»	CaТПГА	»	800 »	—	—	90	[566]

Окончание табл. 30

Способ введения		Вещество	Срок применения до и (или) после радиостронция	Однократная доза вещества	Выделение *		Содержание в скелете, % от контроля	Источник
радиостронция	вещества				с мочой	с калом		
в.в.	в.б.	Тетрациклин	Сразу после	30 мг	—	—	100	[799]
п.к.	»	Родизонат	»	5 »	1	—	100	[881]
в.б.	п.к.	СаЦГДТА	Сразу и через 1 ч	40 »	—	—	100	[188]
п.к.	в.б.	NaTKK	» » 6, 24, 30 ч	34 мг/кг	1,7	—	72	[540, 650]
»	п.к.	$Na_2S_2O_3$	» » 1—3 дн.	100 мкмоль	1,8	—	66	[651]
»	п.о.	Алюминия цитрат	» » 1—6 дн.	1000 »	—	—	57	[872]
в.в.	в.в.	ПЭПАФ	Через 2 мин	20 »	3	1,5	64	[202]
»	»	ПЭИА-3	То же	20 »	2,7	1	74	[202]
»	»	ПЭИА-70	»	20 »	2,4	1,3	72	[202]
»	в.б.	Натрия цитрат	Через 30 мин	?	2,4	—	—	[761]
»	в.в.	СаДЭЭТА	» 37 мин	10 »	2,3	—	—	[108]
в.б.	»	СаЭДТА	» 1,5 ч, 1 и 2 дн.	500 мг	—	—	144	[176]
»	п.к.	СаЭДТА	»	500 »	—	—	85	[176]
в.в.	в.б.	Криптанд-222	Через 2 ч	20 »	—	—	58	[318]
»	в.в.	СаДЭЭТА	» 3 ч	10 мкмоль	0,7	—	—	[108]
»	»	СаДЭЭТА	»	100 »	1,5	—	—	[108]
»	в.б.	Тетрациклин	Ежедневно 1—10-й дни после	30 мг	—	—	100	[799]
в.б.	»	»	То же	100 мг/кг	—	—	95	[392]
»	»	»	»	150 »	—	—	116	[392]
в.в.	в.в.	СаДЭЭТА	Через 7 дней	100 мкмоль	1,8	—	—	[108]
в.б.	»	СаЭДТА	Ежедневно 8—13-й дни	500 мг	—	—	108	[176]
»	в.б.	То же	То же	500 »	—	—	94	[176]
»	п.к.	»	»	500 »	—	—	78	[176]
»	в.в.	»	Ежедневно 15—20-й дни	500 »	—	—	80	[176]
»	в.б.	»	То же	500 »	—	—	79	[176]
»	п.к.	»	»	500 »	—	—	64	[176]
в.в.	в.б.	Триметафосфат	Ежедневно 21—32-й дни	40 »	—	—	87	[245]
в.б.	п.к.	СаЭДТА	» 31—36-й дни	500 »	—	—	62	[176]

* Выделение выражено через отношение подопытной и контрольной групп.

[58, 108, 395, 399, 541, 650, 761, 866]. По степени снижения депонирования излучателя в скелете наибольший эффект из всех солей лимонной кислоты дал цитрат алюминия [872].

Одно время возлагались надежды на поли-, метафосфат и ГМФ [47, 48, 150, 207, 210, 231, 245, 377]. Многие из них играют важную роль в организме [137], подвержены метаболическим превращениям и в эффективных дозах токсичны. Наименее токсичный из них, триметафосфат, инъецируемый ежедневно с 21-х по 32-е сутки после внутривенного введения ^{90}Sr, снизил его содержание в скелете с 33,5 до 29,2 % [199, 245].

Данные о влиянии тетрациклина противоречивы [182, 392, 650, 799]. Действие тетрациклина обусловлено не хелатированием и мобилизацией стронция из скелета, а нарушением механизма его депонирования вследствие взаимодействия антибиотика с поверхностью костной ткани [392, 399].

Причины низкой эффективности комплексонов в отношении стронция известны. Поэтому особое внимание привлекли работы, в которых использовали макробициклическое соединение криптанд-222, образующее со стронцием значительно более стойкие хелаты ($K=10^8$), чем с кальцием ($K=10^{4,4}$). При их совместной подкожной инъекции выделение ^{85}Sr с мочой крысы в течение трех суток составило около 70 %, тогда как у контрольных животных — только 20 % [628]. При совместном внутрибрюшинном введении депонирование радиостронция в скелете снижается вдвое [106]. Внутрибрюшинные инъекции по 20 мг на крысу этого препарата через полчаса и еще два-три раза в период с первых по девятые сутки после внутривенного введения ^{85}Sr снизили содержание излучателя в скелете до 58—62 % от контроля [318], причем было выяснено, что эффективна только первая инъекция препарата. Уже через два часа криптанд значительно слабее влияет на депонирование стронция (81 % от контроля), а через четыре часа его эффект едва заметен (90 %). Отсюда авторы заключают, что криптанд удаляет только циркулирующий в крови излучатель.

Краун-эфиры образуют стойкие хелаты с одновалентными катионами щелочной группы, в особенности с калием [154]. Сходные с ними по строению антибиотики способны встраиваться в клеточную мембрану. Если бы удалось изменить их циклическую структуру, чтобы сделать ее избирательной к стронцию, эти соединения могли бы представлять интерес в данной области.

В поисках решения «стронциевой» проблемы были испробованы и другие принципы воздействия: 1) подавление кальцинации костной ткани пиро- и полифосфатами, фторидами, фторацетатом; 2) стимуляция декальцинации и резорбции кости гормоном паращитовидных желез, витамином А, янтарной кислотой, хлористым аммонием, респираторным ацидозом; 3) подавление реабсорбции в почечных канальцах ртутными диуре-

тиками, салициловой кислотой; 4) воздействие на клеточную проницаемость гиалуронидазой. Во всех случаях получены отрицательные результаты [800, 801]. Единственным эффективным методом, повышающим в 17 раз выделение радиостронция с мочой, оказалось подавление пассивной реабсорбции излучателя в почечных канальцах при помощи сульфатного осмотического диуреза [108].

Паратиреоидный гормон, а также высокие дозы витамина А, играющие важную роль в костном обмене кальция, практически не влияют на обмен стронция [437, 801, 822, 866]. Лишь длительное отсроченное применение паратгормона вызывает едва заметное (3 %-ное) снижение содержания радиостронция в скелете крысы [822]. Кач [399] считает, что этот гормон мобилизует стронций и кальций только из тех участков кости, которые непосредственно не контактируют с легкообменивающимся пулом металлов. Незначительно усиливает выделение излучателя и кортизон [437]. Кальцитонин, подавляющий резорбцию кости, при длительном введении оказывает воздействие на содержание стронция только у пациентов с высокой скоростью костного обмена [298]. Паратиреокрин и камполон не усиливают воздействие цитрата на поведение радиостронция [261].

Таким образом, «стронциевая» проблема далека от своего решения. В. С. Балабуха и Г. Е. Фрадкин [22] считают, что пока мало внимания уделяется физиологическому направлению исследований, включающему воздействия на нейрогуморальные механизмы регуляции минерального обмена. Вместе с тем следует учитывать, что значительное изменение гомеостаза организма чревато угрожающими здоровью нарушениями метаболизма и функций органов.

Сейчас трудно сказать, имеет ли перспективы поиск новых комплексообразующих веществ, если фосфаты и криптаты, предпочитающие Sr перед Ca, дали не слишком обнадеживающие результаты. У остальных известных веществ отрицательное значение $K_{выт}$ слишком велико, причем оно увеличивается с ростом K_{CaA}. Вместе с тем не лишне напомнить, что дочерним продуктом ^{90}Sr является ^{90}Y, который достаточно хорошо мобилизуется из тканей комплексонами.

Барий. Подобно стронцию, для ^{140}Ba характерен быстрый клиренс крови, высокое накопление в скелете — около 65 % уже через 6 ч после его внутривенного введения. В первые четыре дня выделение с калом достигает 25—30 %, с мочой 10 %. Из кишечника всасывается в зависимости от возраста 10—40 %. Но имеются и различия. Естественная мобилизация бария из скелета ($T_{1/2}$=2 мес) происходит быстрее, чем стронция; перераспределение его между эпифизом и диафизом протекает также быстрее (примерно 2 дня), чем стронция (около 2 мес) [146]. Цитрат натрия, гепарин, ЭДТА, инъецированные через одну

минуту после внутрибрюшинного введения $^{140}BaCl_2$, не повлияли на поведение излучателя [146]. Слабое влияние оказывали ДТПА, ДЭЭТА; в 2,5—3 раза повышал выделение бария с мочой осмотический сульфатный диурез или инъекция сульфата натрия [70, 109]. Водная суспензия сернокислого бария в 12 раз уменьшала всасывание излучателя из кишечника [146].

Радий. В связи с широким использованием радия в медицине и технике выполнено много исследований по обмену и действию этого излучателя, но мало количественных данных, отражающих динамику его поведения в организме. Ю. И. Москалев в ряде работ приводит следующие данные: внутривенно введенный изотоп радия (торий-*X*) депонируется в повышенных концентрациях в почках (3,45 % от введенного в 1 г сырой ткани), эпифизе и метафизе кости (2,41 %), подчелюстной слюнной железе (2,02 %), щитовидной железе (1,74 %), диафизе кости (1,42 %), железистой части слизистой желудка (1,42 %) и в слизистой тонкого кишечника (1 %). У молодых крыс излучатель больше задерживается в костях; взрослые животные более интенсивно выделяют радий с мочой. Всасывание из мышечного депо происходит быстро (в течение одного часа более 60 %), особенно у растущих животных.

Поскольку комплексоны не влияют на поведение радия, наиболее перспективны средства, снижающие всасывание излучателя из кишечника. Альгинат натрия связывает избирательно радий в желудочно-кишечном тракте; примененный за два часа до отравления, он снижает в 100 раз поступление излучателя в организм; меньший интервал (0,5—1 ч) дает менее выраженный эффект, но даже примененный через два часа после отравления альгинат подавляет резорбцию радия с 47 до 27 % [877]. Это объясняется, во-первых, связыванием доли радия, задержанной эпителиальными клетками слизистой кишечника, во-вторых, предотвращением повторного всасывания радия, вышедшего в просвет кишечника с пищеварительным соком и через кишечную стенку.

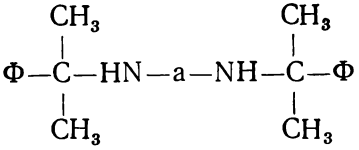
Не следует забывать, что одним из дочерних продуктов ^{224}Ra является ^{212}Pb. Это делает возможным использование комплексонов как для удаления дочернего излучателя, так и в диагностических целях [629].

Таким образом, для группы щелочноземельных металлов пока не найдены вещества, способные в заметной степени мобилизовать депонированный в тканях излучатель, поэтому единственный эффективный способ — своевременное предотвращение их всасывания из кишечника. Надо учитывать, что даже такие относительно избирательные препараты, как альгинат, адсобар, могут влиять на резорбцию биологически важных катионов — железа, цинка, меди, кальция, магния.

Бериллий. Химия растворов бериллия подробно рассмотрена в работах [18, 112]. Атом бериллия имеет металлический радиус

0,89 Å и ионный радиус 0,31 Å, что значительно отличает его от остальных (щелочноземельных) элементов II группы периодической системы: Be^{2+} образует преимущественно ковалентные связи, тогда как остальные элементы — только ионные. Бериллий легко дает оксо- и гидроксокомплексы: в разбавленных растворах (ниже 0,05 моль) основными частицами являются $[Be(OH)]_3^{3+}$, а при сильном разведении существует в виде ионов Be_2OH^{3+} и $Be(OH)_2$. При образовании комплексов отдает предпочтение кислородсодержащим органическим соединениям. В нейтральной среде его комплексные ионы обычно протонированы или гидроксилированы — BeH_nA или Be(OH) A. Поэтому константы устойчивости нормальных хелатов BeУДА ($10^{10,36}$) и BeЭДТА ($10^{9,2}$) не отражают их истинную прочность в биологических жидкостях. Наиболее стойкие нормальные хелаты образуются с салициловой и сульфосалициловой кислотами ($K_{MA} > 10^{11}$; $K_{MA_2} > 10^{20}$).

В производственных условиях бериллий попадает в организм в основном через дыхательные пути; из кишечника всасывается незначительно. Вызывает тяжелое заболевание с выраженным поражением легочной ткани (бериллиоз). Биологические исследования показали, что ускорить выделение бериллия из организма трудно. Дж. Шуберт с сотрудниками в разные годы установили, что ЭДТА и ДТПА неэффективны, тогда как цитрат натрия или циркония, инъецированные даже через два часа после введения $^7BeCl_2$, повышают выделение излучателя с мочой с 30 до 47—50 %, слегка снижая содержание в кале (с 10 до 6 %); оказывает воздействие также ауринтрикарбоновая кислота. Однако эти вещества сами по себе токсичны в эффективных дозах. О. Г. Архиповой показано [7, 12, 18], что аминоалкилполифосфоновые кислоты (АМФК) [12, 18, 96, 700, 769] наиболее перспективны в борьбе с бериллиозом. Так, при отравлении мышей и крыс абсолютно летальными дозами хлорида или сульфата бериллия [12, 18] не оказали защитного действия цитрат и салицилат натрия, ауринтрикарбоновая кислота, ДТПА, ДЭЭТА. Наиболее эффективным оказался аналог ДТПА, содержащий пять метилфосфоновых групп (ДТПФ, см. табл. 3): инъецированный в дозе 500 мг/кг внутрибрюшинно вслед за бериллием он дал 100 %-ную защиту; существенное снижение его дозы (до 150 мг/кг) мало сказалось на эффективности (95 % защиты). Другие вещества относились к бисизопропилфосфоновым производным:



Здесь Ф — фосфоновая группа; a = $CH_2 - CH_2$ (фосфицин, ЭДДИФ); a = $(CH_2)_2$—NH—$(CH_2)_2$ (ДТДИФ, ДТИФ); a =

$=(CH_2)_2—O—(CH_2)_2$ (ДЭЭДИФ, ОБИФ); $a=(CH_2)_2—S—(CH_2)_2$ (ДЭСДИФ, ТБИФ).

Из них полную защиту обеспечил ДТДИФ (ДТИФ) в дозе 500 мг/кг, а при вдвое меньшей дозе выжило 90 % крыс; несколько слабее защищали ЭДДИФ (фосфицин) и ДЭЭДИФ (ОБИФ) — 90 % крыс выживало при дозе веществ в 500 мг/кг. Из этой серии резко выпадает ДЭСДИФ (20 % выживших крыс).

Для перечисленных комплексонов известны следующие K_{CaA}: ДТПФ $10^{6,7}—10^{7,1}$, ДЭЭДИФ $10^{5,6}$, ДЭСДИФ$<10^3$, ЭДДИФ$<10^2$, ДТДИФ<10; константы устойчивости дипротонированных хелатов Be^{2+} с этими лигандами несколько выше 10^7. В связи с этим возникают вопросы: 1) что определяет избирательность именно фосфоновых, в отличие от ацетатных, групп к бериллию по сравнению с кальцием, если у тех и других комплексонов донорами электронов являются атомы кислорода; 2) чем объяснить высокую эффективность ДТПФ при малой константе вытеснения кальция бериллием? В химической литературе [66,769] указывается на отсутствие координационных связей Be^{2+} с атомом азота, а также с ацетатными группами, если лиганд содержит одновременно и метилфосфоновые группы, с которыми координирует бериллий. Но как тогда объяснить, что ЭДУФ, имеющий две фосфоновые и две ацетатные группы (см. табл. 3), практически не защищает животных от отравления бериллием [12]. Установлена также возможность образования гетеронуклеарных комплексов Be—A—M, где в качестве M выступают элементы первой переходной группы: марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк.

Можно предположить, что более высокое, чем у Ca^{2+}, отношение заряда к радиусу у Be^{2+}, его выраженная тенденция к образованию ковалентных связей, наряду с высоким отрицательным зарядом фосфоновой группы и ее пространственной структурой в целом, включая и атом P, создают особые преимущества для образования цикла с участием бериллия. Не исключено образование гетеронуклеарного комплекса бериллия, в котором вторым катионом выступает Ca^{2+}, и, таким образом, оба катиона перестают быть конкурентами (в этом случае отношение K_{BeA}/K_{CaA} теряет смысл). Наконец, очевидно взаимное влияние фосфоновых и ацетатных группировок. В известных нам структурах комплексонов они оказывают друг на друга, пожалуй, отрицательное воздействие. Возможно, что при ином пространственном расположении удастся использовать специфику каждой из них.

В принципе антидотное действие какого-либо вещества может ограничиваться связыванием катионов токсического металла, чем блокируется его биологическая активность. Это одна из сторон действия также и комплексонов; основная же состоит в выведении токсического агента из организма. В связи с этим

интересно сопоставить, имеется ли соответствие между защитным эффектом разных АМФК и их способностью предотвращать депонирование или ускорять мобилизацию бериллия из тканей. В работах [7, 18] показано, что АМФК, инъецированные внутрибрюшинно через 10 мин после введения $^{7}BeCl_2$, значительно снижают его задержку в организме в течение первых суток: ДТПФ — до 23 % от контроля (т. е. в 4,5 раза), остальные — до 50 %. Следовательно, по интегральному выведению ДТПФ четко отличался от остальных веществ, а с другой стороны, не выявлена причина малого защитного действия ДЭСДИФ. Поэтому авторы работы [18] сопоставили декорпорирующий эффект АМФК на органном уровне: все вещества примерно в равной мере снизили концентрацию бериллия в печени, почках, селезенке — до 20—35 % от контроля. Различия имели место по скелету: ДТПФ снизил концентрацию излучателя вдвое, равный с ним по защите ДТДИФ — до 66 %, а следующая по антидотному эффекту пара, ДЭЭДИФ и ЭДДИФ, до 81 и 97 % соответственно. В то же время слабый антидот — ДЭСДИФ — вклинился между ними (86 %). Таким образом, соответствие между защитным эффектом и степенью выведения токсического металла из организма проявилось не слишком четко: или для этого нужен более обширный материал, или вообще такое соответствие можно ожидать лишь в общих чертах. Тогда истинные причины антидотного действия, как уже было сказано, заключаются не только в декорпорации.

Преимущество АМФК состоит в том, что они не вызывают гипокальциемии из-за малой стойкости их кальциевых хелатов, поэтому могут использоваться в натриевой форме.

9.2. ПЕРВЫЙ РЯД ПЕРЕХОДНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Хром. При профессиональном контакте, вдыхании пыли хром вызывает тяжелое поражение кожных покровов, легких, других органов. Шестивалентный хром всасывается на 15—20 % из ЖКТ, трехвалентный — менее 0,5 %. В крови Cr^{6+} прочно фиксируется эритроцитами, связан гемоглобином, Cr^{3+} почти не проникает в эритроциты, ассоциирован в основном с белками плазмы; отношение концентраций эритроциты/плазма для Cr^{6+} и Cr^{3+} равно соответственно 100 и 0,01 [122]. По другим данным [59], Cr^{6+} распределен поровну между форменными элементами и плазмой. Характер распределения внутривенно введенного Cr^{3+} по тканям и его выделения из организма зависит, как и других гидролизующихся металлов, от весовой дозы: с ее увеличением возрастает депонирование металла в печени с 4 до 50 % и снижается в скелете с 14 до 5 %; выделение с мочой и калом падает с 43 и 5 до 12 и 1 % [222]. После ежедневных внутрибрюшинных инъекций Cr^{3+} мышам в течение четырех недель найдены следующие концентрации: почки и гонады —

по 1,83, печень — 1,46, мозг — 0,74 % от введенного на 1 г ткани [845].

Экспериментальных и клинических работ по применению комплексонов при отравлении хромом мало. Установлено [184], что мазь, содержащая ЭДТА и в качестве восстановителя аскорбиновую кислоту, защищает в заводских условиях кожные покровы от загрязнения хромом. В опытах на животных [845] многократными инъекциями CaЭДТА удалось снизить содержание хрома в мягких тканях лишь в 2—3 раза, а CaДТПА дал еще меньший эффект. В целом полученные результаты не обнадеживают. Это и неудивительно, так как ЭДТА не взаимодействует с $Cr_2O_7^{2-}$ в щелочной среде [184], а реакция с Cr^{3+} протекает медленно, ступенчато [511]. При этом образуются так называемые «робюст»-хелаты, которые, со своей стороны, инертны и стойки в условиях организма. Это позволяет использовать их в диагностических целях [136, 355, 444, 782, 823, 874].

Марганец. Один из важнейших микроэлементов, принимающий участие во многих ферментных системах [57, 256]. Содержание его в организме человека составляет 12—20, в мышцах 2—5, в головном мозгу 0,34, в печени 0,28 мг, концентрация в крови 0,7—1,5 мкмоль. В плазме он связан трансферрином, в эритроцитах — порфирином. Суточное выделение у человека с мочой составляет 1—30 мкг, с калом 5—10 мг. Характерно быстрое исчезновение его из крови [8, 609]. У сварщиков, работающих с электродами, содержащими марганец, концентрация металла в крови повышена в 5,5 и в моче в 10 раз [23].

У крыс при обычном питании в суточной моче определяют 2,8—4,1 мкг, а в первые дни голодания — 1,5 мкг [630]; поскольку кал на содержание марганца не исследовали, автор судит о его количестве по соотношению кал/моча в опытах с невесомым $^{54}MnCl_2$. Однако это соотношение далеко не сходно у разных экспериментаторов. Так, даже при одном и том же способе инкорпорации — внутривенном — оно варьирует за первые 24 ч от 29 [221] до 50 [571], за второй день — от 225 [571] до 533 [630]. Добавление стабильного изотопа значительно увеличивает экскрецию через кишечник [571], а следовательно, и указанное отношение. При других путях инкорпорации соотношение кал/моча в первые 24 ч составляет [4, 8, 10, 11]: при пероральном — 250, интратрахеальном — 100, внутрибрюшинном — 24; в следующие дни соотношение менялось. С учетом сказанного нельзя считать правомерным использованный в работе [630] пересчет.

Всасывание марганца из ЖКТ в опытах на животных зависит от весовой дозы и колеблется от долей процента при высоком содержании металла в рационе до 50 % при невесомых количествах.

В первые сутки после внутривенной инъекции $^{54}MnCl_2$ самкам крыс восьмимесячного возраста [221] в печени депониру-

Таблица 31

Содержание ^{54}Mn в органах и выделениях крыс, % от введенного

Биосубстрат	Внутривенно					Интратрахеально			Перорально	Внутрибрюшинно	Подкожно
	Время после введения, дни										
	1	2	3	4	13	4	7	45	4	4	5
Печень	24	17	13	14	17	10	4	1,4	2	7	—
Почки	6	3	3	2	3	0,7	0,2	0,3	0,2	0,7	—
Скелет	3	3	3	2	2,5	—	0,1	0,6	—	—	—
Мягкие ткани	55	—	—	21	29	—	—	—	—	—	—
Мышцы	—	15	13	—	—	—	—	—	—	—	—
Поджелудочная железа	—	2,5	2,5	2,6	—	—	—	—	—	—	—
Моча	0,4	0,5	—	0	0,9	0,4	—	—	0,2	0,5	1
Кал	12	37	—	58	47	21	—	—	34	31	84
Источник	[221]	[571]	[570]	[493]	[221]	[10]	[10]	[10]	[10]	[10]	[836]

Примечание. Данные работы [571] приблизительны, так как рассчитаны по рисунку; результаты работы [10] пересчитаны из концентраций в органах; выделения с мочой и калом приведены кумулятивные.

ется 24 %, в почках — 5,7 %, в остальных мягких тканях — 55 %, а в скелете только 3 %; выделение с калом составляет 11,9 %, в моче обнаружены лишь доли процента (табл. 31). При других способах инкорпорации также превалирует выделение металла с калом. Часть марганца в организме находится в свободном, легко мобилизуемом состоянии, другая — связана прочно [609]. Это подтверждено тщательно проведенными исследованиями на крысах-самках 15—19-недельного возраста, которым $^{54}MnCl_2$ инъецировали внутривенно и прослеживали его обмен в интервале 1 ч — 34 дня [571]. Полученные данные описаны суммой двух показательных функций, имеющих близкие значения предэкспонент, одна из которых отражает легко доступную, другая — прочно фиксированную долю металла. Первая из них во всех исследованных органах убывает с $T_{1/2}$ около двух дней, вторая в одних органах (печень, почки, поджелудочная железа) имеет $T_{1/2}$ около десяти дней, в скелете — 28, в мышцах — 37. В. А. Михайлов (цит. по [8]) обнаружил длительную задержку небольших количеств марганца в головном мозге крыс. Основным местом микродепонирования марганца, по данным Мейнард и Котциас, являются митохондрии клеток, а Ривера считает, что марганец откладывается в виде нерастворимых фосфатов (цит. по [8]). По-видимому, это и есть та прочно фиксированная доля, которая более длительно задерживается в органах.

Влияние весовой дозы марганца на характер его поведения в организме изучала А. Кун [571]. Она установила, что повышение внутривенно вводимой дозы от невесомых до 1 и 10 мкмолей на крысу ведет к резкому (в 10—18 раз) падению депонирования металла во всех органах, за исключением скелета, где уровень остается в пределах 2—3 %. При этом выделение марганца с мочой снижается с 0,5 до 0,25 %, а с калом возрастает с 37 до 70 % в течение двух суток. Этим можно объяснить высокое выделение металла (84 % в течение пяти суток, см. табл. 31), инъецированного крысам подкожно в дозе свыше 20 мкмоль [836]. Сходная, но не такая выраженная зависимость наблюдается в отношении свинца, тогда как для большинства других металлов с ростом весовой дозы усиливается задержка их в организме.

Из испытанных комплексонов слабое влияние на марганец оказали фосфицин в опытах на крысах [10], унитиол и СаЭДТА на людях [51]. Внутривенная инъекция 6 ммоль СаЭДТА сварщикам, использовавших марганецсодержащие электроды и имевших высокую концентрацию его в крови (450 мкг/л против 80 в норме) и в моче (20 мкг/сутки против 2 мкг в норме), повысила выделение токсического металла с суточной мочой до 106 мкг [23].

В экспериментах на крысах было сопоставлено влияние разных комплексонов в зависимости от дозы, момента и схемы применения (табл. 32). Наиболее выраженное воздействие оказывают комплексоны при совместном введении с ^{54}Mn. Поскольку опыты в работе [571] проводили с невесомым излучателем, при всех дозировках имелся многократный избыток лиганда. Сопоставляя полученные результаты с константами устойчивости соответствующих хелатов, можно сделать вывод о том, что их распад обратно пропорционален прочности. По степени воздействия на величину депонирования ^{54}Mn в органах комплексоны можно расположить в следующий ряд:

	ЦГДТА	> АЦГАТА	> ДТПА	> ТТГА	>
lg K	17,4	—	15,6	16,0	
	> ДЭЭТА	> ЭДТА	> ДЭСТА	>	
lg K	13,8	13,8	10,1		
	> ОЭДТА	> МЭИДА			
lg K	10,8	9,3			

Выделение марганца с мочой под влиянием наиболее мощных лигандов возрастает в 100 раз и более, а с калом снижается в 2—4 раза. В результате суммарная экскреция лишь в 1,7 раза выше, чем у контрольных животных [571].

Чем больше избыток лиганда при совместном введении (см. разные дозы ТТГА, ДТПА, АЦГАТА, ЦГДТА в табл. 32), тем меньше марганца депонируется в органах. При этом каждый комплексон имеет свою специфику: наименее выражена дозная зависимость у ЦГДТА (100-кратное повышение дозы усиливает

Таблица 32

Влияние комплексонов на содержание $^{54}MnCl_2$ в тканях (% от контроля) и выделениях крыс (% от введенной дозы)

Способ введения		Вещество	Доза, мкмоль, и момент применения	День забоя	Печень	Почки	Скелет	Мягкие ткани	Мышцы	Панкреас	Моча*	Кал*	Источник
^{54}Mn	вещества												
Внутривенно	Внутривенно	Унитиол	100, совместно	2-й	119	101	81	—	85	92	—	—	[571]
		МЭИДА	То же		162	68	84	—	37	55	—	—	
		ПА	»		89	106	95	—	98	82	—	—	
		ДЭСТА	»		43	18	28	—	10	13	—	—	
		ДЭГЭТА	»		97	47	150	—	45	64	—	—	
		ОЭДТА	»		74	23	54	—	30	31	—	—	
		ДДТЭТА	»		73	48	99	—	32	45	—	—	
		ЭДТА	»		32	18	35	—	20	21	—	—	
		ДЭЭТА	»		25	11	25	—	12	12	—	—	
		ТТГА	»		16	9	20	—	6	7	—	—	
		ТТГА	1, совместно		100	48	102	—	33	41	—	—	
		ДТПА	100 »		9	5	7	—	3	4	54,0:0,51	9,3:37,0	
		ДТПА	10 »		30	15	25	—	9	13	—	—	
		ДТПА	1 »		66	43	74	—	29	36	—	—	
		АЦГАТА	100 »		3	1	5	—	2	2	—	—	
		АЦГАТА	1 »		29	34	34	—	20	22	—	—	
		ЦГДТА	100 »		3	4	4	—	2	1	47,0:0,51	15,8:37,0	
		ЦГДТА	10 »		5	10	8	—	3	4			
		ЦГДТА	1 »		9	17	10	—	6	6			
		NaЭДТА	20, через 2 мин	1-й	78	65	106	100	—	—	10,6:0,41	8,6:11,9	[221]
		NaДЭЭТА	То же		83	46	85	80	—	—	21,5:0,41	9,6:11,9	[221]
		NaДТПА	»		74	62	66	77	—	—	28,7:0,41	5,7:11,9	[221]

* Подопытная группа : контрольная группа.

Окончание табл. 32

Способ введения		Вещество	Доза, мкмоль, и момент применения	День забоя	Печень	Почки	Скелет	Мягкие ткани	Мышцы	Панкреас	Моча*	Кал*	Источник
^{54}Mn	вещества												
Внутривенно	Внутрибрюшинно	CaДТПА	250, через 1 ч	3-й	72	68	76	—	63	81	—	—	[571]
		CaАЦГАТА	То же		32	20	73	—	69	63	—	—	[571]
		CaЦГДТА	»		36	37	78	—	61	76	—	—	[571]
	Внутривенно	CaЭДТА	По 685 через 1 ч, 1 и 2 дня	4-й	109	69	100	92	—	85	14,9:0	45,0:58,5	[493]
		CaЭДТА	222 через 1 ч, по 110 через 1 и 2 дня		114	79	100	84	—	101	5,4:0	54,9:58,5	[493]
		CaЭДОФГ	То же		99	101	110	83	—	78	0:0	62,5:58,5	[493]
	Внутрибрюшинно	CaДТПА	250, через 4 ч	3-й	65	63	62	—	73	74	—	—	[571]
		CaЦГДТА	То же		34	36	73	—	90	88	—	—	
		CaДТПА	250, через 8 ч		74	71	67	—	76	72	—	—	
		CaЦГДТА	То же		32	39	68	—	87	80	—	—	
		CaДТПА	250, через 24 ч		80	71	81	—	89	71	—	—	
		CaЦГДТА	То же		46	57	78	—	92	81	—	—	
		CaДТПА	250, через 24 ч	3-й	80	71	78	—	85	73	—	—	[570]
		CaЦГДТА	То же		46	57	73	—	92	79	—	—	[570]
		MnДТПА	»		16	20	39	—	54	5	—	—	[570]
		MnЦГДТА	»		18	23	51	—	56	7	—	—	[570]
Интратрахеально		CaДЭСТА	По 69 сразу, через 1 и 2 дня	7-й	42	34	14	—	—	—	3,2:0,39	33,4:20,9	[8, 10]
		CaДЭЭТА	По 72 » »		15	10	30	—	—	—	3,4:0,39	36,8:20,9	
		CaЭДТА	» 80 » »		8	1	0	—	—	—	2,4:0,39	33,4:20,9	
		CaДТПА	» 60 » »		7	1	0	—	—	—	4,3:0,39	39,7:20,9	
		CaЭДТА	По 80 на 31—33-й и 37—39-й дни	45	140	81	—	—	—	—	2,5:0,11	0,82:0,39	
		CaДТПА	То же	»	106	38	—	—	—	—	2,9:0,11	0,72:0,39	

снижение депонирования марганца в органах в 2,5—4,5 раза), затем следуют ТТГА (5—6 раз), ДТПА (7—11 раз) и АЦГАТА (8—14 раз).

Малая доза NaЭДТА (20 мкмоль), инъецированная через две минуты после невесомых количеств $^{54}MnCl_2$ [221], повышает суточное выделение излучателя с мочой с 0,4 до 10,6 % от введенного, но уменьшает на 3,3 % выделение с калом; депонирование его снижается только в почках (до 65 % от контроля) и печени (78 %). Значительно эффективнее ДЭЭТА и ДТПА, которые повышают выделение металла с мочой соответственно до 21,5 и 28,7 %, хотя и снижают на 2,3 и 6,2 % его содержание в кале. Можно отметить, что здесь незаметна та четкая градация степени снижения депонирования ^{54}Mn в тканях (ДТПА> >ДЭЭТА>ЭДТА), которая описана при совместном введении их с излучателем.

Наиболее эффективными при использовании через один час и позже были ЦГДТА и АЦГАТА, но наилучшие результаты получены при сочетании хелатирования и изотопного обмена: инъекция MnДТПА и MnЦГДТА через 24 ч оказалась значительно более эффективной в мобилизации ^{54}Mn, чем кальциевых хелатов [570]. Интересно, что при интратрахеальном поступлении ^{54}Mn раннее применение комплексонов повышает его выделение не столько с мочой, сколько с калом; отсроченная на месяц инъекция CaЭДТА и CaДТПА резко увеличивает его выделение с мочой [8, 10].

Общий выигрыш от использования комплексонов сводится к следующему. Готовые хелаты ^{54}Mn с ДТПА и ЦГДТА выделяются суммарно (с мочой и калом) на 25—26 % больше, чем простая соль $^{54}MnCl_2$ [571]. Раннее применение малой дозы ДТПА увеличивает выделение излучателя на 22 %, а ЭДТА — только на 7 % [221]. Отсроченное введение ЭДТА [493] дает незначительное повышение — 1,4—4 %. Ранняя инъекция комплексонов при интратрахеальном поступлении излучателя выводит дополнительно 14—23 % [8, 10], а отсроченная на один месяц — около 3 %.

В опытах с весомыми количествами марганца, введенного подкожно [836], ранняя инъекция разных доз CaЭДТА повышает пятисуточное выделение металла с мочой с 1 до 17 %, но снижает его содержание в кале с 84 до 54—67 %, т. е. на 17—30 %. Установлено [113, 837], что под влиянием CaДТПА достоверно уменьшается поступление марганца с желчью в кишечник, но вместе с тем и его содержание в печени. По сравнению с ^{54}Mn без носителя, хелаты весомого марганца даже без избытка лиганда значительно в меньшей степени диссоциируют в организме (табл. 33). Здесь хорошо выражена дозная зависимость [571], но влияние избытка лиганда проявляется слабо [219]. Чем устойчивее хелат в организме, тем выше его выделение с мочой и ниже — с калом [123, 219].

Таблица 33

Депонирование в органах и экскреция марганца, меченного ^{54}Mn, инъецированного в форме хелата с разным избытком лиганда, % от внутривенно введенной дозы

Доза, мкмоль		Отношение лиганд/Mn	День забоя	Печень	Почки	Селезенка	Скелет	Мягкие ткани	Мышцы	Панкреас	Моча	Кал	Источник
Mn	лиганда												
0,004	20 ЭДТА	5000	1-й	10,4	1,9	0,25	2,7	37	—	—	43,4	4,8	
0,1	20 ЭДТА	200	»	10,1	1,7	0,24	2,3	35	—	—	46,2	4,2	
1	20 ЭДТА	20	»	9,1	1,8	0,16	2,4	34	—	—	44,3	8,5	[219]
5	20 ЭДТА	4	»	5,2	0,8	0,07	1,4	24	—	—	55,3	13,2	
10	20 ЭДТА	2	»	4,6	0,7	0,05	1,4	29	—	—	53,0	10,9	
100	105 ДТПА	1	2-й	0,15	0,02	—	0,4	—	0,2	0,03	—	—	
10	10,5 ДТПА	1	»	1	0,11	—	1	—	1,2	0,15	—	—	
1	1,05 ДТПА	1	»	4,8	0,54	—	1,8	—	4,2	0,82	—	—	
100	105 ЦГДТА	1	»	0,15	0,02	—	0,3	—	0,3	0,03	—	—	[571]
10	10,5 ЦГДТА	1	»	0,7	0,1	—	0,7	—	1	0,12	—	—	
1	1,05 ЦГДТА	1	»	3,9	0,5	—	0,9	—	3,2	0,7	—	—	
10	11 ДТПА	1	1-й	2	0,4	0,02	2,8	10	—	—	64,2	20,6	
10	11 ЦГДТА	1	»	1,2	0,4	0,01	0,6	7	—	—	84,1	7,2	
10	11 ДЭЭТА	1	»	2,6	0,3	0,03	3,2	14	—	—	49,6	29,7	[123]
10	11 ЭДТА	1	»	2,2	0,5	0,03	3,9	15	—	—	48,7	29,9	
10	11 НТА	1	»	2,8	0,6	0,03	6,2	19	—	—	4,9	66,6	

Пыль двуокиси марганца, введенная интратрахеально в количестве 300 мг на кролика массой 1,5 кг, дает при сильно отсроченном применении комплексонов повышенное в два раза выделение металла с мочой и в 1,4—2,4 раза — с калом [844].

Поскольку марганец является важным биоэлементом, представляют интерес исследования по влиянию комплексонов на выделение его из эндогенного пула. В норме крысы, не получающие корма, выделяют с суточной мочой 1,46 мкг Mn [630]. Инъекция 26 мкмолей CaЭДТА, CaЦГДТА, CaДТПА повышает выделение металла до 2,6—6,3 мкг. Эффект возрастает линейно с дозой в билогарифмической сетке координат и достигает при 1680 мкмолях комплексона 21,4—30,9 мкг Mn. При этом равноэффективные дозы CaЦГДТА ниже в 2,56 раза, CaДТПА — в 5,91 раза, чем CaЭДТА. Такое соотношение действительно для дозировок ниже 1 ммоля комплексона на 1 кг массы крысы; при больших дозах эффективность CaЦГДТА и CaДТПА примерно одинакова.

Так как марганец образует хелаты средней прочности, комплексонотерапия недостаточно эффективна при отравлении этим металлом. Специальный интерес представляют так называемые дюрантные хелатирующие препараты — малорастворимые в воде соли комплексонов, действие которых растянуто во времени; они могут быть использованы с профилактической целью [277].

Токсикологическими опытами показано [8, 10, 493], что комплексоны резко снижают процент гибели животных, получивших смертельные дозы хлорида или глюконата марганца.

Железо. По литературным данным [15, 54, 161, 217, 276], в организме человека содержится около 4 г железа; из них 2,4 г в эритроцитах, 1 г в мышцах, 1,5—3 мг в плазме крови. Ежедневно с пищей и водой поступает около 15 мг железа, из которых в организме остается не более 1 % (93—94 % выделяется с калом, 1,5 % с мочой, остальные с потом, а у женщин — с кровью). По другим данным, суточное выделение железа составляет 1—2 мг. В плазме крови содержится около 10^{-5} моля трансферрина (м. в. 93 000) — специфического белка, молекула которого исключительно прочно связывает до двух атомов железа ($\lg K_1=27{,}7$; $\lg K_2=30{,}3$). В тканях имеются другие белки — ферритин и гемосидерин, которые содержат до 25 % железа!

При нарушении обмена железа (гемохроматоз, трансфузионный гемосидероз) значительно повышается его всасывание и возрастает концентрация в плазме крови; в организме накапливаются чрезмерные количества металла, особенно в печени (более 50 г). Единственным методом лечения до 50-х годов были повторные флеботомии (венесекции), при помощи которых удаляли избыток железа. Но у пациентов с трансфузионным гемосидерозом, как следствие лечения рефрактерной анемии, противопоказаны венесекции [289]. Поэтому комплексонотера-

пия представляет большой интерес при нарушениях обмена железа.

Изучение взаимодействия трансферрина с Fe^{3+}, кинетики реакции, конкуренции синтетических и природных лигандов привело к установлению важных закономерностей [289, 315, 316, 352, 422, 431, 520, 314, 565, 724, 727, 728, 753, 788, 867]. Были пересмотрены модели обмена железа [733], разрабатывались методы косвенного определения величины отложения железа в тканях при патологических состояниях [469, 607, 314, 915]. Относительно механизма конкуренции между лигандами за ион железа имеются разногласия. В настоящее время считается [315, 316], что реакция идет не через освобождение Fe^{3+}, а путем образования тройного комплекса; реакция резко ускоряется в присутствии бикарбонатного иона.

Таблица 34

Смертность мышей после скармливания 0,1 ммоль раствора $FeSO_4$ с последующим введением 0,1 ммоль комплексонов, % (по [645])

Комплексон	Комплексон введен перорально	
	после скармливания	через 30 мин
Контроль	59	59
ДТПА	17	60
ДЭЭТА	33	—
ЦГДТА	0	53
ДФОА	0	28

Известно, что комплексные соединения железа (яблочнокислое, лимоннокислое) лучше усваиваются организмом, чем простые соли. Можно было ожидать значительного воздействия мощных хелатирующих веществ на резорбцию железа из ЖКТ. Исследования дали неоднозначные результаты: в одних опытах ЭДТА повышал всасывание [533, 728], в других — снижал [576], в третьих — не оказывал влияния [543, 912]. Комплекс FeЭДТА несколько менее токсичен, чем аскорбат железа.

Комплексоны, введенные перорально или внутрибрюшинно сразу или через полчаса после скармливания $FeSO_4$, снижали гибель животных, причем наиболее выраженную защиту дали ЦГДТА и ДФОА (табл. 34). ДФОА снижал также смертность морских свинок и собак, отравленных $FeSO_4$. Положительный эффект антидота проявлялся в узком диапазоне доз; высокие дозы усиливали токсичность металла [678].

Распад хелатов железа в организме в первом приближении соответствует их константам устойчивости [300, 507, 509, 579, 788], но более тщательное сопоставление [342, 343] показало, что такой легкогидролизующийся в организме элемент, как железо, имеющий специфический носитель в крови (трансферрин) и в тканях (ферритин), не укладывается в элементарную зависимость от «эффективных констант». Обширный набор хелатов ^{59}Fe использовали в своих исследованиях Р. Гюнтер [507] и Д. Ле [579]; в первой работе вводимое количество раст-

Таблица 35

Содержание в организме крысы и в выделениях $^{59}Fe^{3+}$, инъецированного внутривенно в виде хелатов, % от введенной дозы излучателя (животные забиты через 48 ч — по [507, 579])

Хелатон	$\lg K_{FeA}$	Задержано организмом при введении, мкмоль		Выделено *	
		8	100	с мочой	с калом
ЦГДТА	27,5	4,1	9,3	86,4	4,3
ДФОА	30,6	28,6	41,4	54,7	3,9
ДТПА	27,5	60,6	42	56	.2
ЭДОФГ	30	50,9	42,1	13,1	44,8
ЭДТА	25,1	80,5	44,7	53,2	2,1
ДЭЭТА	24,4	38,9	55,6	40,4	4
ТТГА	29,4	—	72,3	23,4	4,3
ОЭДТА	19,8	68	80,7	16,3	3

* Пересчитано по данным работы [507].

вора содержало 100 мкмоль, во второй — 8 мкмоль лиганда (табл. 35).

Если отвлечься от некоторых расхождений результатов обеих работ, то общая тенденция сводится к следующему: 1) наиболее стойки в условиях организма комплексы трехвалентного железа с ЦГДТА и ДФОА, им уступают ДТПА и содержащий ОН-группы ЭДОФГ; 2) десятидентатный ТТГА в условиях организма относительно слабо удерживает железо, имеющее к. ч. 6; не исключено, что в крови оно восстанавливается до двухвалентного состояния значительно в большей степени, чем в других комплексах; 3) почти половина комплекса FeЭДОФГ выделяется через кишечник, что характерно для циклоалифатических структур [728]. Эти данные хотя и получены в разное время, но в одной лаборатории, а значит, при сходных условиях опытов. Поэтому непонятна бо́льшая задержка в организме ^{59}Fe при более высоких дозах ДФОА, ДЭЭТА и ОЭДТА. Существенно расходятся эти данные также с результатами, полученными раньше М. Рубином и Ж. Принчиотто [728], согласно которым выделение с мочой FeЭДОФГ составило 51,3 %, а FeОЭДТА — 54,8 %. Правда, в последних опытах хелаты инъецировали внутрибрюшинно, но вряд ли это могло сказаться в такой сильной степени.

В нашей лаборатории С. С. Лекохмахер [124] провела обширные исследования по обмену хелатов железа и других металлов с дозами 10 мк атомов металла в комплексе с 11 мкмолями лиганда на крысу. Полученные для Fe^{2+} и Fe^{3+} данные сходны между собой, что, по-видимому, свидетельствует об окис-

лении двухвалентного железа в условиях организма. Величины выделения хелатов ЦГДТА и ДТПА совпадают с приведенными в работе [507], а хелатов ЭДТА и ДЭЭТА — заметно выше.

Из других исследований видно, что хелат FeОЭДТА быстро всасывается из мышечной ткани [788], причем железо легко используется для синтеза гемоглобина; частично хелаты переходят неизмененными в желчь [509], а FeЭДТА значительно в большей степени выделяется через почки, чем гидроокись или альбуминат [300].

Большое количество работ посвящено раннему и отсроченному воздействию комплексонов на обмен меченого железа в организме, а также терапии гемохроматоза и гемосидероза. Форман [484] сообщил, что вещество под кодовым названием «Fe-3 Specific» в 2,5 раза повышает выделение ^{59}Fe с мочой. Впоследствии оказалось, что оно является диоксиэтилглицином (ДОЭГ, см. табл. 3). У других исследователей этот препарат не дал эффекта при разных способах применения [472, 383]. Эффективными в опытах на животных при раннем применении были ЭДТА, ЦГДТА, ДТПА [189]; более поздние, а также повторные инъекции лигандов менее действенны из-за истощения доступной доли металла [857]. Замещение одной уксуснокислой группы на оксиэтильную должно было бы усилить воздействие на железо, однако ОЭДТА не имел преимуществ перед ЭДТА: оба в одинаковой степени, в 4—10 раз, повышали выделение (в основном с мочой) железа у пациентов с гемохроматозом [472]; перорально они не влияли на поведение металла. Однако абсолютный эффект комплексонотерапии, выразившийся в выведении у пациентов около 10 мг железа, несравним с результатами флеботомии, при которой с 500 мл крови удаляется около 250 мг железа [472].

Ряд веществ испытан на животных в хронических опытах. При содержании крыс на рационе с избытком железа в течение 7—8 месяцев с последующей инъекцией внутрибрюшинно 100 мкмоль CaДТПА, CaДЭЭТА, CaАЦГАТА или ДФОА в четырехчасовой порции мочи было обнаружено 18,5; 26; 29 и 45,5 мкг Fe соответственно, у крыс, получавших стандартный рацион,— 2,7; 6,2; 8,9 и 13,2 мкг [342]. Порядок расположения препаратов по эффективности совпадает с указанным в работах [507, 579], т. е. не соответствует константам эффективности, что еще раз указывает на сложность взаимосвязей железа в организме. Кроме того известно, что ДФОА частично разрушается в процессах обмена; объем его разбавления в жидкостях организма значительно больше, чем у полиаминополиуксусных кислот [558].

Клинические исследования [314[показали, что у здорового человека 0,6 г ДФОА незначительно усиливает выделение железа (с 0,02—0,31 до 0,32—0,79 мг; в одном случае — с 0,94 до 1,75 мг); у пациентов с трансфузионным сидерозом содержание

железа в моче возрастает с 0,7 до 7,8 мг, а при рефрактерной анемии — до 5,7 мг. Многократными внутримышечными инъекциями (три раза в день по 0,2 г ДФОА в течение недели) удается вывести с мочой 50—60 мг железа при трансфузионном сидерозе, а тот же режим инъекций, но в течение 10 дней при гемохроматозе позволил добиться еще лучших результатов (180 мг). Около 50 мг металла выделилось после разового применения 4 г ДТПА.

Исходя из зависимости эффекта от длительности введения препарата была испытана трехчасовая внутривенная инфузия на пациентах с патологией обмена железа [469]: дозы 0,5; 1; 2,5 и 4 г СаДТПА выводили в среднем 22; 40; 45 и 109 мг железа соответственно. Последующие инфузии на второй и третий день дали меньший эффект.

Таким образом, исследования по комплексонотерапии патологического обмена железа пока не привели к удовлетворительным результатам. Флеботомия остается более действенным средством. Ввиду того, что при гемохроматозе повышено всасывание железа из кишечника, дополнительного эффекта можно добиться пероральным применением веществ, селективно снижающих резорбцию железа из ЖКТ [678]. Разработка оптимальных схем и методов лечения патологии обмена такого важного биоэлемента, как железо, является одной из первоочередных задач.

Кобальт. Общеизвестна роль кобальта как микроэлемента, входящего в состав витамина B_{12}. При нарушении его всасывания из кишечника, которое в норме составляет 15—30 %, развивается пернициозная анемия. В организме человека содержится около 1 мг кобальта, из них более 0,4 мг в мышцах; концентрация в крови составляет 40—70 мкг/л, причем 60 % связано белками сыворотки, особенно альбумином и α-глобулином [795]. Биосвязь металла и его хелатов в тканях недостаточно ясна. Известна высокая прочность его аммиакатов [60, 112]. Лимонная кислота успешно конкурирует за Co^{2+} с белками [187]. Мы наблюдали высокую устойчивость хелатов Co^{2+} с цистеином в условиях организма (табл. 36).

Данные о количестве выделения с мочой $^{60}CoCl_2$, инъецированного парентерально [8, 188, 206, 339, 578, 795], в ряде случаев существенно различаются. Так, в первые 24 ч крысы выделяли в одном случае 46,5 % [188], в другом — 71,7 % [795], а в течение трех суток — 63,8 [8] и 74 % [206]. Такие различия в контрольных группах животных приводят к неодинаковой оценке авторами эффективности комплексонов.

С точки зрения профессиональной вредности кобальт, ввиду малой задержки в организме, не представляет такой опасности, как свинец, медь, марганец. Он встречается в природе вместе с никелем и мышьяком [112]. Как переходный металл ведет себя во многих реакциях крайне индивидуально. Но, учитывая широкое использование во многих областях его радиоактивных

Таблица 36

Содержание в тканях и выделениях крыс ^{60}Co через сутки после внутривенной инъекции его в смеси с аминокислотами

Ткани, выделения	Контроль	9,5 мкмоль $CoCl_2$+^{60}Co+		
		50 мкмоль глицина	50 мкмоль цистеина	20 мкмоль ЭДТА
Печень	4,1	5,2	1,8	0,44
Скелет	1,9	2,2	0,62	0,52
Мягкие ткани	15,7	19,8	1,98	17,7
Моча	73,8	69,8	93,6	77,8
Кал	4,5	3,0	2,0	3,54

изотопов, в особенности ^{60}Co, являющегося смешанным β- и γ-излучателем, попытки более полного и быстрого очищения организма от этого излучателя вполне оправданы.

О малой прочности хелата СоЭДТА в организме свидетельствует незначительное усиление под влиянием комплексона и без того очень высокого выделения излучателя с мочой [5, 8, 206, 578, 795], а также слабый защитный эффект ЭДТА при отравлении $CoCl_2$ [55]. Правда, на пациентах со свинцовым отравлением инфузия 2 г СаЭДТА повышала выделение эндогенного кобальта в 2—50 раз [152]. В экспериментах на животных с ^{60}Co малоэффективными оказались также ЦГДТА [188], ДТПА [8, 410, 473, 578]. Обнадеживающие результаты получены с ДЭЭТА, S-содержащими веществами: ДЭСТА, ДДТЭТА, цистеином, цистеамином и ПА, который и при пероральном применении дал хороший эффект [339, 578]. Высокая эффективность цистеина показана также другими авторами [795], которые, кстати, установили, что БАЛ, наоборот, резко снижает выделение кобальта. Пектин подавляет всасывание Со из ЖКТ [114].

Никель. Известны токсические явления при отравлении соединениями никеля [8]. В то же время исследования по ускорению выделения его из организма малочисленны.

Внутримышечная инъекция триэтилентетрамина непосредственно перед введением $^{63}NiCl_2$ снижает его концентрацию в плазме крови и усиливает выделение с мочой примерно вдвое, при этом его депонирование в печени возрастает с 2,3 до 7,7 % [835]. Этот комплексон существенно снижал протеинурию и аминоацидурию, вызванную никелем, но не предотвращал гипергликемию и гиперинсулинемию [835].

ЦГДТА мобилизует никель из тканей лучше, чем ДТПА и НТА. Хороший эффект дает и диэтилдитиокарбамат [846]. Значительный эффект оказывает раннее применение комплексонов. Так, внутрибрюшинное введение их через 10 мин после внутри-

брюшинной инъекции сульфата никеля резко повысило выделение металла с мочой в первые два часа. Последующие инъекции комплексонов на 2-е и 4-е сутки практически не оказывали влияния. Всего за шесть суток крысы, получавшие комплексоны, выделили 83,4 % никеля, что превышало показатели у контрольных животных в 1,86 раза [8]. Наиболее эффективным был ДТПА, слабее оказались ДЭСТА и ДЭЭТА. В токсикологическом опыте лучше защищали мышей и крыс от гибели ДТПА и ДЭЭТА. Слабый эффект дали ЭДТА и фосфицин [8].

Никель способен образовывать нормальные и смешанные хелаты с аминокислотами. Возможно, этим и объясняется аминоацидурия при отравлении металлом.

Медь. Входит в состав многих ферментов, принимает участие в синтезе гемоглобина. Недостаток или избыток ее в организме ведет к патологическим изменениям. У овец, получавших корм с низким содержанием меди, развивается поражение нервной системы, а при повышенном — хроническое отравление и гибель [598].

Органами-депо для меди являются печень и почки. Концентрация ее в плазме крови и эритроцитах примерно одинакова — по 1,2 мг/л. Можно выделить как минимум четыре формы: около 96 % металла плазмы прочно хелатировано церулоплазмином, остальная доля рыхло связана с альбумином; в эритроцитах также имеется прочно связанная с эритрокупреином и «лабильная фракция» меди. Как в тканевых ферментах, так и в белках крови медь находится в двух состояниях окисления — Cu^{+} и Cu^{2+}. Всасывание металла из кишечника происходит довольно быстро, максимума концентрация в крови достигает уже через 30 мин после перорального поступления растворимых соединений.

Нарушение регуляции обмена меди у человека при болезни Вильсона обусловлено наследственной недостаточностью синтеза церулоплазмина [743] или изменением его свойств [876]. Вследствие этого в крови уменьшается фракция прочно связанной меди и увеличивается подвижная. Возрастает депонирование в печени, почках и мозге, что ведет к нарушению функций тканей и общей интоксикации; в крови и тканях больше меди, хелатированной аминокислотами и пептидами, что снижает их реабсорбцию в канальцах почек — наступает выраженная аминоацидурия и купрурия [373, 743].

С целью снижения содержания в тканях и выведения из организма избыточной меди был испытан БАЛ [373, 598, 743, 876], однако он оказался малоэффективным при лечении как животных [598], так и людей [894]. Правда, Узман [876] наблюдал улучшение состояния пациентов, страдающих болезнью Вильсона, через три-шесть недель после начала применения БАЛ; он отмечал, что это был единственный препарат из испытанных, который дал значительное начальное улучшение с

длительной ремиссией симптомов заболевания в течение месяцев и лет. Случаи, резистентные к БАЛ, не отвечали и на другие препараты.

Хорошие результаты получены в экспериментах на животных с комплексонами ЭДТА, ДТПА, ДЭСТА, ДЭЭТА и фосфицин [8]: применение этих веществ по 30 мг через 30 мин после внутрибрюшинного введения сернокислой меди, меченной ^{64}Cu, повышало выделение излучателя с мочой и калом с 9,4 до 25—32 %. Иные данные получены в опытах с подкожным введением сернокислой меди, меченной ^{64}Cu [50]. Здесь СаЭДТА, инъецированный крысам внутрибрюшинно по 200 мг (т. е. почти в 7 раз больше, чем в предыдущем опыте), повысил выделение излучателя с мочой в 27 раз в первые сутки, а кумулятивно за трое суток — в 9 раз (с 4,4 до 39,9 %); несколько возросло и выделение с калом (с 8,3 до 10,6 %). Очевидно, как указывает автор, ЭДТА связывает медь в подкожной клетчатке и в значительной мере выводит ее с мочой.

Таким образом, в отношении свежепоступившей в организм меди комплексоны оказались весьма эффективными. В этой связи представляют интерес результаты исследований [894] влияния лучшего в настоящее время препарата — пеницилламина — на выделение как эндогенной меди, так и инъецированной внутривенно радиоактивной меди, содержащей 5—10 мкг изотопного носителя. У здорового человека прием 0,6 г D-пеницилламина (D-ПА) через четыре часа после начала опыта повысил выделение эндогенной меди в 48 раз, а радиоактивной — в 47. Если пациент принимал препарат через 24 ч, то доступность радиоактивной меди резко снижалась, и повышение ее выделения достигало лишь 19-кратного размера. Автор считает это указанием на то, что ^{64}Cu переходит со временем в церулоплазмин, с которым комплексону трудно конкурировать. Иные результаты были получены на пациенте, страдающем болезнью Вильсона: прием D-ПА через 46 ч примерно в одинаковой степени (в 14 и 20 раз) повышал выделение эндогенной и радиоактивной меди, что интерпретировано как отсутствие заметного перехода ^{64}Cu в менее доступную форму. Кстати, Уолш впервые в 1956 г. сообщил о высокой эффективности ПА в выведении меди из организма. В этих же условиях внутримышечная инъекция 200 мг БАЛ через 4 и 25 ч после начала опыта повысила выделение эндогенной и радиоактивной меди у больного в одинаковой степени — в 4 раза.

Возникает вопрос, откуда берет ПА медь — из крови или из тканей? Уолш [894] показал, что через три часа после приема 0,6 г D-ПА уровень меди в крови снизился с 1,26 до 1,09 мг/л, а через пять часов — вернулся к 1,28 мг/л. С учетом объема плазмы крови у пациентов (около 2,5 л) это означает выведение из крови 0,4 мг меди. Сходными были изменения содержания металла и в эритроцитах, откуда тоже было удалено около

0,4 мг меди. В течение пяти часов с мочой было выделено около 0,3 мг металла, тогда как без приема ПА пациент выделяет около 1 мкг меди в час. Значительно лучшее соответствие между падением содержания металла в крови (около 0,9 мг) и выведенным с мочой количеством (около 1 мг) получено в исследованиях на трех пациентах с болезнью Вильсона. По-видимому, у здоровых людей мобилизованный ПА металл частично возвращается из внеклеточной жидкости обратно в ткани.

Однако обнадеживающие результаты получаются далеко не всегда. По-видимому, эффективность ПА и других веществ зависит от многих факторов, вкладываемых в понятие рефрактерности пациента. Так, Узман [876] указывает на то, что в тяжелых случаях болезни Вильсона с прогрессирующим ухудшением D-ПА не улучшил состояния пациентов и его применение пришлось прекратить из-за быстрого падения числа лейкоцитов в периферической крови и подавления функции костного мозга. Такое заключение может быть несправедливым, как считает и сам автор, ввиду того, что эти пациенты не реагировали и на БАЛ.

В ряде случаев наблюдение за выделением меди сопутствовало применению комплексонов для изучения иных эффектов или при хелатотерапии основного заболевания. Малый эффект получен при семидневных инъекциях по 2 г СаЭДТА [438] или однократно [848], а также при других вариантах лечения [51, 62, 373, 709]. Более выраженное выделение металла отмечено после применения БАЛ [373] и особенно унитиола [51], который повысил экскрецию меди с мочой в 10 раз за первые сутки и в 12,5 раза — за вторые.

В настоящее время лучшим средством лечения болезни Вильсона является D-ПА или его сочетание с БАЛ (предпочтительнее — унитиол) при одновременном снижении всасывания меди из кишечника и назначении диеты с низким содержанием металла. Для связывания меди в ЖКТ используют K_2S, катиониты, а также плохо всасывающиеся комплексоны [743, 655].

9.3. ВТОРОЙ И ТРЕТИЙ РЯДЫ ПЕРЕХОДНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Цирконий — ниобий. Элементы подгруппы ванадия широко используются в пластической хирургии и в промышленности. Растворимые соединения членов этой подгруппы высокотоксичны. Кроме того, радиоактивный ^{95}Nb является дочерним продуктом ^{95}Zr (периоды полураспада соответственно равны 35 и 65 дням); оба входят в состав продуктов расщепления ядра урана. Всасывание обоих элементов из кишечника не превышает 0,3 %, а из легких при ингаляторном попадании — около 25—60 % [203]. Распределение их в организме более или менее равномерное [203].

Zr^{IV} образует смешанные хелаты, например, с комплексоном и щавелевой кислотой [537]. Инъекция СаЭДТА через 24 ч после инкорпорации радиоактивной пары снижает на 34 % содержание ниобия в организме, а более поздняя инъекция, через 48 ч,— на 14 %. Эффективными оказались ДЭЭТА и ДДТЭТА. Предварительное (за 30 мин) или последующее (через 1 ч) применение ДТПА практически не влияет на поведение циркония в организме [183]. Даже одновременное внутрибрюшинное введение ДТПА и ^{95}Nb — ^{95}Zr дает величины, не очень отличающиеся от контрольных. Единственным достаточно эффективным оказался ОДПТА (см. № 15 в табл. 3), снизивший при совместном введении депонирование в скелете, печени, почках и селезенке циркония соответственно в 12; 7; 3 и 1,5 раза и ниобия в 18; 35; 9 и 5 раз. Интересно, что предварительное и последующее применение этого комплексона, содержащего оксигруппу в полиметиленовой цепочке, дало такое же снижение депонирования циркония в органах. ДЭСТА был примерно на уровне ДТПА.

Наиболее эффективен при одновременном внутривенном введении крысам циркония и комплексонов [108] — КЭТА, который повысил выделение излучателя с мочой в первые 24 ч с 2,4 до 51 %. Затем следовали ДТТА — 33,3 %, ДТПА — 28,8 %, ДЭСТА и ОДТТА — по 22,7 %. Отсроченное на четыре часа применение КЭТА и ДТПА влияло слабо.

Выделение ^{95}Nb, инъецированного совместно с комплексонами внутривенно, повышалось с 8 до 21,5 % при 100 мкмоль ДТПА и до 13 % при 10 мкмоль ДТПА или ДЭЭТА. Унитиол и другие вещества практически не влияли на выделение ниобия.

Таким образом, лучший эффект из испытанных комплексонов оказал ОДПТА. Интересно было бы проверить эффективность других комплексонов, содержащих ОН-группу.

Молибден. Химия молибдена, как и вольфрама, очень сложна [112] ввиду разнообразия стереохимии в сочетании с многочисленными состояниями окисления. Иногда эти переходные элементы напоминают по поведению уран. В водных растворах молибден образует оксо-анионы MoO_4^{2-} и разнообразные комплексы с органическими гидроксилсодержащими соединениями (сахара, винная кислота и др.). При восстановлении Mo^{VI} образует разные кислородные соединения типа Mo—O—Mo. В крови 55 % Mo связаны с форменными элементами, 21 % — с белками, а остальные 24 % находятся в безбелковой фракции сыворотки [274]. В подкожной клетчатке Mo связан преимущественно белками и лишь незначительная его часть — липидами [271, 272]. При острой интоксикации Na_2MoO_4 в дозах, близких к $ЛД_{50}$, раннее применение СаЭДТА и СаДТПА полностью предотвращало гибель животных, при более высоких дозировках наблюдались случаи гибели отдельных леченых животных [8].

Рутений. В неразделенном растворе осколков ядра урана разного возраста содержатся следующие количества радиоизотопов рутения, в % от общей β-радиоактивности:

	Возраст		
	10 дней	0,5 года	2,5 года
^{103}Ru	5	10	0
^{105}Ru	1	0	0
$^{106}Ru—^{106}Rh$	1	0,3	6,1

Установлено [357, 391, 418, 781], что всасывание рутения из ЖКТ зависит от химической формы металла и физиологического состояния животного: хлорид и двуокись рутения всасываются на 1—5 %, нитратнитрозиловый комплекс — более 10 %; у голодавших животных резорбция в три раза выше. После ингаляционной затравки рутением основные его количества задерживаются в носоглотке, ротовой полости и на коже (около 85 %). В легких откладывается примерно 17 %, из них около 9 % резорбируется и распределяется по внутренним органам аналогично внутривенно введенному, за исключением более высокого содержания в почках. Выделяется рутений из органов довольно быстро и уже к 32-му дню в организме крысы остается менее 1,5 % излучателя [203]. Начальное распределение его по тканям — равномерное. Около половины всосавшегося или инъецированного внутривенно рутения в первый же день выделяется с мочой. Вторая половина очень медленно выбывает из крови. Даже через 24 ч в ней содержится более 10 % хлорида и 6 % нитрозилнитрата [781]. Его связь с белками сыворотки настолько прочна, что, если из нее удалить свободную часть рутения и инъецировать животному только связанную белками, металл будет циркулировать только в кровеносных сосудах и выбывать из них со скоростью обновления белков [357].

В экспериментах на животных слабо влияли даже при совместном с рутением внутривенном введении ЭДТА [391, 781], ДЭЭТА, ДТПА, ДЭСТА [108, 781], ТТГА, БАЛ, унитиол, поли- и метафосфаты, цитрат циркония, поливинилпирролидон и др. [781]. Наиболее резко снизил депонирование рутения при совместном введении диаминодиэтилтиогликолевый эфир тетрауксусной кислоты (БАТЭ по номенклатуре, применяемой в лаборатории А. Кача): в крови, мышцах, печени и почках соответственно в 25, 20, 13 и 8 раз [781]. Но этот же препарат при раздельном введении (внутрибрюшинно через одну минуту после внутривенной инъекции рутения) практически не дал эффекта. Неудивительно, что ЭДТА, ДТПА и ТТГА через 4 и 48 ч после инкорпорации рутения оказали слабое воздействие [357].

Таким образом, в отношении рутения пока совершенно не ясно, какова должна быть структура или какими должны быть константы образования хелатов с рутением, чтобы новое соеди-

нение было способно успешно конкурировать с длительно циркулирующими в крови робюст-комплексами этого металла с сывороточными белками.

Золото. Коллоидные препараты золота хорошо зарекомендовали себя в лечении ревматоидных артритов, но накопление металла в органах ведет к серьезным побочным явлениям (нарушение гемопоэза, нефрит, уремия, острая желтая атрофия печени) [457]. В литературе мало данных относительно факторов, управляющих распределением и выделением Au [729]. Для лечения при отравлениях используют БАЛ, который слабо повышает выделение металла. Одновременное введение животным ^{198}Au внутривенно и комплексонов внутрибрюшинно [457] показало, что только D-ПА в дозе 1 ммоль/кг заметно снижает депонирование металла: в мышцах и печени — до 39 % от контроля, в почках — до 56 %, в скелете — до 67 %, хотя в опытах было использовано не коллоидное золото, а растворимое — тиомалат. Раннее применение СаДТПА даже усиливало отложение металла в скелете и почках, а отсроченное на сутки не оказывало воздействия. В этих условиях единственно эффективным оказался опять-таки ПА, снизивший содержание металла в различных органах до 64—82 % от контроля. Смесь золота с DL-ПА в меньшей степени депонируется в легких и селезенке, но в большей — в печени и почках [729]. Как видно из приведенных выше данных, трудно надеяться на приемлемый для клинической практики результат. Это подтвердили опыты, в которых крысам ежедневно в течение десяти суток инъецировали ауротиомалат внутрибрюшинно, а затем еще десять дней по 100 мкмоль D- или DL-ПА [457]: различия между подопытными и контрольной группами были статистически недостоверными.

9.4. ГРУППА: ЦИНК, КАДМИЙ, РТУТЬ

Цинк. Комплексообразующая способность цинка, как одного из членов известного ряда Ирвинга — Вильямса, изучена полнее большинства других распространенных металлов [1, 604, 605, 913]. Важная роль цинка в жизнедеятельности организма отвела ему достойное место в биохимии [1, 105, 255, 276].

В организме взрослого человека содержится 2—2,3 г цинка: в мышцах около 1,5 г, в скелете — 0,5 г, в крови — около 50 мг, из которых 85 % приходится на форменные элементы, причем лейкоциты связывают его значительно крепче, чем эритроциты. Такие комплексоны, как ЭДТА, ДТПА, успешно конкурируют с эритроцитами за металл [772, 794]. Концентрация цинка в плазме составляет 20—50 мкмоль, он образует с белками сыворотки хелаты разной устойчивости [772]. Величина всасывания цинка из ЖКТ зависит от состава пищи и в среднем составляет 10 % [129]. В норме человек выделяет с мочой 0,1—0,7 мг,

с калом 5—10 мг цинка в сутки, а лабораторные крысы в зависимости от дозы инкорпорированного металла — 0,6—6,9 % с мочой и 4,5—14,4 % с калом [56, 123, 222], что в абсолютных количествах составляет около 5 мкг. Наиболее интенсивно обмен его происходит в печени, поджелудочной железе, кишечнике; период полувыделения из мягких тканей составляет 10—20 ч. На обмен цинка в организме влияют также гормоны [129].

Цинк входит в состав клеточных структур, гормонов, витаминов, многих ферментов, в частности щелочной фосфатазы и карбоангидразы, активность которых резко подавляется хелатирующими соединениями. Поскольку основная доля цинка крови связана эритроцитами не слишком прочно, он в значительной степени доступен для комплексона, легче других микроэлементов выводится из организма.

Примерное соответствие между K_{ZnA} и устойчивостью хелатов цинка в биологической среде показано [879] в опытах на цыплятах, содержавшихся на цинкдефицитном рационе с добавлением разных комплексонов. Даже самые стойкие хелаты цинка с ДТПА, ЭДТА частично диссоциируют в условиях организма [123, 219, 220, 477, 518, 519, 545, 824]. Величина распада зависит также от дозы хелата и избытка лиганда [123, 219, 220]. Инъецированный внутривенно в виде хелатов с ЦГДТА, ДТПА, ЭДТА, ДЭЭТА, НТА в дозе 10 мкмоль с 10 %-ным избытком лиганда, ^{65}Zn задерживался в тканях крысы на 8, 15, 25, 40 и 73 % соответственно [123]. В основном это не истинный распад, а изотопный обмен радиоактивного цинка на эндогенный [404, 518, 519, 545], что очень важно с точки зрения использования препарата ZnДТПА при длительной комплексонотерапии.

В литературе описаны трудно объяснимые факты. Так, в нескольких работах [411, 518, 519] подчеркнуто большее против ожидания расщепление хелата ZnДТПА, инъецированного в дозе 1 мкмоль на крысу. В двух сообщениях [721, 824] прямо говорится о бóльшем распаде комплекса цинк — ДТПА, чем цинк — ЭДТА. Это, видимо, обусловлено тем, что содержание излучателя в органах выражено в процентах от задержанной в организме радиоактивности, которой, естественно, больше в случае хелата цинк — ЭДТА, поэтому относительное содержание радиоцинка в органах ниже.

Имеются данные [279] о том, что хелаты цинка слабее проникают через плацентарный барьер, чем хлорид цинка, что может быть обусловлено быстрым выделением комплекса из организма и неспособностью биомолекулы переносчика цинка конкурировать с комплексоном за металл.

Другая серия исследований посвящена воздействию комплексонов на инкорпорированный, а также на эндогенный цинк. Известно, что отравление цинком на производстве ведет к развитию так называемой литейной лихорадки. Возможны также случаи избыточного поступления в организм радиоактивных

Таблица 37

Содержание в тканях и выделениях крыс (% от введенной дозы) $^{65}ZnCl_2$ без носителя или с добавлением 3 мкмоль стабильного цинка

Ткани, выделения	^{65}Zn			^{65}Zn+ 3 мкмоль	
	а	б	в	г	д
Печень	13,5	5,1	12,0	14,3	6,4
Почки	2,1	0,6	1,6	2,2	0,6
Скелет	20,3	5,6	18,0	20,2	10,2
Остаток тушки	55,0	28,2	57,4	56,8	24,6
Моча					
1-й день	1,8	49,0	2,0	1,1	54,1
2-й »	1,3	3,6	1,2	—	—
3-й »	1,4	1,8	3,4	—	—
Кал					
1-й день	1,9	3,3	1,1	4,5	3,8
2-й »	1,5	1,8	1,7	—	—
3-й »	1,2	1,0	1,6	—	—

Примечание. а — контроль; б — 20 мкмоль ЭДТА внутривенно через 2 мин; в — 50 мкмоль ЭДТА внутрибрюшинно через 48 ч после излучателя [206]; г — контроль; д — 10 мкмоль ЭДТА внутривенно через 2 мин [125].

изотопов цинка, в связи с чем важное значение приобретают исследования по мобилизации этого металла из тканей. Вместе с тем подобные исследования позволяют оценить нарушения, вызываемые в организме при длительном использовании высоких доз комплексонов.

По данным нашей лаборатории [125, 206], ранняя инъекция 10—20 мкмоль ЭДТА повышает суточное выделение ^{65}Zn с мочой с 1,1—1,8 до 49—54 % и снижает в 2—4 раза депонирование его в тканях; весомость цинка при этом не имела значения (табл. 37). Это можно объяснить тем, что, с одной стороны, изотопный носитель слабо сказывается на характере обмена ^{65}Zn в организме [222], а с другой — в крови имеется эндогенный цинк, так что инкорпорированный ^{65}Zn нельзя принимать за «невесомый». Отсроченное применение ЭДТА (через 48 ч, см. табл. 37) менее эффективно — выделение излучателя с мочой за третьи сутки возросло с 1,4 до 3,4 %. Другие комплексоны при раннем применении [125] повышали содержание ^{65}Zn в моче сообразно присущим им $K_{выт}$: НТА — до 10,3 %, ДЭЭТА — до 42 %, ДТПА — до 65 %. Только ЦГДТА, у которого K_{ZnA}/K_{CaA} выше ($10^{6,2}$), чем у ЭДТА ($10^{5,7}$), вывел непропорционально мало излучателя (19,4 %), что можно отнести за счет замедленного образования хелата ZnЦГДТА вследствие стерических затруднений. Трехкратные инъекции по 100 мкмоль ЭДТА (за один час до введения излучателя, через 6 и 24 ч) сни-

Таблица 38

Распределение по тканям и выделение $CdCl_2$, меченного по ^{115m}Cd, у самцов крыс через 24 ч после внутривенного или подкожного введения, % от введенного

Ткани, выделения	Введено		Ткани, выделения	Введено	
	внутривенно 0,3 мг Cd [253]	подкожно 1,25 мг Cd [467]		внутривенно 0,3 мг Cd [253]	подкожно 1,25 мг Cd [467]
Печень	76,2	37,6	Мягкие ткани	7,6	—
Почки	2,3	2,4	Гонады	—	1,0
Селезенка	0,45	0,6	Скелет	2,44	—
Легкие	0,30	—	Моча	0,24	2,3
ЖКТ	7,75	10,6	Кал	2,75	0,9

зили содержание ^{65}Zn в организме в 5,6 раза [86]. Такая же схема применения ДТПА дала 15-кратное снижение [88, 93]. Увеличение дозы СаЭДТА (инъекции производили через 7, 14 или 28 дней однократно после инкорпорации ^{65}Zn) с 1 до 100 мкмоль на крысу повышало в 10 раз эффективность комплексона. В тех же условиях СаДТПА выводил в 2—7 раз больше излучателя, но его дозная зависимость была менее выраженной [524].

Воздействие на обмен эндогенного цинка выражается в повышении его всасывания из кишечника, в мобилизации из внеклеточной жидкости через почки [344]. Это вызывает усиленную задержку в организме вновь поступающего цинка. Значительное повышение выделения металла с мочой сопровождается некоторым уменьшением его количества в кале; на содержании в органах однократная инъекция комплексона сказывается мало.

По данным, полученным в опытах на животных [616], можно рассчитать, что для выведения одного атома цинка при содержании крыс на цинкдефицитном рационе необходимо 20—50 молекул ЭДТА, а на цинкизбыточном — 50—100. Интересно, что расчет по данным, полученным на человеке [838], дает близкие результаты: на выведение одного атома цинка затрачивалось 21—42 молекулы ЭДТА.

Высокие дозировки СаДТПА, особенно повторные инъекции вызывают обеднение цинком плазмы крови, поджелудочной железы, тонкого кишечника, скелета, половых желез [306]. В основном цинк выводится из внеклеточной жидкости, но частично и из клеток [524].

Особый интерес представляют исследования на людях. Спенсер и Розов [820] инъецировали пациентам внутривенно хлорид ^{65}Zn. Выделение излучателя с мочой на 4—6-й дни составля-

ло 0,32—0,34 % от введенного. Двухчасовая инфузия 2 г CaДТПА повысила выделение цинка до 8,9 %; на следующий день оно опять вернулось к норме. Повторные инфузии на 10-й и 11-й дни вызвали новый подъем содержания цинка в моче до 4,83 и 4,12 % соответственно. К 31-му дню естественное выделение излучателя составляло 0,06 %, а инфузия CaДТПА на 34, 35 и 36-й дни повысила его до 2,63, 1,44 и 1,88 %. Меньшей эффективностью обладал CaЭДТА: на 16-й и 17-й дни содержание цинка в моче возросло с 0,14 до 1,43 и 1,70 %, а на 41, 42 и 43-й дни — с 0,04 до 0,72; 0,63 и 0,58 %. Высокая эффективность ДТПА проявилась и значительно позже: на 114-й день выделение цинка увеличилось с 0,04 до 1,13 %. Десятикратное повышение выделения цинка при внутривенной инфузии 13—22 г CaЭДТА в течение 5—8 дней и четырехкратном приеме внутрь 42 г CaЭДТА в течение двух недель наблюдали [672] у пациентов с резко выраженной гиперхолистеринемией.

Многие авторы [5, 6, 372, 393, 395, 399, 411, 477, 478, 643, 848] усматривают корреляцию между обеднением эндогенным цинком и почечными поражениями, связывают токсические симптомы, вызываемые длительным применением больших доз комплексонов, с подавлением цинксодержащих ферментов. А. Кач [399, 400, 402, 404, 411, 519] показал, что хелат ZnДТПА значительно менее токсичен, чем CaДТПА или CaЭДТА, и основную роль в побочном действии комплексонов на организм играет доступность для них эндогенного цинка. Он предложил использовать цинковые хелаты в клинической практике для длительного лечения отравлений токсическими металлами и излучателями. Сейчас ZnДТПА утвержден в качестве терапевтического препарата с минимальным побочным действием [596].

На основании имеющихся литературных данных сделаны [26] попытки математического описания изменений содержания цинка в органах и тканях после однократной или многократных инъекций комплексонов. Эти работы не выходят за рамки подбора «адекватных моделей», соответствующих известным биологическим данным; они не вскрывают новых взаимосвязей. Усовершенствование и, главное, четкая постановка задачи могут вывести это направление на прогностический уровень.

Кадмий. По физико-химическим свойствам кадмий — гомолог цинка, но $Cd(OH)_2$ проявляет более основные свойства, чем $Zn(OH)_2$. Однако при высоких разведениях, например 10^{-6}М, pH начала осаждения гидроокиси кадмия лежит около 10, а гидроокиси цинка — около 8,5, так что этот параметр не должен играть существенную роль в определении различий характера поведения данных металлов в организме. Как отмечалось выше, по константам устойчивости хелатов цинк ближе к Co^{2+}, чем к Cd^{2+}. Вероятно, это обусловлено тем, что у катионов с заполненным *d*-уровнем отсутствует эффект стабилизации полем лиганда, и стереохимия их соединений определяется только раз-

Таблица 39

Содержание в тканях и выделениях крыс $^{115\text{м}}Cd$ через 24 ч после внутривенного введения раствора, содержащего 2,67 мкмоль стабильного кадмия, меченного $^{115\text{м}}Cd$, и восьмикратный избыток комплексона, % от общего баланса введенной радиоактивности (в скобках — % от контроля)

Ткани, выделения	CdЭДТА	CdЦГДТА	CdДТПА
Печень	9,6 (13)	1,4 (2)	0,65 (0,9)
Почки	3,5 (150)	1,7 (73)	0,85 (37)
Скелет	0,9 (36)	0,02 (0,8)	0,02 (0,9)
Мягкие ткани . .	1,5 (20)	0,35 (4,7)	0,26 (3,4)
Моча	80,9	95,1	97,0
Кал	3,6	1,4	1,2

мерами ионов, электростатическими силами и ковалентностью связей [112]. Ионные радиусы по Полингу составляют у Zn^{2+} 0,74, у Cd^{2+} 0,97, а у Co^{2+} 0,72 Å, что сближает его с цинком, несмотря на незаполненность *d*-оболочки Co^{2+}, допускающей стабилизацию хелатов полем лиганда. При переходе от ПМДТА к его *S*-замещенному аналогу — ДЭСТА (см. табл. 3) константы устойчивости хелатов разных металлов слегка возрастают, в том числе хелатов цинка на 0,8 единицы логарифма, тогда как у хелатов Cd^{2+} это возрастание составляет 3,5. Такие различия у элементов, имеющих сходную электронную конфигурацию, принадлежащих к одной подгруппе, представляют большой интерес в связи с тем, что по характеру поведения в организме Zn и Cd слишком несхожи: в первые дни после внутривенной инъекции в печени и скелете депонируется по 14 % Zn, а Cd 76 и 2,4 % соответственно; в первые 24 ч с мочой и калом выделяется 7 и 12 % Zn, но лишь 0,2 и 2,8 % Cd.

Кадмий, наряду с медью и ртутью,— один из наиболее токсичных металлов. Например, их $ЛД_{50}$ при внутрибрюшинном введении мышам составляет 2,86—3,91 мг/кг, что в 10—20 раз меньше, чем марганца, хрома, свинца [122]. Наиболее тяжелые проявления при хроническом отравлении солями кадмия — легочная эмфизема, поражение почек [491].

Из легких $CdCl_2$ всасывается быстро, а $CdSO_4$ задерживается в них довольно длительное время. При повторных ингаляциях кроликам и собакам CdO наибольшие концентрации обнаружены в почках, печени, легких [491]. После многократных подкожных инъекций наблюдается преимущественное отложение хлорида кадмия в печени и почках; относительно высоки концентрации в селезенке, поджелудочной, щитовидной железах, надпочечниках, гонадах [491]. Из ЖКТ резорбция кадмия не превышает 1 %. Начальное распределение внутривенно введенных крысе весомых количеств $CdCl_2$ характеризуется исключитель-

но высоким депонированием в печени (табл. 38); менее 3 % выделяется с калом и 0,24 % — с мочой в первые 24 ч. Из печени кадмий практически не мобилизуется, а в почках идет постепенное накопление [641]. С течением времени микрораспределение кадмия меняется: сперва он локализуется преимущественно в центральной части почки, а при хроническом поступлении накапливается в корковом веществе [491]. В крови более 90 % кадмия сначала находится в плазме, а со временем концентрируется в эритроцитах [467, 491]; из белков плазмы его комплексует только альбумин [278].

Комплексоны слегка повышают проницаемость для кадмия ЖКТ [742] и плацентарного барьера [279]. Хелат CdЭДТА ($\lg K_{МА}$=16,36), инъецированный внутривенно в виде раствора, содержащего восьмикратный избыток комплексона, частично диссоциирует, о чем свидетельствует его накопление в печени (9,6 %) и почках (3,5 %); основная масса хелата (81 %) выделяется с мочой ([253]; табл. 39). Более стойкие хелаты CdЦГДТА и CdДТПА ($\lg K_{МА}$ 19,93 и 19,0) полностью выделяются из организма; остающаяся через сутки радиоактивность в тканях (3,5 и 1,8 %) свидетельствует о том, что данные хелаты, во всяком случае при восьмикратном избытке комплексона, не диссоциируют в условиях организма (см. табл. 39).

Обращает на себя внимание очень высокое относительное накопление кадмия, инъецированного в форме хелата, в почках: 23 % от задержанного в организме в группе ЭДТА и по 48 % в группах ЦГДТА и ДТПА, что может быть использовано для селективного облучения радиоактивным кадмием почечных опухолей. Хелаты кадмия диссоциируют в большей степени, если вводимый раствор содержит меньший избыток комплексона. Так, в случае инъекции крысам 10 мкмолей кадмия с 10 %-ным избытком комплексона [128] с мочой выделялось 77,5 % CdЭДТА, 78,3 % CdЦГДТА и 77,9 % CdДТПА. Как видно из этих данных, различия между группами были выражены слабее.

Существенно отличаются данные, приводимые в работе [465]: выделение инъецированных подкожно хелатов CdЭДТА и CdДТПА, содержавших 11 мкмолей кадмия на 1 кг массы крысы и 11-кратный избыток комплексона, составило всего лишь 33 и 42 % от введенной дозы, а в печени металла депонировалось значительно больше (46 и 35 % от контроля). Эти различия, вероятно, можно объяснить следующими обстоятельствами. В нашей лаборатории хелаты радионуклидов всегда изготовляли заранее, как правило, за 24 ч до их инкорпорации. В работе [465] излучатель смешивался в шприце ex temporе с комплексоном, вернее, с его натриевой или натриево-кальциевой формой. Не исключено также некоторое влияние и пути введения хелатов (у нас — внутривенный, в работе [465] — подкожный).

При раздельном введении эффективность комплексона сильно зависит от момента и способа его применения. Так, внутри-

венная инъекция 100 мкмолей СаДТПА через 2—3 мин после внутривенного введения 13 мкмолей кадмия на 1 кг массы крысы [253] повысила выделение излучателя с мочой с 0,24 до 68,6 %. Менее мощный ЭДТА вывел 37,7 %, а наиболее мощный из испытанных, ЦГДТА, лишь 19,5 %; очевидно, сыграла роль медленность процесса хелатирования металла комплексоном ЦГДТА в крови. Если комплексоны инъецировали внутрибрюшинно сразу после подкожного введения кадмия примерно в тех же дозировках, что и в предыдущем опыте, то ДТПА выводил 34 %, а ЭДТА — 18 % с мочой [465]. Отсроченное применение комплексонов менее эффективно [253, 465, 467, 490]. Так, через семь суток после внутривенной инъекции выделение кадмия с мочой составляло у крыс 0,005—0,017 % дозы; введенные внутривенно на восьмой день ЭДТА, ЦГДТА и ДТПА (по 200 мкмолей кальциевых хелатов) повышали выделение излучателя соответственно до 0,05, 0,10 и 0,20 % [253]. Такого слабого эффекта мы не наблюдали на других металлах.

Наиболее выраженное снижение депонирования ^{115м}Cd в печени и скелете вызвали ДЭСТА (до 24 и 17 % от контроля), ДДТЭТА (27 и 22 %), ДТПА (28 и 25 %) и ДЭЭТА (36 и 24 %), инъецированные внутрибрюшинно непосредственно после внутривенного введения излучателя [641]. Добавление к излучателю 0,2 мг стабильного Cd не изменило эффективности комплексонов. Имеются данные [468] о том, что одновременное применение селенита натрия усиливает действие ДТПА.

Одновременное применение комплексонов значительно снижает токсичность кадмия. Так, если вслед за подкожной инъекцией абсолютно летальной дозы кадмия (82 мкмоль/кг) инъецировали внутрибрюшинно 268 мкмолей/кг СаЭДТА, то все мыши выживали, хорошо набирали вес, вели себя нормально [55]. В десять раз более высокие количества комплексообразующих веществ значительно повышали $ЛД_{50}$ кадмия [4, 8, 464, 465, 490]: наиболее эффективны ДТПА и ТТГА (ФУД[2]= =7—10), за ними следуют ЭДТА, ОЭДТА, ЦГДТА (ФУД= =3—5); малозаметно влияние БАЛ, ПА, НТА [441, 464, 742]. Хелатные соединения кадмия с ДТПА в 50—60 раз менее токсичны, а с ЦГДТА — в 85—130 раз [465]. Раннее применение ДТПА предотвращает некроз яичек у крыс [880], а БАЛ — падение кровяного давления [441], вызываемые кадмием. Вместе с тем отмечены резко выраженные жировая инфильтрация и паренхиматозная дегенерация почечных канальцев у кроликов после лечения ЭДТА [490, 491] и БАЛ [641] кадмиевой интоксикации. Поэтому Фриберг [490] считает использование ЭДТА для лечения отравлений кадмием противопоказанным.

[2] ФУД — фактор увеличения дозы, показывающий, во сколько раз возрастает ЛД (т. е. падает токсичность) отравляющего соединения под воздействием терапевтического вещества; чем выше значение ФУД, тем эффективнее защитное вещество.

Ртуть. В свободном виде ртуть и ее соединения инертны. Ионы Hg_2^{2+} мало склонны к образованию координационных связей; оксалат, сукцинат, пирофосфат, триполифосфат дают ионные связи с Hg_2^{2+}. Наоборот, Hg^{2+} имеет сильную тенденцию к комплексообразованию с к. ч. 2 (линейные комплексы) и к. ч. 4 (тетраэдрические); связь с лигандом ковалентна. Особое сродство ртуть проявляет к серусодержащим лигандам [112]. Этим объясняется то обстоятельство, что хелат HgЭДТА с константой устойчивости 10^{22} легко распадается в крови и тканях, причем его токсичность даже выше ($ЛД_{50}$ для мыши составляет 2,70 мг/кг), чем простой соли (3,91 мг/кг).

Из особо токсичных металлов ртуть и ее соединения наиболее широко применяются в технике, медицине, сельском хозяйстве. Особую опасность для человека и окружающей среды представляет ее высокая летучесть при обычной температуре. Наиболее часты отравления при вдыхании паров ртути, поступлении в ЖКТ или на кожные покровы ее солей, органических соединений. Выраженное сродство к SH-группам белка, ферментов определяет как терапевтическое (бактерицидное, раздражающее, прижигающее), так и токсическое воздействие металла.

Выделение ртути из организма происходит преимущественно с калом, особенно в первые пять дней; соотношение кал/моча зависит от типа соединения и пути поступления. Так, в течение недели после внутривенной инъекции $HgCl_2$ выделяется с калом около 50 %, а с мочой — около 10 %, причем отношение колеблется между 2 и 10. Сходно поведение и при других парентеральных способах введения. Величина отношения намного больше (до 100 и более) при пероральном попадании соединений ртути [8, 122], что объясняется неполным ее всасыванием из ЖКТ. Скорость выделения ртути из организма зависит от возраста: она существенно выше у взрослых животных [551].

В крови 5—50 мкг ртути/л находятся в виде диализируемых низкомолекулярных и недиализируемых высокомолекулярных соединений. В плазме крови обычно больше ртути, чем в эритроцитах [122]. Критическим органом являются почки, где накапливается до 80 % инкорпорированного металла.

Хотя в большом избытке СаЭДТА способен инактивировать ионы Hg^{2+} в биологической среде [29], он не защищает животных от токсического действия катионов металла или даже усиливает его [29, 122, 531, 871]. На поведении ^{203}Hg в животном организме комплексоны ЭДТА, ОЭДТА, ЦГДТА оказывают слабое влияние [279, 281, 371]. Заметное воздействие проявляют соединения, содержащие SH-группы: БАЛ [8, 280, 301, 371, 551, 599, 642, 711, 871], унитиол [8, 497, 642], сукцимер [8, 155], ПА [8, 551, 599, 642] и другие [642]. До 1960 г. в основном применяли БАЛ, хотя он и обладал рядом недостатков (малый терапевтический индекс, необходимость использовать лишь в виде внутримышечных инъекций).

В поисках новых, более перспективных веществ были сопоставлены в токсикологических опытах на крысах, отравленных однократно хлоридом ртути (3 мг/кг внутрибрюшинно равны $ЛД_{86/30}$), цистеин, БАЛ, ПА и его аналоги, которые инъецировали внутримышечно в разных дозах [301]: наиболее эффективным оказался БАЛ — 160 мкмолей/кг полностью защищали животных от гибели; D-изомер ПА лишь снижал смертность до 33 %, а вдвое большая доза — до 25 %; сходный эффект дал и DL-ПА, а L-изомер ПА и цистеин защитного действия не проявили. Пероральное применение 160—320 мкмоль/кг D-ПА снизило гибель крыс до 40 %, доза в 480 и 640 мкмоль/кг — до 20 и 8 % соответственно. Более эффективным оказалось производное N-ацетил-D, L-пеницилламин: при дозе 160 мкмолей смертность падала до 20 %, а доза 320 мкмоль полностью защищала животных. Цистеин и здесь не дал эффекта. Автор работы [301] считает ацетильное производное ПА наиболее перспективным при ртутных отравлениях, тем более что токсичность его ничтожна. Это первое вещество, оказавшееся эффективным при пероральном применении. Кроме того, ПА и его производные, в отличие от цистеина, практически не подвергаются метаболическому разрушению в организме, что считается одной из причин их высокой эффективности. Позже И. Е. Оконишникова [155] установила, что синтезированный В. Л. Ниренбург в Уральском политехническом институте сукцимер (димеркаптоянтарная кислота) повышает выделение ^{203}Hg (с 1,9 до 5,95 %) даже через 24 и 48 ч.

Исследования на крысах и в клинике показали, что наиболее эффективен в выведении ртути с мочой и калом унитиол, ему значительно уступает сукцимер, который, однако, эффективнее, чем D-ПА [8]. С другой стороны, сукцимер не вызывает побочных реакций у пациентов, поэтому его следует предпочесть, так же как и ПА при длительном интенсивном лечении.

О. Г. Архипова с соавторами [8] рекомендуют для профилактики ртутных отравлений D-ПА, а также пектин, снижающий всасывание токсического металла из ЖКТ; они считают целесообразным использовать унитиол, сукцимер и D-ПА для диагностики отравлений препаратами ртути.

Интерес представляет сочетанное лечение при отравлении цианистой ртутью [711]. Поскольку при диссоциации $Hg(CN)_2$ токсичны обе части молекулы, авторы применили азотистокислый натрий и тиосульфат натрия в качестве антидота против CN и БАЛ — против Hg. Собакам инъецировали подкожно разные дозы $Hg(CN)_2$ в виде 5 %-ного водного раствора ($ЛД_{50}$ = = 2,71 мг/кг) и сразу внутривенно вводили 22,5 мг/кг $NaNO_2$ и 500 мг/кг $Na_2S_2O_3$, а через 30 мин инфузировали очень медленно внутривенно 7 мг/кг БАЛ в виде 10 %-ного масляного раствора; затем инъекции БАЛ повторяли через 2, 4, 6 и 10 ч, но уже внутримышечно. У леченых животных $ЛД_{50}$ $Hg(CN)_2$ возрастала до 8,66 мг/кг.

Малеат натрия значительно усиливает [599] эффективность ПА в выведении ртути, но ослабляет эффективность БАЛ.

Весовая доза ртути заметно сказывается на ее поведении в организме [642]: предварительное введение стабильной ртути или ее добавление к инъецируемым внутривенно невесомым количествам ^{203}Hg снижает вдвое и более депонирование излучателя в почках и повышает — в других тканях. Сходный эффект вызывает предварительное введение урана, висмута, кадмия, депонирующихся в почках. Нигрович [642] объясняет это ограниченностью определенных камер почки, а также поражением ее выделительной функции высокими дозами ртути. Весомость токсического металла сказалась и на характере действия хелантов, причем довольно неожиданно: во-первых, они снижали депонирование весомой ртути в почках в ряде случаев в большей степени, чем невесомой, а во-вторых, резко снижали депонирование весомой ртути и в тех органах, где повышали отложение невесомой. В рассматриваемой работе было испытано 21 вещество. Наиболее значительно предотвращали отложение ртути в почках и других тканях вещества, содержащие свободную SH-группу: МЭИДА, БАЛ, ПА, унитиол. Соединение ЦТА, восстанавливающееся в организме до двух молекул цистеаминдиацетата, также резко снижает отложение ртути в почках, но усиливает в других органах. Однако, как указывает автор, эти соединения, за исключением ПА, токсичны, причем поражают как раз почки, которые и без того страдают в наибольшей степени при ртутном отравления. Более того, здесь возможен и синергизм токсического действия.

Заметное снижение депонирования ртути в почках при одновременном и раннем применении вызывают ДЭЭТА, ИДА, ЦГДТА, ДТПА, ТТГА, но, как правило, усиливают депонирование металла в других тканях. При отсроченном применении (через 4, 72 и 120 ч) наилучшие результаты получены с БАЛ и димеркаптопропионовой кислотой.

9.5. ЛАНТАНИДЫ

Лантан и следующие за ним 14 редкоземельных элементов с порядковыми номерами 57—71 относятся к III группе периодической системы элементов. Для них характерно последовательное заполнение $4f$ электронной оболочки (табл. 40), которая у трехзарядных катионов этих элементов экранирована внешней оболочкой $5s^25p^6$. Сюда можно включить и иттрий, также принадлежащий к III группе ($Z=39$), у трехзарядного катиона которого электронная оболочка построена по типу криптона в отличие от лантанидов, имеющих оболочку следующего инертного газа — ксенона. По ионному радиусу и соотношению начального отложения в печени и скелете иттрий должен быть поставлен [453] между эрбием ($Z=68$) и тулием ($Z=69$).

Таблица 40

Характеристика лантанидов

Z	Изотоп	Внешняя оболочка	Ионный радиус, Å	Содержание [453], % от введенного	
				в печени+ +кале	в скелете
57	$^{140}La^{3+}$	$5s^25p^6$	1,061	67	18
58	$^{144}Ce^{3+}$	$4f^15s^25p^6$	1,034	59	28
59	$^{144}Pr^{3+}$	$4f^25s^25p^6$	1,013	57	27
60	$^{147}Nd^{3+}$	$4f^35s^25p^6$	0,995	37	31
61	$^{147}Pm^{3+}$	$4f^45s^25p^6$	0,979	48	36
65	$^{160}Tb^{3+}$	$4f^85s^25p^6$	0,923	14	62
68	$^{169}Er^{3+}$	$4f^{11}5s^25p^6$	0,88	9	56
39	$^{91}Y^{3+}$	$4s^24p^6$	0,88	23	56
69	$^{170}Tm^{3+}$	$4f^{12}5s^25p^6$	0,869	6	64
70	$^{175}Yb^{3+}$	$4f^{13}5s^25p^6$	0,858	10	58

Лантаниды образуют в основном ионные связи, их химические свойства во многом определяются ионным радиусом. Именно на этой основе П. Дюрбин [453] в исследованиях с высокоочищенными препаратами радиоизотопов получила четкую зависимость величины отложения лантанидов и иттрия в скелете и печени крыс: с уменьшением ионного радиуса элементов возрастало их накопление в скелете и снижалось в печени.

Атомные размеры европия и иттербия заметно выше, чем у остальных лантанидов, но радиусы их трехзарядных катионов не выпадают из общей закономерности, уменьшаясь по мере возрастания массового числа («лантанидное сжатие)». Параллельно, но не линейно увеличивается и константа устойчивости образуемых ими комплексных соединений. Некоторые члены этой группы в определенных условиях могут существовать в двух- или четырехвалентном состоянии, довольно устойчива лишь двуокись церия $CeO_2 \cdot nH_2O$, с которой также проведены биологические исследования.

Лантаниды легко образуют гидроокиси. Хотя официально за ними признается состав $M(OH)_3$, следует учитывать описанную нами сложную картину гидролиза поливалентных катионов.

Влияние комплексонов на всасывание лантанидов из кишечника. Выше были рассмотрены основные черты поведения металлов в животном организме, поэтому здесь остановимся лишь на некоторых особенностях. Слабое всасывание лантанидов из ЖКТ свидетельствует о том, что эти катионы не образуют соединений с молекулами-переносчиками, присутствующими в просвете или в стенке кишечника, например с апоферритином. В щелочной среде кишечника рассматриваемые элементы, рПР которых лежат в пределах 19—24, могут выпадать в виде нерастворимой гидроокиси при концентрациях 10^{-1}—10^{-6} моль/л. Если принять, что объем жидкости в желудке крысы составляет 2 мл,

то концентрация ^{91}Y без носителя (обычно вводят в экспериментах 10—100 мккюри) составит 10^{-8}—10^{-9} моль/л, т. е. излучатель далеко не достигнет предельной концентрации. Поэтому нет оснований для объяснения низкой резорбции лантанидов привлекать их гидролиз в просвете кишечника. Здесь могут образовываться псевдоколлоиды, характерные для водных растворов микроколичеств этих элементов, или комплексы с белками, мембранами и детритом разрушенных эпителиальных клеток, а также нерастворимые карбонаты, оксалаты, фосфаты. Исследования [85] показали, что продукты деления урана на 80 % связаны с белками кишечного сока и желчи.

Применение ЭДТА в момент нахождения лантанидов в ЖКТ повышает их всасывание в 20—200 раз [44, 206]. Поэтому применение ЭДТА и других сходных комплексонов не рекомендуется при пероральном отравлении лантанидами [42]. Особенно опасно с этой точки зрения промывание желудка комплексонами, хотя в экспериментах на крысах такое промывание даже через полчаса после скармливания радиоцерия удаляло с промывными водами до 90 % радиоактивности [206]. Более мощный ДТПА хотя и повышает всасывание лантанидов из кишечника, но быстро выводит их через почки, снижая депонирование во внутренних органах [44, 228].

Вопрос о срочных мероприятиях при пероральном отравлении радионуклидами до конца не решен. До сих пор нет четкой последовательности проведения необходимых операций [42, 85, 193, 206]. Одни рекомендуют в качестве первого мероприятия рвотные средства и промывание, другие считают более целесообразным перед промыванием вводить сорбенты. Важным при оказании срочной помощи является как можно более раннее применение комплексонов, так как с каждой минутой доступность излучателя или токсического стабильного металла снижается. Поэтому проведение исследований для окончательного решения вопроса о порядке мероприятий, а также о возможности быстрейшего использования хелатотерапии мы считаем крайне необходимым.

Ингаляция лантанидов. В нашей лаборатории [159, 203] было показано, что до 50 % влажных аэрозолей оседает в носоглотке; кроме того, мерцательным эпителием и мокротой значительная часть излучателя из трахеи и бронхов переходит в ротовую полость, а оттуда в ЖКТ. Около 16 % проингалированных $^{91}YCl_3$ и $^{144}CeCl_3$ с диаметром частиц 1—2 мкм депонируются в легочной ткани. Всасывание в кровь церия протекает медленнее, чем иттрия. Наибольшую опасность представляет депонированная в альвеолах и мелких бронхах радиоактивность. Нерастворимые соединения (например, CeO_2) фагоцитируются макрофагами, инкапсулируются соединительной тканью, катионы способны вступать в связь с белковыми молекулами и длительно задерживаются в легких. Некоторая часть металла проникает

непосредственно в кровяное русло или через лимфатические сосуды.

Нами [151, 203, 206, 385] впервые было испытано в эксперименте ингаляционное введение аэрозолей ЭДТА с целью ускорения выделения поступивших в легкие аэрозолей ^{91}Y и ^{144}Ce. Первая ингаляция комплексона была проведена через три часа после ингаляции радионуклидов, а далее ежедневно (в опытах с иттрием) или на 2-й и 4-й дни (опыты с церием). Это снизило содержание ^{91}Y в легких, скелете, печени и почках в три — семь раз, в мышцах и остальных мягких тканях в два раза, но повысило в ЖКТ, что можно объяснить десорбцией иттрия комплексоном со слизистых оболочек носоглотки и ротовой полости с последующим заглатыванием излучателя. Выделение иттрия с мочой в первые 24 ч увеличилось в семь раз. Внутрибрюшинное применение ЭДТА в те же сроки по 0,4—0,5 ммоль/кг дало несколько более выраженный эффект, но мы не знаем, какие дозы комплексона поступили в легкие при его ингаляции.

Ингаляция ЭДТА снизила содержание ^{144}Ce в легких в 2,5 раза, но соответственно повысилось его отложение в печени и скелете. Очевидно, хелат СеЭДТА не стоек в крови. Отсроченная на четыре дня ингаляция ЭДТА, когда более половины излучателя уже всосалось из легких, воздействовала слабо.

Другие авторы изучали влияние более мощного СаДТПА. Если сразу после ингаляции $^{91}YCl_3$ морским свинкам ингалировать СаДТПА, а затем ежедневно в течение недели инъецировать подкожно по 0,1 ммоль СаДТПА, то содержание излучателя во всем теле оказывается в 15 раз, а в печени, легких, скелете, почках соответственно в 64, 50, 36 и 28 раз ниже [572].

Аэрозоль слаборастворимых частиц $^{144}CeO_2$ надолго задерживается в легких крысы, вызывает фиброз, рак. Если крысам ингалировали в течение 30 мин 25 %-ный раствор СаДТПА, затем еще 13 раз на протяжении 15 дней, то депонирование излучателя в легких падало до 7—11 %, а в печени — до 3—10 % от контроля. Если ингаляции начинали через 24 ч, то снижение было выражено слабее — до 15—31 % в легких и 11—22 % в печени [863]. Это очень значительный эффект, если учитывать плохую растворимость двуокиси церия.

В сходных опытах на собаках [865] аэрозоли $^{144}CeCl_3$ с частицами диаметром 0,33—0,51 мкм ингалировали при помощи маски. Если сразу и в последующие десять дней ингалировали 25 %-ный СаДТПА по одному часу, затем в течение 17 недель провели 57 внутримышечных инъекций по 42—55 мг СаДТПА/кг, то содержание ^{144}Ce в теле было в 27 раз ниже, чем у контрольных животных, причем больше всего оно снизилось в печени и скелете. Авторы считают, что уменьшение в скелете обусловлено не выведением, а предотвращением перекачки в него излучателя. Отсрочка на пять суток курса ингаляций с последующими инъ-

екциями СаДТПА давала лишь четырехкратное снижение содержания излучателя в теле и значительно более слабый эффект — по скелету и печени. Вдвое меньшее воздействие оказывали внутримышечные инъекции, если их начинали через 27 суток после ингаляции ^{144}Ce.

В опытах на макаках ингалировали влажный аэрозоль разных доз $LaCl_3$, меченного по ^{140}La, а через один час ингалировали в течение 10 мин 25 %-ный раствор СаДТПА. При дозах металла менее 10 мкг комплексон выводил до 65 % радиоактивности; с повышением дозы лантана его эффективность снижалась [449]. Хелат LaДТПА выводил до 90 % радиоактивности. Такое усиление эффекта при сочетании комплексообразования и изотопного обмена рассматривалось на примере марганца.

Вопрос о дозной зависимости при ингаляции металлов представляет большой интерес. Известно, что с повышением массы ингалируемого металла возрастает скорость его удаления из легких. Это как будто противоречит тому, что весомые количества легче образуют нерастворимые соединения, вызывают локальные воспалительные процессы и могут быть инкапсулированы окружающей тканью. Но с легочной тканью дело обстоит иначе. Существует корреляция между скоростью клиренса частиц, содержащих радионуклид, и продукцией фагоцитов [862], указывающая на то, что причина ускоренного клиренса — стимуляция фагоцитоза; однако попытки использовать это явление для удаления окиси радиоцерия из легких не дали положительных результатов. Неэффективными оказались также препараты, вызывающие расширение бронхов, сходные по действию с адреналином, а также «плюроникс» — неионизированное диспергирующее вещество [863].

В ряде случаев важна не только химическая форма отравляющего вещества, но и его физическое состояние. Это довольно убедительно показано на примере окисей церия и плутония, изготовленных разными способами [626, 862].

Из приведенного материала видно, что далеко не всегда можно рассчитывать на достаточно высокий эффект хелатотерапии при ингаляторном поступлении токсического металла или радионуклида. В последние годы показано [626, 679, 680, 863, 865], что промывание, особенно поочередно, левого и правого легкого физиологическим раствором, содержащим СаДТПА, заметно ускоряет выделение из них плохорастворимых соединений металлов.

Парентеральное поступление лантанидов. В табл. 41—44 приведены результаты, полученные в нашей лаборатории, по эффективности различных комплексонов в предотвращении депонирования в органах (раннее применение) и в ускорении мобилизации из них (отсроченное применение) радиоактивных иттрия и церия.

Эти данные позволяют сделать следующие основные выводы:

Таблица 41

Выделение $^{91}YCl_3$ с мочой под воздействием комплексонов, инъецированных в разное время, % от введенной дозы

Комплексон	Доза, мкмоль	Время применения комплексона, дни							Источник
		через 2 мин	3-й	8-й	13-й	18-й	38-й	43-й	
ДТПА	20	93,5							[254]
	100			2,92	1,77		0,6	0,5	[254]
	200		6,04			1,97			[250]
	200			3,34		2,21			[250]
	200				3,24	2,33			[250]
	200					3,38			[250]
	200		6,33	1,97	1,44	1,31			[250]
	200			2,84	1,98				[214]
	200				2,58				[214]
	200		4,89	1,89	1,59				[214]
ДЭЭТА	20	88,0							[254]
	100			2,71	1,8		0,6	0,55	[254]
ПЭПАПА	20	87,0	3,8						[202]
ПЭИА	20	84,0							[202]
ДМПТА	20	83,5							[28]
	50		5,63	3,2					[28]
ПЭПАПА	20	82,5							[243]
	100			2,0	1,64		0,54	0,46	[243]
УДА	20	80,5							[207]
	100			0,64	0,45		0,17	0,18	[207]
ЭДТА	20	78							[207]
	100			1,67	1,08		0,42	0,46	[254]
	200				1,39				[214]
	200			1,69	1,23				[214]
	200		3,5	1,33	1,1				[214]
	200		5,48	2,8					[28]
ПЭПАФ	20	77							[202]
	50		1,9						[202]
15-Р	20	73							[56]
ПЭИФ	20	69							[202]
α-АДА	20	56							[207]
ЦГДТА	20	49							[207]
	100			1,7	1,1		0,28	0,31	[243]
ГМФ	20	48							[207]
НТА	20	41							

Примечание. Излучатель инъецировали внутривенно, комплексоны — внутривенно через 2 мин., внутрибрюшинно — в остальные сроки. В контроле 10,2 — 14,3 %.

Таблица 42

Выделение $^{91}YCl_3$ под воздействием отсроченного применения комплексонов, % от введенной дозы *

Период наблюдения, дни	Комплексон и его доза, мкмоль	Дни инъекций комплексона	Выделено		Источник
			с мочой	с калом	
С 3-го по 15-й	УДА, 100	8 и 13	4,3	5,4	[243]
	ЦГДТА, 100	8 и 13	6,8	5,4	[243]
	ДЭЭТА, 100	8 и 13	9,2	6,1	[254]
	ПЭПАПА, 100	8 и 13	7,8	5,7	[243]
	ЭДТА, 100	8 и 13	6,2	6,7	[254]
	ЭДТА, 200	8 и 13	7,7	5,1	[214]
	ДТПА, 100	8 и 13	9,9	6,5	[254]
	ДТПА, 200	8 и 13	11,3	6,1	[214]
	ЭДТА, 200	13	6,0	5,3	[214]
	ДТПА, 200	13	8,1	5,1	
	ЭДТА, 200	3, 8 и 13	10,2	5,1	
	ДТПА, 200	3, 8 и 13	14,9	5,4	
	Контроль	—	3,9—4,8	3,4—5,4	
С 3-го по 18-й	ДТПА, 200	18	6,4	4,0	[250]
	ДТПА, 200	13 и 18	10,8	4,8	
	ДТПА, 200	8 и 18	12,5	5,4	
	ДТПА, 200	5 и 18	14,2	4,6	
	ДТПА, 200	3 и 18	15,2	4,6	
	ДТПА, 200	3, 8, 13 и 18	20,2	5,3	
	Контроль	—	3,0	4,3	
С 1-го по 62-й	ЭДТА, 50	Ежедневно			[250]
		с 3-го по 61-й	46,9	13,7	
	« 50	« 5-го « 61-й	44,9	16,7	
	« 50	« 8-го « 61-й	42,7	15,8	
	ДТПА, 50	« 3-го « 61-й	48,7	16,9	
	« 50	« 14-го « 61-й	46,8	15,0	
	Контроль		19,0	13,4	

* Приведено кумулятивное выделение с мочой или калом за указанный период наблюдения.

Таблица 43

Выделение $^{144}CeCl_3$ с мочой под воздействием комплексонов, инъецированных в разное время, % от введенной дозы

Комплексон и его доза, мкмоль	Время применения комплексона, дни					Источник
	через 2 мин	3-й	8-й	13-й	18-й	
ДТПА, 20	81,0					[254]
ДТПА, 100			6,4	2,6		[254]
ДТПА, 100			6,0			[252]
ДТПА, 200			3,1			[242]
ДТПА, 200			3,0		1,37	[242]
ДТПА, 200				2,86		[242]
ДТПА, 200		4,97				[242]
ДТПА, 200		4,96	2,26	1,28	0,73	[242]
ДТПА, 200					2,97	[242]
ПЭПАПА, 20	83,5					[243]
ПЭПАПА, 100			2,17	1,5		[243]
В-9, 20	70,0					[56]
ПЭПАФ 20	66,7					[202]
В-12, 20	65,0					[56]
В-11, 20	66,0					[56]
ДЭЭТА, 20	62,5					[254]
ДЭЭТА, 100			1,75	1,35		[254]
15-Р, 20	55,0					[56]
ГМФ, 20	55,0					[207]
ОДПТА, 20	53,0					[165]
ДМПТА, 20	42,5					[28]
УДА, 20	34,5					[207]
УДА, 100			0,1	0,13		[243]
ЭДТА, 20	34,5					[254]
ЭДТА, 100			0,27	0,24		[254]
α-АДА, 20	32					[207]
ЦГДТА, 20	28,0					[207]
ЦГДТА, 100			0,35	0,2		[243]
НТА, 20	26,0					[207]
ОЭИДА, 20	18,0					[165]
Контроль	1,1—2,1					

Примечание. Излучатель инъецировали внутривенно, комплексоны — внутривенно через 2 мин, внутрибрюшинно — в остальные сроки.

1. Раннее применение комплексона, когда максимально проявляется его действие, в достаточной мере отражает его потенциальную эффективность при отсроченном применении. Однако случай с УДА, когда высокое выделение иттрия с мочой (80,5 %) при ранней инъекции комплексона не коррелировало с его слабым воздействием при отсроченных инъекциях (см. табл. 42), удерживает нас от обобщения высказанного положения (можно вспомнить также влияние цитрата на выделение радиостронция).

2. Эффективность комплексона снижается с отсрочкой его применения, что особенно заметно в первые две недели после

Таблица 44

Выделение $^{144}CeCl_3$ под воздействием отсроченного применения комплексонов, % от введенной дозы *

Комплексон	Доза, мкмоль	Дни инъекций	Выделено		Источник
			с мочой	с калом	
УДА	100	8-й и 13-й	0,95	30,5	[243]
ЦГДТА	100	»	1,8	28,8	[243]
ЭДТА	100	»	1,67	29,7	[254]
ПЭПАПА	100	»	5,54	29,8	[243]
ДЭЭТА	100	»	5,47	30,5	[254]
ДТПА	200	8-й	6,23	38,6	[242]
ДТПА	100	8-й и 13-й	15,9	37,8	]254]
ДТПА	200	3, 8 и 13-й	14,0	47,0	[242]
Контроль	—	—	0,8—1,3	28,6—29,8	[242]

* Приведено кумулятивное выделение с мочой и калом за период 3—15 суток.

инкорпорации иттрия и церия. Судя по эффекту первых инъекций ДТПА на 8, 13 и 18-й день опыта, когда выделение церия с мочой повышалось соответственно до 3,0; 2,86 и 2,97 %, в этот отрезок времени доступность церия для комплексона остается примерно одинаковой. Это хорошо коррелирует с ранее приведенными нашими данными об одинаковой эффективности ЭДТА, примененного в течение первого или второго месяца после инкорпорации радиоцерия [206].

3. Четко видны различия в эффективности первой и последующих инъекций, произведенных в один и тот же день опыта, что говорит об истощении доступной доли излучателя для последующих инъекций и ставит вопрос об оптимальных перерывах между сроками применения хелатотерапии.

4. Один из существенных вопросов хелатотерапии — так называемое «последействие». Особенно оно выражено у ДТПА в отношении церия. На других элементах, и в частности на иттрии, оно мало заметно, если сопоставлять отдельные сутки после применения комплексона. Более четкий ответ дает кумулятивное выделение, при котором, кроме того, менее выражен разброс по временны́м точкам. К примеру, кумулятивное выделение ^{91}Y с мочой с третьих по 18-е сутки у крыс, получивших по 200 мкмоль ДТПА на 3 и 18-й дни, составляет 15,2 % (см. табл. 42), а за третьи и 18-е сутки они выделили 6,04+1,97=8,01 % (см. табл. 41); разница в 15,2—8,01=7,2 % заметно превышает выделяемое с третьих по 18-е сутки количество иттрия контрольными крысами (3,0—4,3 %). Отсюда можно сделать четкий вывод о наличии последействия у ДТПА в отношении иттрия.

Комплексоны оказывают незначительное влияние на выделение иттрия через ЖКТ. В этом отношении церий является находкой для экспериментатора. Как видно из табл. 44, повышение

Таблица 45

Влияние хелантов на депонирование и выделение органами крысы $^{91}YCl_3$ (содержание излучателя в органах дано в % от контроля, а в моче и кале — в % от введенной дозы)

Способ введения		Вещество	Доза, мкмоль, и момент применения	День забоя	Печень	Почки	Селезенка	Скелет	Мягкие ткани	Моча*	Кал*	Источник
^{91}Y	вещества											
в.б.	в. б.	Са ЭДТА	134, за 3 ч	3	86	52	58	55	—	—	—	[179]
		»	134 » 2 »		3	11	4	10	—	—	—	[179]
		»	155 » 30 мин		2	21	4	17	—	—	—	[229]
		»	170 » 30 »		1	20	3	15	—	—	—	[180]
в.в.	в. в.	Na_3 ЭДТА	20 » 10 »	7	37	9	28	9	7	—	—	Наши данные за 1951 г.
		Са ЭДТА	90, совместно	2	2	11	—	8	—	—	—	[414]
в.б.	в. б.	»	155 »	3	2	14	5	13	—	—	—	[229]
		»	170 »		1	18	3	9	—	—	—	[180]
в.в.	в. в.	Na_3 ЭДТА	20, через 1 мин	7	24	6	20	7	10	—	—	Наши данные за 1951 г.
в.в.	в. б.	Са ЭДТА	53 » 1 »	4	17	18	30	17	—	—	—	[144, 149]
в. в.	в. в.	»	20 » 2 »	1	21	28	31	24	15	81	0,42	[14]
		Na_3 ЭДТА	20 » 2 »	1	11	22	—	19	21	82,2:13,8	2,0:1,7	[244]
		»	20 » 10 »	7	41	21	20	18	20	52,0:9,0	2,6:1,2	Наши данные за 1951 г.
в.б.	в. б.	Са ЭДТА	155 » 30 »	3	18	22	14	24	—	—	—	[229]
		»	170 » 30 »	3	18	22	16	29	—	—	—	[180]
в.в.	в. б.	»	275 » 30 »	2	49	46	—	44	—	—	—	[414]
в.в.	в. в.	Na_3 ЭДТА	20 » 1 ч	7	71	54	44	55	38	—	—	Наши данные за 1951 г.
в.б.	п. к.	»	600 » 1 »	5	53	26	84	51	—	—	—	[83]
в.б.	в. б.	Са ЭДТА	170, через 24 ч	4	75	77	—	99	—	—	—	[180]
в.в.	в. б.	»	по 160, » 1, 2, 3, 4 дн.	4	50	—	438	46	53	51,3:18,1	3,9:2,9	[480]**
в.в.	в. в.	»	275, « 7, 9, 11, 13 дн.	16	66	76	—	82	—	—	—	[414]

в. б.	в. б.	Ca ДТПА	100, за 6 ч	3	58	52	87	59	—	—	—	[179]
		»	100, » 3 ч.		5	14	10	2	—	—	—	[179]
		»	100, » 2 »		2	16	5	2	—	—	—	[179]
		»	85, » 30 мин		0,5	16	2	1	—	—	—	[180]
		»	85, совместно		0,4	19	3	0,4	—	—	—	[180]
		»	100, »		1	23	5	0,5	—	—	—	[229]
в. в.	в. в.	»	90, »		0,7	8	—	0,1	—	—	—	[414]
в. в.	в. б.	»	100, сразу после		7	—	—	7	—	—	—	[906]
			10, » »		15	—	—	12	—	—	—	[906]
		»	1 » »		27	—	—	21	—	—	—	[906]
		»	250, через 2 мин		36	23	—	6	—	—	—	[417]
		»	275, » 30 »	2	18	39	—	33	—	—	—	[414]
		»	85, » 30 »	3	17	25	31	11	—	—	—	[180]
		»	100, » 1 ч	3	13	26	28	9	—	—	—	[229]
в. в.	в. в.	»	100, » 24 »	4	57	89	—	81	—	—	—	[417]
в. б.	в. б.	»	85, » 24 »		64	54	92	65	—	—	—	[180]
в. в.	в. б.	»	250, » 2 дн.	5	50	76	—	76	—	—	—	[417]
		»	100, » 2, 4, 6 дн.	9	42	—	—	71	—	—	—	[906]
		»	10, » 2, 4, 6 »		53	—	—	72	—	—	—	[906]
		»	1, » 2, 4, 6 »		74	—	—	77	—	—	—	[906]
		»	275, » 7, 9, 11, 13 дн.	15	36	64	—	65	—	—	—	[414]
в. б.	в. б.	»	50, » 45—50, 58—63 70—75 дн.		6	12	17	64	—	—	—	[179]
в. в.	в. б.	Ca ТТГА	100, сразу после	3	8	—	—	3	—	—	—	[906]
		»	10 » »		15			8				
		»	1 » »		22			16				
		Zn ТТГА	100 » »		8			5				
		»	10 » »		14			10				
		»	1 » »		26			22				
		CaZn ТТГА	100 » »		8			6				
		»	10 » »		16			10				
		»	1 » »		25			20				
		Zn_2 ТТГА	100 » »		15			14				
		»	10 » »		23			21				
		»	1 » »		45			47				
		Ca ТТГА	250 через 2 мин		42	25		4				[417]

Продолжение табл. 45

Способ введения		Вещество	Доза, мкмоль, и момент применения	День забоя	Печень	Почки	Селезенка	Скелет	Мягкие ткани	Моча	Кал	Источник
^{91}Y	вещества											
в. в.	в. в.	»	100 » 24 ч	4	54	68		83				[417]
в. в.	в. б.	»	250 » 2 дн	5	61	88		79				[417]
		»	100 » 2, 4, 6 дн	9	52			72				[906]
		Zn ТТГА	100 » 2, 4, 6 »		54			82				[906]
		CaZn ТТГА	100 » 2, 4, 6 »		48			77				[906]
		Zn_2 ТТГА	100 » 2, 4, 6 »		53			75				[906]
в. б.	в. б.	Са ДЭЭТА	240 за 6 ч	3	87	47	89	56				[179]
		»	240 » 3 ч		2	14	4	10				[179, 180]
		»	240 » 2 »		1	12	4	5				[179]
		»	240 » 30 мин		0,5	14	3,3	6				[229]
		»	240 » 30 »		1	17	—	8				[180]
		»	240, совместно		0,5	16	2	4,5				[180]
в. в.	в. в.	»	90 »	2	2	15	—	5				[414]
в. б.	в. б.	»	240 »	3	1	22	4	5	—	—	—	[229]
в. в.	в. в.	»	275, через 30 мин	2	33	58		43				[414]
в. б.	в. б.	»	240 » »	3	8	25	24	16				[180]
		»	240 » 1 ч		34	34	44	38				[229]
		»	240 » 1 дн		71	73	75	80				[180]
		»	120, 45—50, 58—63, 70—75 дн	—	6	12	3	68				[179]
в. в.	в. в.	Са ДЭГЭТА	90, совместно	2	3	16		8				[414]
		»	275, через 30 мин		43	74		49				
		Са ДЭСТА	90, совместно		2	16		5				
		Са ОЭДТА	275, через 30 мин		52	43		67				
		Са ОЦГИДА	275 » »		39	39		40				
		Са ЦГДТА	275 » »		43	62		60				
		Са ДОЭГ	275 » »		86	97		97				
		Na_2ДМПТА	20 » 2 мин	1	23	29	26	11	14	83,4:12,4	4,8:2,0	[28]
		$Na_2$15-Р	20 » 2 »		16	70		30	37	71,4:12,6	0,4:0,8	

		Na_2 В-11	20 « 2 »		23	46		21	9	82,8:12,6	1,4:0,8		
		Na_2В-9	20 » 2 »		37	80		14	52	70,5:12,6	2,0:0,8		
		Na_2 В-12	20 » 2 »		80	170		27	77	49,2:12,6	1,9:0,8		[56]
		Na_2 В-7	20 » 2 »		138	55		50	59	43,0:12,6	6,0:0,8		
		Na_2 ПЭПАПА	20 » 2 »		12	17	30	12	14	87,1:12,4	2,1:2,0		
		Na_2 ПЭПАФ	20 » 2 »		18	17	26	22	24	77,2:12,4	3,8:2,0		
		Na_2 ПЭИА	20 » 2 »		16	19	13	16	18	83,8:12,4	1,9:2,0		[202]
		Na_2 ПЭИФ	20 » 2 »		46	12	120	40	25	69,0:12,4	1,1:2,0		
в. б.	в. б.	Ca ЭДФА	130, за 30 мин	3	0,7	13	0,6	6	—	—	—		
			130, совместно		1	12	2	7					
		»	130, через 30 мин		8	38	8	15					
		Ca ДТПФ	103, за 3 ч		7	32	8	18					
		»	103, совместно		4	19	7	5					
		»	103, через 1 ч		39	37	42	43					[229]
		Ca ДЭЭТФ	93, за 30 мин		1	14	3	36					
		»	93, совместно		2	9	6	24					
		»	93, через 1 ч		34	50	86	57					
		Ca ЭДТФ	308, совместно		48	17	79	18					
в. в.	в. в.	Na_2 ДМЭДТА	20, через 2 мин	1	12	52		20	21	81,0:13,8	1,1:1,7		
		$Na_2\alpha$-АДА	20 » 2 »		35	18		51	74	52,3:13,8	2,3:1,7		
		$Na_2\beta$-АДА	20 » 2 »		20	12		71	49	48,6:13,8	2,1:1,7		
		Na_2 ДКЭДТА	20 » 2 »		19	24		79	57	40,0:13,8	4,1:1,7		
		Na_2 НИДАТ	20 » 2 »		114	57		71	70	36,0:13,8	2,0:1,7		
		Na_2 ЛДА	20 » 2 »		127	88		75	45	36,0:13,8	1,9:1,7		[244]
		Na_2 ФНТА	20 » 2 »		51	43		68	123	32,0:13,8	3,2:1,7		
		Na_2 ФАДА	20 » 2 »		185	54		95	44	22,7:13,8	2,0:1,7		
		Na_2 МФАДА	20 » 2 »		82	82		103	100	15,4:13,8	0,8:1,7		
в. б.	п. к.	Na_2 БГ	200 мг на 1 кг массы мыши, через 1 ч, 2—4 дн.	5	103	76	276	95					[83]

* Отношение подопытной и контрольной групп.
** Применен цитрат ^{91}Y.

Таблица 46

Влияние комплексонов на депонирование и выделение органами крысы $^{144}CeCl_3$ (содержание излучателя в органах — в % от контроля)

Способ введения		Вещество	Доза, мкмоль и время применения	День забоя	Печень	Почки	Селезенка	Скелет	Источник
^{144}Ce	вещества								
в.б.	в.б.	СаЭДТА	155, за 30 мин	3	11	18	7	116	[229]
		»	170 » 30		8	18	7	110	[180]
в.в.	в.в.	»	90, совместно	2	5	16		109	[408]
в.б.	в.б.	»	155 »	3	8	18	4	126	[229]
		»	170 »	3	5	15	4	119	[180]
в.в.	в.в.	»	97 »	2	5	16	—	109	[376]
в.в.	в.б.	»	250, сразу		30	36		112	[416]
в.в.	п.о.	»	300 »		93			107	[413]
		Na_2ЭДТА	300 »		55			102	[413]
в.в.	в.б.	СаЭДТА	266, через 2 мин		30	36		112	[413]
		»	84 » 2 »		39	41		120	[413]
		»	8,4 » 2 »		45	48		107	[413]
в.в.	в.в.	Na_2ЭДТА	20 » 2 »	1	41	41		103	[244]
		СаЭДТА	20 » 2 »		34	34		106	[254]
в.б.	в.б.	»	155, через 30 мин	3	39	32	44	136	[229]
		»	170 » 30 »		27	32	39	128	[180]
		»	170 » 1 дн.		96	87	94	100	[180]
в.в.	в.б.	»	160, на 1—4-й дн.	4	69	—	58	110	[480]
в.б.	в.б.	»	12 раз по 134 на 15—26-й дн.		92	68	72	87	[181]
		»	по 67 на 45—50-й, 58—63-й, 70—75-й дн.		69	83	84	105	[179]
в.в.	в.в.	СаДТПА	275 за 12 ч		60			66	[413]
в.б.	в.б.	»	100 » 6 »		18	32	177	43	[179]
в.в.	в.в.	»	275 » 1 »		0,14			1,1	[413]
в.б.	в.б.	»	85 » 30 мин		0,2	11	1	1,7	[180]
		»	100 » 30 »	3	0,1	17	1	2,1	[230]

		CaДТПА	100 за 30 мин		0,4	14	9	5	[229]
		»	100, совместно		0,9	25	10	3	[230]
		»	100 »		0,5	13	3,3	2,5	[229]
в.в.	в.в.	»	90 »	2	0,2	15	—	1,1	[413]
		»	100 »	3	0,1	14		1,3	[417]
в.б.	в.б.	»	85 »		0,2	11	2	1,8	[180]
		»	20 »		0,2	43	2,7	2,3	[181]
п.о.	п.о.	»	100 »		106	900	84	46	[228]
		»	100, сразу после		358	—	—	660	[44]
в.в.	в.б.	»	250 » »		1,2	19		8	[416]
в.в.	п.о.	»	200 » »		17			30	[413]
в.в.	в.б.	»	100 » »		2			13	[906]
		»	250, через 2 мин		1	19		10	[417]
		»	275 » 2 »	2	1			6,6	[413]
п.о.	п.о.	»	100 » 10 »	3	82	623	94	53	[228]
		»	500 » 30 »		42	274	6	65	[228]
в.б.	в.б.	»	85 » 30 »		11	17	—	14	[180]
		»	100 » 30 »		9	26	20	15	[230]
		»	100, через 1 ч		9	27	52	25	[229]
в.в.	в.б.	»	100 » 1 »	15	25	36	70	44	[841]
		»	30 » 1 »		46	38	74	51	[841]
		»	10 » 1 »		49	49	82	60	[841]
в.б.	в.б.	»	100 » 3 »	3	0,45	22	10	6	[230]
		»	275 » 4,5 »		9			51	[413]
п.о.	в.б.	»	100 » 4,5 »		58			100	[44]
п.о.	п.о.	»	100 » 4,5 »		72			106	[44]
в.в.	в.б.	»	250, через 1 дн.	4	21	54		72	[417]
		»	250 » 1 »	20	13	71		74	[382]
в.б.	в.б.	»	85 » 1 »	3	23	47	61	79	[180]
в.в.	в.б.	»	100 » 2, 4, 6 дн.	9	15			68	[906]
		»	100 » 3 »	15	43	69	74	77	[841]
		»	30 » 3 »		67	67	76	80	[841]
		»	10 » 3 »		91	85	107	95	[841]
		»	250 » 3 »	?	28	86		72	[416]
		»	250 » 4 »	20	26	75		76	[382]

выделения церия с калом вызывает только ДТПА. Чем раньше инъецируется комплексон, тем больше выражено повышение выделения излучателя через ЖКТ. В практическом отношении важно подчеркнуть высокую способность ДТПА мобилизовать церий из органов, причем в основном из печени. Так, одна инъекция 200 мкмолей СаДТПА на 8-е сутки увеличила кумулятивное суммарное (с мочой и калом за период 3—15 суток) выделение радиоцерия по сравнению с контролем на 14,6 %; инъекции по 100 мкмолей на 8 и 13-й день — на 23,5 %, а по 200 мкмолей на 3, 8 и 13-й дни — на 30,8 %. Это — очень значительный эффект.

Рассмотрим теперь обширную литературу по предотвращению депонирования и мобилизации органами различных лантанидов под воздействием комплексонов. Данных о содержании излучателей в моче и кале мало, так как большинство исследователей предпочитает менее трудоемкое определение их содержания в тканях. Обращает на себя внимание параллелизм исследований в разных лабораториях, хотя в табл. 45—46 собран далеко не весь материал по данному вопросу. Остановимся на некоторых общих моментах. Как видно из табл. 45, наибольшее снижение депонирования иттрия дает предварительное введение комплексона или совместное с излучателем. Увеличение интервала времени между инкорпорацией излучателя и комплексона как в ту, так и в другую сторону приводит к снижению эффекта. Интересно, что при совместном внутривенном или внутрибрюшинном введении иттрия с ЭДТА скелет значительно успешнее конкурирует за металл, чем при введении смеси или комплекса с ДТПА [180, 229, 414]. В первом случае он содержит в 4—9 раз больше иттрия, чем печень, а во втором — примерно поровну.

При раннем применении ДТПА четко проявляется зависимость эффекта от дозы комплексона [906], причем в одинаковой степени на печени и скелете; отсроченное применение ДТПА на 2, 4 и 6-й дни несколько стирает эту зависимость, особенно по скелету.

Не уступает по эффективности мало изученный комплексон ТТГА [906]. При предварительном или совместном применении хорошо показали себя ДЭЭТА [179, 180, 229, 414], ДЭГЭТА [414], ДЭСТА [414], ЭДФА [229], ДТПФ и ДЭЭТФ [229]. Через полчаса после введения иттрия ДЭЭТА и ЭДФА значительно лучше снижали депонирование излучателя в печени и скелете, чем все остальные комплексоны, включая ДТПА.

Установлена [56] зависимость роста эффективности комплексонов в выведении иттрия с мочой от числа иминодиуксусных групп в их молекуле. Так, 3-[(N-дикарбоксиметил)-аминометил]-4-окситрифенилметан (В-7), имеющий одну такую группировку, примененный через две минуты после инкорпорации ^{91}Y, вывел 43 % излучателя, его аналог с двумя иминодиуксусными группировками (В-12) — 49, с тремя (В-9) — 70,5 % и, наконец, производное с четырьмя иминодиуксусными группами (В-11) — 82,8 %

(см. рис. 9 и 10). На сходный эффект указывается и в работе [175], где были сопоставлены 2-окси-4,6-диамино-1, 3, 5-триазинтетраацетат и 2, 4, 6-триамино-1, 3, 5-триазингексаацетат.

Относительно слабо влияли на поведение радиоиттрия грэхэмская соль [414], сульфосалициловая и ауринтрикарбоновая [144, 149] кислоты, ДФОА [644]. Совместное применение ЭДТА и различных диет [46] со 2-го по 16-й день опыта усилило снижение иттрия в скелете на 20—25 %. Наконец, диуретики не оказали влияния на эффективность ЭДТА [14, 249].

Влияние ЭДТА и ДТПА на обмен ^{144}Ce в организме представлено в табл. 46. Характерно, что предварительное, раннее и отсроченное применение ЭДТА или не меняет, или даже усиливает депонирование излучателя в скелете, в то время как ДТПА резко его снижает; повышенное накопление (до 660 % от контроля) имело место лишь при раздельном пероральном введении ^{144}Ce и ДТПА [144]. Данные по мягким органам, а в случае ДТПА — и по скелету четко демонстрируют зависимость эффекта от момента применения комплексона и его дозы.

Терапевтический индекс у ДТПА в отношении ^{144}Ce исключительно высок: даже дозы 1 и 0,1 мкмоль на крысу статистически достоверно снижают депонирование излучателя в тканях [413]. Отклонение от степенной зависимости доза — эффект при больших количествах ДТПА А. Кач [413] относит за счет поражения функций почек, ссылаясь на работу [232]. Вместе с тем приводимые им данные по СаДЭЭТА можно хорошо уложить в степенную зависимость даже в более широком диапазоне доз. Следует отметить широкий временной интервал эффективности ДЭЭТА и, в особенности, ДТПА при предварительном применении; оптимальный эффект получен введением комплексонов примерно за час до инкорпорации $^{144}CeCl_3$.

Трудно согласиться с мнением о том, что доступная доля ^{144}Ce выводится уже первыми дозами комплексона [382], так как мы наблюдали значительное повышение выделения излучателя с мочой после инъекций ДТПА на 31, 63, 126, 256 и 512-й день опыта [252].

Хорошо выраженный эффект на поведение ^{144}Ce оказывает ГМФ при парентеральном и пероральном введении [144, 149]. Сочетание нескольких веществ, как правило, ухудшает результат [206, 413, 108].

Одним из важных вопросов хелатотерапии является мобилизация токсического металла или излучателя, локализованного внутри клетки. А. Кач [386] показал, что электрически нейтральная молекула этилового эфира комплексона ОЭДТА, в отличие от его натриевой соли, статистически достоверно снижает содержание ^{144}Ce в органах даже при пероральном применении. Вместе с тем комплексон *N*, *N'*-бис-(2-оксициклогексил)-этилендиамин- *N*, *N'*-диацетат и его электрически нейтральный дилактон оказались неэффективными.

Несколько слов о других лантанидах. Еще в 1951 г. Ю. И. Москалев показал, что ЭДТА ускоряет выделение ^{140}La из организма. Очень высока эффективность ДТПА в отношении ^{147}Pm [71, 108, 480, 503, 809]. Его раннее применение после интратрахеального поступления $^{147}PmCl_3$ резко снижает накопление излучателя в легких, печени и скелете; отсроченное на два-четыре дня введение ДТПА успешно мобилизует прометий из мягких тканей.

Влиянию весовой дозы металла на эффективность комплексона посвящена работа [809], в которой были приняты меры к тому, чтобы физико-химическое состояние разных доз прометия было одинаковым (растворы фильтровали перед введением животным). Вывод автора о том, что с повышением весовой дозы прометия возрастает его доступность для ДТПА, не следует из приводимых результатов — действие комплексона меняется только при максимальной весомости, но здесь использован в качестве носителя не прометий, а самарий, что не одно и то же. Из другой работы [388] видно, что СаДТПА в одинаковой степени мобилизует из мышечного депо ^{144}Ce без носителя и с изотопным носителем.

9.6. АКТИНИДЫ

Поскольку элементы этой группы радиоактивны (табл. 47), многие из них уже не существуют в природе; в земной коре можно обнаружить только долгоживущие элементы.

Трансурановые элементы, в особенности плутоний, широко применяются в атомной промышленности, науке, технике, медицине. В биологических экспериментах и в практике наиболее часто используются нитрат, цитрат и двуокись плутония.

Для плутония характерен медленный клиренс крови. Через один час после внутривенной инъекции в ней содержится более половины, а через сутки — около 15 % цитрата плутония; быстрее выбывает азотнокислый плутоний. В плазме крови 90—95 % Pu^{4+} связано трансферрином, что и определяет медленный клиренс [361, 362, 454, 830, 850]. Переход плутония в ткани объясняется конкуренцией тканевых белков, поверхности клеток (эритроидный ряд, ретикулоциты), костных кристаллов, где особая роль отводится высокой местной концентрации лимонной кислоты.

Обстоятельные данные по обмену актинидов приведены в работе [850]. Для америция и кюрия не установлено прочной связи с трансферрином, не известны взаимоотношения и других актинидов с этим высокоспецифическим белком. Ввиду их склонности к гидролизу и комплексообразованию они могут находиться в крови в виде нерастворимых полимерных частиц или в связи (сорбционной или комплексной) с другими белковыми молекулами. Костные гликопротеиды связывают Pu^{4+}, Am^{3+}, Cm^{3+} крепче, чем основной белок кости — коллаген. Показана связь плутония и америция с гемосидерином и другими железосодержащими бел-

Таблица 47

Электронная конфигурация, ионные радиусы некоторых актинидов

Z	Изотоп	Электронная конфигурация иона	Радиус иона, Å	Z	Изотоп	Электронная конфигурация иона	Радиус иона, Å
89	Ac^{3+}	$5f^0 6s^2 6p^6$	1,11	94	$^{239}Pu^{4+}$	$5f^4 6s^2 6p^6$	0,90
90	Th^{4+}	$5f^0 6s^2 6p^6$	0,99	95	$^{241}Am^{3+}$	$5f^6 6s^2 6p^6$	0,99
91	Pa^{5+}	$5f^0 6s^2 6p^6$	0,90	96	$^{242}Cm^{3+}$	$5f^7 6s^2 6p^6$	0,98
92	$^{238}U^{3+}$	$5f^3 6s^2 6p^6$	1,03	97	$^{249}Bk^{3+}$	$5f^8 6s^2 6p^6$	—
92	$^{238}U^{6+}$	$5f^0 6s^2 6p^6$	0,83	98	$^{252}Cf^{3+}$	$5f^9 6s^2 6p^6$	0,94
93	$^{237}Np^{5+}$	$5f^2 6s^2 6p^6$	0,88	99	$^{254}Es^{3+}$	$5f^{10} 6s^2 6p^6$	—

ками в печени, селезенке, костном мозге, а также с ферритином. В клетках печени и других тканей мономеры и полимеры плутония, америция, кюрия захватываются лизосомами. (Интересно, что искусственно изготовляемые лецитинхолестериновые микрокапсулы, «липосомы», проникая в клетку, поступают также в лизосомы. Отсюда — надежда усилить выделение радионуклидов из клетки при помощи ДТПА, инкапсулированного в липосомы). В костной ткани, в зонах резорбции, pH ниже, что должно способствовать высвобождению плутония из его трансферриновых и гликопротеиновых комплексов. Этим, очевидно, и обусловлено преимущественное депонирование излучателя в зонах резорбции, а не в зонах кальцинации, где среда нейтральная или даже щелочная. Накопление плутония на поверхности эндоста, видимо, отражает интенсивность кровоснабжения. Слабая связь америция и других актинидов с белками определяет их отложение на костных минералах в большей степени, чем плутония.

Представленный здесь характер поведения актинидов помогает понять те трудности, с которыми встречается экспериментатор при попытках ускорения выделения этих элементов из организма.

Впервые Дж. Шуберту в 1949 г. [747] удалось высокой дозой цитрата циркония (560 мкмоль на крысу), инъецированного внутрибрюшинно через полчаса после внутрибрюшинного введения ^{239}Pu-цитрата, резко повысить выделение излучателя с мочой (с 1,4 до 51,3 %). В 1950 г. в нашей лаборатории А. Кач, Г. Пани и И. П. Трегубенко (см. [3] в работе [206]) испытали Na_2ЭДТА, Na_2НТА, ГМФ и другие соединения с целью ускорения выделения плутония из организма. Дозы 100—130 мкмоль ЭДТА/кг оказывали слабый эффект, а дозы 350 мкмоль/кг, инъецированные через 10 мин после внутрибрюшинного введения ^{239}Pu-цитрата [231], повышали выделение излучателя с мочой с 1,7 до 43,2 % (табл. 48). В другой работе [207] доза N_2ЭДТА в 130 мкмоль/кг увеличила содержание плутония в четырехсуточной порции мочи с 1,4 до 23 %, а ГМФ — до 31 %. При этом, как видно из табли-

Таблица 48

Содержание ^{239}Pu-цитрата (в % от инъецированного внутрибрюшинно) в органах и выделениях крыс через четверо суток после воздействия Na_2ЭДТА (по [206, 231]) *

Органы и выделения	Контроль	Na_2ЭДТА, мкмоль/кг	
		100	350
Печень	12,3	7,8	9,0
Почки	0,8	0,7	0,5
Селезенка	0,7	0,4	0,1
Скелет	58,2	58,9	40,8
Остаток тушки	20,4	18,0	1,0
Моча	1,7	8,6	43,2
Кал	5,9	5,6	5,4

* Комплексон инъецировали через 10 мин внутривенно (100 мкмоль на 1 кг) или внутрибрюшинно (350 мкмоль на 1 кг).

Таблица 49

Влияние отсроченного ежедневного внутрибрюшинного введения по 280 мкмоль/кг Na_2ЭДТА на содержание ^{239}Pu-цитрата в органах крысы *

Дни введения ЭДТА	Печень	Почки	Селезенка	Скелет
Контроль	5,35±0,49	0,51±0,09	0,67±0,03	49,9±1,00
2—11-й	5,64±0,65	0,48±0,06	0,66±0,12	38,4±1,72
2—21-й	4,75±0,35	0,36±0,04	0,50±0,07	36,2±1,73
2—31-й	4,87±0,26	0,36±0,03	0,47±0,04	36,4±1,96
12—31-й	6,04±0,86	0,44±0,11	0,63±0,12	36,2±1,74

* Крысы (по 10—15 в группе) забиты на 33-й день опыта.

Таблица 50

Влияние внутрибрюшинного введения по 280 мкмоль/кг Na_2ЭДТА или Na_2CaЭДТА со 2-го по 21-й день на содержание ^{239}Pu-цитрата в органах крысы *

Органы	Контроль	Na_2ЭДТА	Na_2CaЭДТА
Печень	5,35±0,49	4,75±0,35	6,54±0,51
Почки	0,51±0,09	0,36±0,04	0,43±0,05
Селезенка	0,67±0,03	0,50±0,07	0,60±0,06
Скелет	49,92±1,00	36,20±1,73	36,10±1,82

* Крысы (по 12 в группе) забиты на 23-й день опыта.

цы, более высокая доза ЭДТА выводит в основном ту долю излучателя, которая иначе депонируется в скелете и «остатках тушки».

Естественное выделение плутония с мочой, начиная с третьего дня после его инкорпорации, не превышает 0,1 %; инъекции ЭДТА на 10, 20, 27, 34 и 45-й дни опыта вызывают кратковременные скачки выделения радиоактивности с мочой при одновременном снижении его содержания в кале [206]. Ежедневные внутрибрюшинные инъекции по 280 мкмоль Na_2ЭДТА/кг со 2-го по 11-й день опыта снижают содержание Pu в скелете с 49,9 до до 38,4 % от введенного (табл. 49); более длительное (в течение 20—30 суток), а также отсроченное (с 12-го по 31-й день) дают примерно такой же эффект, с чем мы уже встречались в опытах с иттрием и церием.

В теоретическом плане интересно отсутствие различий в действии Na_2ЭДТА и Na_2СаЭДТА (табл. 50): обе формы комплексона вывели из скелета по 27 % от содержащегося в нем плутония. Вспомним, что натриевая форма ЭДТА лучше выводила иттрий и церий из скелета, а кроме того, обе формы мобилизовали их легче из печени, чем из костной ткани.

Значительный прогресс в решении плутониевой проблемы наступил с появлением ДТПА и других более мощных, чем ЭДТА, комплексонов.

Пероральное применение комплексонов. Известно [486—488], что иминополиуксусные кислоты слабо (на 5—10 %) всасываются из кишечника. Несмотря на это, имеются попытки перорального их применения, удобного в практической медицине. Результаты, приведенные в табл. 51, показывают, что большие дозы веществ, скармливаемых или вводимых в желудок вскоре или отсроченно после внутривенной или внутрибрюшинной инкорпорации плутония, заметно снижают отложение или мобилизуют излучатель из органов-депо. Сопоставить комплексоны по их действию трудно, так как не известна величина их всасывания. Не включены в таблицу данные по ТТГА [308] ввиду отсутствия контрольных цифр, однако приводимое в работе сравнение указывает на преимущества этого вещества перед ДТПА как при пероральном, так и внутрибрюшинном применении. Это не соответствует результатам других работ [36, 418, 851]. Особо следует подчеркнуть, что при наличии плутония в ЖКТ пероральное применение комплексонов заметно повышает всасывание излучателя [33, 34, 321].

Внутримышечное введение актинидов. Через кожные покровы актиниды всасываются в разной степени в зависимости от их физико-химической формы, вида животного, типа и состояния кожных покровов. Нерастворимые соединения урана практически не проникают через неповрежденную кожу, а растворимые способны всасываться в количествах, приводящих к гибели подопытных животных [91]. Присутствие в растворе излучателя та-

Таблица 51

Влияние скармливания кальциевой формы комплексона на поведение внутривенно или внутрибрюшинно инъецированного цитрата ^{239}Pu (содержание плутония дано в % от контроля)

Способ введения Pu	Комплексон	Доза, ммоль/кг	Время скармл. после инъекции Pu	Скелет	Печень	Источник
Внутривенно	ДТПА	4	1 ч	43	52	[309]
	ДТПА	6	1 »	25	13	
	АЦГАТА	6	1 »	62	42	
	ДТПА+АЦГАТА	3+3	1 »	30	15	
Внутрибрюшинно	ДТПА	1,3	2 »	56	43	[37]
	ДЭЭТА	1,3	2 »	70	76	
	ЭДФА	1,3	2 »	47	65	
	ДТПА	1,3	6 »	58	73	
	ДЭЭТА	1,3	6 »	65	96	
	ЭДФА	1,3	6 »	66	82	
	ДТПА	1,3	1 дн.	80	78	
	ДЭЭТА	1,3	1 »	83	100	
	ЭДФА	1,3	1 »	97	94	
	ДТПА	1,1	1—13 дн.	58	15	
	ДЭЭТА	1,1	1—13 »	65	60	
	ЭДФА	1,1	1—13 »	92	63	
	ДТПА	1,1	31—42 дн.	61	22	
	ДТПА	1,1	50—61 »	61	22	
	ДТПА	1,1	69—80 »	61	22	
	ДЭЭТА	1,1	69—80 »	83	45	

Таблица 52

Поведение простых и хелатных соединений плутония, инъецированных внутримышечно

Соединение	День исследования	Содержание плутония в			Источник
		депо, % Д	скелете, % Р	печени, % Р	
$^{239}Pu(NO_3)_4$	1	90	16,5	5,5	[887, 888]
Хелаты ^{239}Pu с					
цитратом	1	38	70	20	[887, 888]
ДТПА	1	4	0,2	0,1	[887, 888]
ДТПА	1	—	0,5	—	[633]
ТТГА	1	—	2	—	
ДФОА-Б	1	—	10	—	
трансферрином	7	7	65	—	
$^{239}Pu(NO_3)_4$	30	—	10	—	
Хелаты ^{239}Pu с					
цитратом	30	—	20	—	
ЭДТА	30	8	35	—	
белком	30	10	57	—	

Примечание: % Д — % от введенной дозы; % Р — % от резорбированного.

кого универсального растворителя, как диметилсульфоксид [897], или комплексона, а также обработка места загрязнения хелатирующими веществами увеличивают всасывание плутония через интактную кожу. Сравнение показывает, что проницаемость кожи для четырехвалентного азотнокислого плутония у поросят примерно в три раза ниже, чем у крыс и кроликов. Существенное значение имеет исследуемый участок тела: кожа ладони менее проницаема, чем кожа тыла кисти или предплечья [94].

Нарушение целостности кожных покровов может быть вызвано растворителем, содержащим радиоизотоп, например 0,1 н. кислотой. При поранении кожи всасывание актинидов возрастает. В эксперименте радиоактивный раствор вносят в кожную рану (колотую, резаную, ожоговую) или инъецируют подкожно, внутримышечно. Из подкожной клетчатки всасывание $^{239}PuCl_3$, растворенного в диметилсульфоксиде, протекает медленно [897]: за 10 дней около 8 %. Интересна при этом картина распределения излучателя по тканям и его выделения (% от всосавшегося): в скелете 34, в печени 1, в крови 21, с калом 41, а с мочой только 3. По сравнению с поведением водного раствора $^{239}PuCl_3$ авторы отмечают более низкое содержание в скелете и печени, более высокое выделение из организма. Причиной этого, а также высокой концентрации плутония в крови является, по их мнению, образование в диметилсульфоксиде комплекса, вследствие чего излучатель остается в мономолекулярной форме, ассоциирующейся с белками плазмы. Двуокись ^{239}Pu всасывается из подкожной клетчатки собаки во много раз медленнее, чем нитрат плутония [898]. Многократное применение ДТПА не влияет на содержание в органах двуокиси плутония, но резко снижает количество нитрата плутония; противоположным был эффект комплексона на те же соли ^{241}Am. Эти опыты хорошо иллюстрируют значение физико-химической формы элемента в определении его поведения и эффективности комплексона.

Еще в 1948 г. Скотт и др. (цит. по [231]) показали, что скорость всасывания плутония из мышечного депо зависит от типа соединения, а одна и та же соль различных актинидов резорбируется неодинаково. Согласно [633], из мышцы крысы в течение одного месяца всасывание азотнокислых солей составляет, %: ^{238}Pu 70—85, ^{242}Cm 55—80, ^{241}Am 60—70, ^{237}Np 65 и ^{239}Pu 10. Всосавшаяся доля накапливается в основном в скелете (50—60 % Pu, 35—40 % Am, Cm, Np).

Значительно мобильнее комплексный ион — цитрат плутония, 75 % которого всасывается из мышечного депо в течение одного часа, а через шесть часов в нем остается не более 15 % [231]. То же относится и к другим, растворимым комплексам плутония и остальных актинидов (табл. 52). Так, если в депо через одни сутки оставалось 90 % нитрата плутония, то цитрата 38 %, а хелата плутоний-ДТПА лишь 4 %.

Устойчивость всосавшихся в кровяное русло комплексных со-

Таблица 53

Влияние лигандов на содержание в первичном депо и органах крысы внутримышечно инъецированного плутония (% Д — % от введенной дозы излучателя, % К — % от контроля, % Р — % от резорбированного)

Плутоний	Лиганд	Доза, мкмоль/кг и способ введения	Время введения после инъекции	День исследования	Депо		Содержание, % К (% Р), в			Выделено, % Д		Источник
					% Д	% К	скелете	печени	почках	с мочой	с калом	
Цитрат	CaДТПА	30 в.м.	15 мин	1	32,3	85	53 (35)	33 (6)				
	ZnДТПА	30 »	15 »	1	41,5	109	85 (65)	61 (13)				
Нитрат	CaДТПА	30 в.м.	15 мин	1	18,4	20,3	51 (1)	41 (0,3)				
	ZnДТПА	30 »	15 »	1	25,4	28	84 (1,8)	79 (0,6)				
	CaДТПА	1000 »	1 ч	1	22,5	27	13 (0,7)	14 (0,25)	206 (0,3)			
	ДФОА	1000 »	1 »	1	18,1	22	25 (1,2)	56 (1)	2060 (2,3)			[886—888]
	Цитрат	1000 »	1 »	1	56,9	69	493 (43)	450 (15)	315 (0,7)			
	CaДТПА+	500 »										
	+ДФОА	500 »	1 »	1	12,2	15	11 (0,5)	23 (0,4)	990 (1)			
	CaДТПА +	500										
	+цитрат	500 »	1 »	1	15,4	18,5	15 (0,7)	11 (0,2)	250 (0,3)			
	ДФОА+	500 »										
	+цитрат	500	1 »	1	13,9	17	53 (2,4)	100 (1,6)	2400 (2,6)			
	CaДТПА	500 в.б.	1 »	4	12	55	17 (8)	9 (2,4)				
	ZnДТПА	500 »	1 »	4	18	82	57 (28)	20 (5,6)				
	CaДТПА	35 »	1 »	4	17,4	79	40 (20)	30 (8,3)				
	ZnДТПА	35 »	1 »	4	20	92	88 (45)	57 (16)				[811]
	CaДТПА	35 инг.	1 »	4	14	64	31 (15)	22 (6)				
	ZnДТПА	35 »	1 »	4	18,5	84	73 (37)	45 (12,6)				
	ДФОА	50 в.б.	0,5; 6 и 24 ч	6	1,4	36	40 (1,1)	36 (2,5)				[849]
	»	50 в.м.	0,5; 6 и 24 ч	6	2,2	54	35 (1)	54 (3,8)				[849]
	CaДТПА	100 »	1—28 дн. (9 инъек.)	30	2	12	12 (6)	6,7 (0,2)		82	9	[620]
	»	100 »	21—120 дн. (29 инъек.)	120	3	25	38 (17)	15 (0,3)		64	15	[620]
	»	100 »	21—40 дн. (6 инъек.)	40	8	33	72 (27)	23 (1,1)		51	13	[638]
	»	100 »	21—90 дн. (20 инъек.)	90	5,1	27	50 (16)	8,5 (0,4)		63	16	[638]
	»	100 »	21—120 дн. (28 инъек.)	120	3,1	28	37 (17)	17 (0,4)		64	15	[638]

единений неодинакова. Это хорошо заметно по величине их депонирования в органах: практически не разрушается хелат плутоний-ДТПА, в связи с чем незначительно содержание излучателя в скелете (0,2 %) и печени (0,1 %); остальные хелаты (с цитратом, трансферрином, белком, ЭДТА) отдают большую долю излучателя тканям.

По этим данным можно ориентироваться при выборе подходящего комплексона. Однако не всегда имеется соответствие между величиной распада в организме готового хелата и способностью комплексона образовывать его в биологической среде. Поэтому основную информацию следует черпать из работ, в которых изучалось воздействие комплексонов (вводимых в виде натриевых солей, например ДФОА, кальциевых или цинковых хелатов, например CaДТПА, ZnДТПА) на уже находящийся в мышечном депо излучатель (инъецированный в виде простой ($Pu(NO_3)_4$ или малостойкой комплексной (Pu-цитрат) соли).

Такие исследования (табл. 53) показали, что цитрат натрия связывает плутоний в мышечном депо и заметно ускоряет его всасывание в кровяное русло, но значительно эффективнее все же ДТПА и ДФОА. Здесь мы имеем полную аналогию с рассмотренным уже поведением готовых хелатов как по степени ускорения всасывания, так и отдачи излучателя тканям. Обычно накопление в тканях веществ, поступивших из первичных депо в организме, выражают в процентах от резорбированной доли. Поэтому к оценке эффекта комплексонов необходимо подходить осторожно, так как меньший процент от резорбированного может означать большее абсолютное накопление излучателя в данном органе.

Как нежелательное следует рассматривать свойство комплексона перекачивать излучатель или токсический стабильный металл из ограниченного очага во внутренние органы. Поэтому нельзя рекомендовать применение цитрата натрия, ЭДТА [633]. Предпочтительнее комплексоны, образующие высокоустойчивые хелаты, почти не разрушающиеся в крови и тканях (ДТПА, в ряде случаев ДФОА); впрочем, ДФОА резко усиливает отложение металла в почках. Интересно, что в этом случае, как и при внутривенном введении радионуклидов, проявляется разница в эффективности CaДТПА и ZnДТПА (см. табл. 53). ДТПА оказал сильное влияние и на депо америция в мышечной ткани [636, 661]: резко снижалось отложение радиоизотопа в органах и повышалось выделение с мочой.

Сочетанное применение комплексонов (см. табл. 53) дает более выраженное ускорение всасывания и несколько меньшее накопление излучателя в тканях. ДФОА и здесь проявляет свою способность усиливать отложение плутония в почках, хотя и не столь резко. Токсичность применяемых комбинаций пока не изучена.

Из сопоставления разных способов введения комплексонов

видно, что эффективность местного применения комплексона (внутримышечного) выше, чем общего (системного).

Вольф [888] обращает внимание на существенный факт: у человека клиренс крови от плутония протекает значительно медленнее, чем, скажем, у крысы, поэтому эффективность комплексонотерапии у человека должна снижаться во времени медленнее, чем наблюдается в лабораторных опытах.

Ингаляция актинидов. По нашим данным [231], аэрозоль плутония с диаметром частиц 0,5—10 мк, ингалированный в виде $Pu(NO_3)_4$, задерживается на 25 % в дыхательных путях. Выделение излучателя из легких протекает по двум экспонентам: 10 % — с $T_{1/2}$=30 дней, остальные 15 % — быстро выбывающая фракция. В течение шести недель из легких всасывается около 55 % ^{238}Pu, 70 % ^{239}Pu и более 90 % ^{241}Am и ^{242}Cm, ингалированных в виде нитратов; локализуются они преимущественно в скелете [633]. Методы мобилизации радионуклидов из легких можно разбить на следующие группы: 1) ингаляция или инъекция комплексонов; 2) промывание легких физиологическим раствором; 3) стимуляция физиологических механизмов самоочищения легких.

Результаты, приведенные в табл. 54, показывают, что ДТПА, примененный ингаляторно или внутрибрюшинно, существенно (в два-три раза) снижает содержание плутония и америция в легких, печени, скелете и повышает выделение излучателей с мочой. Чем раньше применен комплексон, тем выраженнее его влияние. При слишком большой отсрочке [310, 433], а также малодоступном физико-химическом состоянии излучателя [433, 612, 862] эффективность лечения резко падает. Меньшее влияние оказали диэтилдитиокарбамат и ТТГА [862]. В практическом отношении представляют интерес исследования [134], цель которых выявить возможности комплексонотерапии, вернее, профилактики при многократном вдыхании радиоактивных аэрозолей (см. табл. 54). Профилактическое ингаляторное применение СаДТПА за 30 мин до ингаляции токсических доз цитрата плутония резко снижало депонирование излучателя в легких (до 23 % от контроля) и скелете (до 43 %), а также дозу облучения и увеличивало продолжительность жизни в 2,5 раза [114].

В результате промывания легких гипертоническим физиологическим раствором [623—626] нерастворимые частицы удаляются из легких, по-видимому, вместе с поглотившими их макрофагами. В течение первого сеанса вымывается около 12 % от поступивших в легкие актинидов и лантанидов. При многократном промывании, чередуя правое и левое легкое, можно удалить до 45 % токсического металла. Возможна и сочетанная терапия, причем СаДТПА инъецируется внутривенно или вносится в физиологический раствор. Отсрочка или малая растворимость аэрозоля резко снижают эффективность комплексона, в то время

Таблица 54

Влияние СаДТПА на содержание в органах и выделениях крыс проингалированных актинидов, % от контроля

Излучатель	СаДТПА: время введения	СаДТПА: доза, мкмоль/кг, и способ введения	День забоя	Легкие	Скелет	Печень	Источник
Цитрат ^{239}Pu	За 30 мин	25 в.в.	5	102	83	—	[132, 133]
	» 30 »	250 »	5	43	18	—	
	» 30 »	25 инг.	5	8	18	15	
	Через 5 мин	25 »	5	22	52	26	
	» 1 ч	25 »	5	20	53	18	
	» 4 »	25 »	5	17	36	20	
	» 24 »	25 »	5	51	65	43	
Цитрат ^{239}Pu	Через 40 дн.	25 инг.	5	83	105	94	
5 ингаляций за 10 дн.	За 40 мин до каждой ингаляции	2 »	10	20	23	18	[134]
9 » 20 »		2 »	20	8	20	2,5	[134]
35 » 80 »		2 »	80	10	12	7	[134]
Нитрат ^{239}Pu	Через 2 ч	600 в.б.	4	94	45	40	[39] *
	» 24 »	600 »	4	91	48	30	[39] *
	» 24 »	350 и.т.	4	86	52	23	[39] *
	20—30 дн.	3 мг, инг.	30	84	71	26	[310] **
	20—60 »	3 »	60	67	20	10	[310] **
	20—100 »	3 »	100	59	23	31	[310] **
Нитрат ^{241}Am	21—40 дн.	100 в.м.	40	37	63	17	[637, 638] ***
	1—60 »	100 »	60	30	9	8	[635, 636] ***
	1—60 »	0,2 инг.	60	30	19	15	[635, 636] ****

* Раствор излучателя вводили интратрахеально (и.т.).

** Ингалировали несколько раз раствор, содержавший 3 мг СаДТПА, начиная с 20-х суток после ингаляции нитрата ^{239}Pu; вес животных не указан.

*** В период 21—40-х суток после ингаляции нитрата ^{241}Am сделано шесть инъекций внутримышечных по 100 мкмолей СаДТПА на 1 кг массы тела крысы.

**** В период 1—60-х суток после ингаляции крысам нитрата ^{241}Am сделано восемь внутримышечных инъекций или восемь ингаляций СаДТПА.

Таблица 55

Величина отложения ^{239}Pu после внутривенного введения его хелатов (за 100 % взято накопление цитрата плутония)

Лиганд	Доза, ммоль/кг	Скелет	Печень	Источник	Лиганд	Доза, ммоль/кг	Скелет	Печень	Источник
ТТГА	0,45	0,47	0,98	[36]	ЭДТФ	0,5	23,3	17,0	[260]
ТПГА	0,45	2,27	14,5	[36]	ЭДДФ	0,5	28,2	70,5	[260]
ДТПА	0,5	9,7	21,6	[260]	ОЭДТФ	0,5	29	18,2	[260]
ДТПА	0,5	3,75	14,4	[35]	ДЭЭТА	0,5	32,8	30,2	[35]
ДТПА	1,3	3,42	23,7	[36]	ДЭСТА	0,45	40,7	10,6	[36]
ДТПА	~2,5	12,3	5,1	[736]	НТФ	0,5	50,3	71	[260]
ДТПФ	0,5	7,9	17	[260]	ГФ	0,5	57,7	26,1	[260]
ДТПФ	1,3	9,28	3,97	[36]	ЭДДИФ	0,5	88,8	80,3	[260]
ЭДФА	0,5	16,4	9,63	[35]					

как для промывания эти факторы практически не играют роли. Попытки воздействия на физиологические процессы с целью удаления секрета из легких не обнадеживают [121, 862].

Парентеральное применение комплексонов. Наиболее полно историю декорпорации радионуклидов при помощи комплексонов можно проследить на плутонии. От первых опытов с цитратом, через ЭДТА и целый ряд других веществ пришли к наиболее эффективным ДТПА и ДФОА, а в последнее время испытываются линейные и циклические тетракатехоиламиды.

Химия плутония настолько сложна, что нельзя требовать строго соблюдения зависимости между константами устойчивости и способностью комплексонов предотвращать его отложение или мобилизовывать из тканей. Кроме того, константы устойчивости хелатов плутония определены для очень ограниченного числа комплексонов. Поэтому в качестве репера для дальнейших сопоставлений можно принять величину их распада в организме и уже это рассматривать как основную характеристику устойчивости.

Такое сопоставление (табл. 55) показывает, что в общем субординация сохраняется — наиболее мощные в отношении других катионов лиганды отдают плутоний тканям в наименьшей степени, однако коэффициент пропорциональности между скелетом и печенью непостоянен. Намечается как бы некоторая закономерность: мощные комплексоны отдают относительно больше плутония печени, а слабые — одинаково и печени, и скелету. Но именно среди последних наблюдается наибольший разброс. Исследования такого рода представляют теоретический интерес, но для сопоставления данных, полученных в разных лабораториях, необходимо выработать некие стандартные условия проведения опытов.

Из табл. 56 видно, что момент применения комплексона играет существенную, но не столь важную роль, как в отноше-

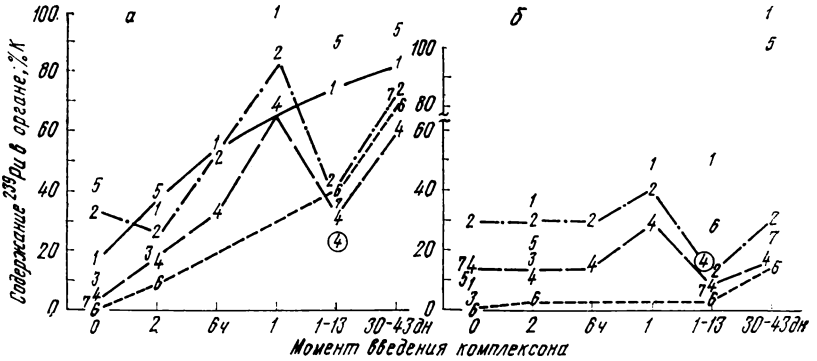


Рис. 15. Содержание ^{239}Pu в скелете (*а*) и печени (*б*) при одновременном или отсроченном введении комплексонов.

1 — ЭДУФ; *2* — ДЭЭТА; *3* — ДТПФ; *4* — ДТПА; *5* — ДЭСТА; *6* — ТТГА; *7* — ТПГА.

нии других элементов. Это объясняется свойственным плутонию медленным клиренсом крови. Неодинакова органная специфика у разных веществ: одни лучше мобилизуют плутоний из скелета, другие — из мягких тканей. Легче выводятся комплексонами цитраты актинидов, хуже — нитраты, а нерастворимые двуокиси и фториды совсем не выводятся. Мономерный плутоний лучше поддается комплексованию, чем полимерный; внеклеточная фракция более доступна, чем внутриклеточная. Наиболее мощные комплексоны — ТТГА, ТПГА, ДТПА — разнятся по эффективности в ранние сроки, а при отсроченном применении воздействуют примерно одинаково (рис. 15). ДФОА эффективен лишь при раннем использовании, несмотря на то, что объем его разбавления в жидкостях организма (около 60 %) указывает на проникновение этого вещества внутрь клеток. Как видно из табл. 57 и 58, многократные инъекции комплексонов выводят дополнительные количества излучателей; при этом заметна зависимость эффекта от дозы. Некоторые противоречия в результатах, по-видимому, обусловлены именно этим фактором. Например, при различных схемах применения ДТПА наибольшее значение имеет (рис. 16) доза вводимого комплексона. Несмотря на то, что в опытах производилось от двух до 18 инъекций СаДТПА, причем в разные моменты, эффективность комплексона определялась в основном разовой дозой препарата, скорее всего, первой инъекцией. Видно, что результаты хорошо укладываются на прямой.

Ряд авторов призывает значительно снизить дозировки веществ в опытах на животных, с одной стороны, для того, чтобы приблизить их к условиям клиники, а с другой — потому, что считает увеличение эффективности с дозой несущественным.

Нет единого мнения относительно оптимальной схемы при-

Таблица 56

Влияние однократной дозы лиганда на содержание ^{239}Pu (% от контроля) в скелете и печени животных

^{239}Pu		Животное	Лиганд			Время забоя, день	Скелет	Печень	Источник
Соединение	Способ введения		Соединение	Доза, ммоль/кг, и способ введения	Момент введения после Pu				
Цитрат	в.б.	Крыса	Na_3ЭДТА	0,36 в.б.	10 мин	4	69	59	[231]
	»	»	CaЭДТА	0,32 »	10 »	4	80	57	[231]
	в.в.	Собака	CaДТПА	0,003 в.в.	30 »	7	—	52	
	»	»	»	0,010 »	30 »	7	—	48	
	»	»	»	0,030 »	30 »	7	—	13	[591]
	»	»	»	0,1 »	30 »	7	—	13	
	»	»	»	0,3 »	30 »	7	—	6	
$Pu(NO_3)_4$	»	Крыса	CaДТПА	0,15 * в.б.	40 »	28	9	18	[849]
	»	»	NaДФОА		40 »	28	21	48	[849]
Цитрат	»	»	CaЭДТА	1,5 в.б.	1 ч	2	72	54	[806]
	»	»	CaАЦГАТА	0,1 »	1 »	5	52	36	[309]
	»	»	CaАЦГАТА	1,6 »	1 »	4	18	8	[309]
	»	Мышь	Na_8CaДТПФ	1,4 »	1 »	5	27	20	[839]
	»	»	Na_6Ca_2ДТПФ	0,88 »	1 »	5	17	2,5	[839]
	»	»	CaДТПА	1,5 »	1 »	2	15	30	[806]
	»	»	»	0,1 »	1 »	5	33	18	[309]
	»	»	»	1,7 »	1 »	4	11	6	[309]
	»	»	»	0,88 »	1 »	5	14	1,2	[839]
	»	Поросенок	»	0,3—0,45 в.в.	1 »	6	12	3,4	[810]
	в.б.	Крыса	»	1,2—1,4 в.б.	2 »	3	17	11	[35]
	»	»	»	1,2—1,4 »	2 »	3	16	10	[36]
	»	»	CaДЭЭТА	1,2—1,4 »	2 »	3	26	31	[35]
	»	»	CaЭДФА	1,2—1,4 »	2 »	3	34	35	[35]
	»	»	CaДТПФ	1,2—1,4 »	2 »	3	18	18	[36]
	»	»	CaДЭСТА	1,2—1,4 »	2 »	3	39	22	[36]

* Дана доза на животное, так как в работе не указана масса тела.

Окончание табл. 56

^{239}Pu		Животное	Лиганд			Время забоя, день	Скелет	Печень	Источник
Соединение	Способ введения		Соединение	Доза, ммоль/кг, и способ введения	Момент введения после Pu				
Цитрат	в.б.	Крыса	CaTTГA	1,2—1,4 в.б.	2 ч	3	9	3,2	[36]
	в.в.	»	CaДТПА	0,03 »	1,5 мин	7	41	32	
	»	»	ZnДТПА	0,03 »	1,5 »	7	94	81	
	»	»	NaДФОА	0,03 »	1,5 »	7	13	15	[888]
	»	»	CaДТПА+NaДФОА	0,015+0,015 в.б.	1,5 »	7	13	12	
	»	»	ZnДТПА+NaДФОА	0,015+0,015 »	1,5 »	7	24	27	
$Pu(NO_3)_4$	и.т.	»	CaДТПА	0,6 »	2 ч	3	45	38	[39]
Цитрат	в.б.	»	CaДЭЭТА	1,2—1,4 »	6 »	3	50	29	
	»	»	CaЭДФА	1,2—1,4 »	6 »	3	53	52	
	»	»	CaДТПА	1,2—1,4 »	6 »	3	33	15	[35]
	»	»	CaДЭЭТА	1,2—1,4 »	24 »	3	85	41	
	»	»	CaЭДФА	1,2—1,4 »	24 »	3	100	48	
	в.в.	»	CaДТПФ	0,5 в.в.	24 »	4	75	93	[260]
	»	»	CaГФ	0,5 »	24 »	4	73	90	[260]
	»	»	CaДТПА	0,5 »	24 »	4	73	48	[260]
	в.б.	»	CaДТПА	1,2—1,4 в.б.	24 »	3	67	29	[35]
$Pu(NO_3)_4$	и.т.	»	CaДТПА	0,6 »	24 »	3	48	34	[39]
	и.т.	»	CaДТПА	0,35 и.т.	24 »	3	53	23	[39]
Цитрат	в.в.	»	CaЭДТФ	0,5 в.в.	7 дн.	10	79	87	[260]
$^{239}Pu(NO_3)_4$	в.в.	Мышь	CaДТПА	0,88 »	1 ч	5	14 *		
	»	»	$Na_8CaДТПФ$	1,4 »	1 »	5	26 *		
	»	»	$Na_6Ca_2ДТПФ$	1,32 »	1 »	5	15 *		[839]
	»	»	$Na_6Ca_2ДТПФ$	0,88 »	1 »	5	16 *		
	»	»	$Na_6Ca_2ДТПФ$	0,44 »	1 »	5	26 *		

* Содержание во всем организме.

Таблица 57

Влияние повторных инъекций лиганда на содержание ^{239}Pu в скелете и печени животных, % от контроля

^{239}Pu		Животное	Комплексон			Время забоя, день	Скелет	Печень	Источник
соединение	способ введения		соединение	доза, ммоль/кг, и способ введения	схема инъекций, через				
$^{239}Pu(NO_3)_4$	в.в.	Крыса	NaДФОА	0,05 * в.б.	0,5; 6; 24 ч	7	37	68	[849]
			NaДТПА	»	0,5; 6; 24 »	7	8,5	36	[849]
Цитрат	в.в.	Крыса	NaДТПА	0,5 в.б.	1; 5; 24 ч	5	9,3	2,9	[807]
	»	»	»	0,05 * »	1; 5; 24 »	7	9,2	7,4	[849]
	»	»	NaДФОА	»	1; 5; 24 »	7	9,5	33	[849]
	»	»	»	0,5 »	1; 5; 24 »	7	4,7	6,5	[807]
	»	»	»	0,5 в.м.	1; 5; 24 »	7	5,3	6,5	[807]
^{238}Pu-цитрат	в.в.	Крыса	NaДТПА	5,6 в.б.	1 ч; 4 и 7 дн.	29	15	2,5	[736]
Цитрат	в.в.	Крыса	NaДТПА	0,48 в.б.	1—13 дн.	16	29	6,9	[33, 35]
	в.б.	»	»	0,53 »	1—13 »	16	34	9,7	[33, 35]
	»	»	NaДЭЭТА				41	13	[33, 35]
	»	»	$Ca(NH_4)_2$ЭДФА	0,53 »	1—13 »	16	74	50	[33, 35]
	»	»	CaДЭСТА	0,45 »	1—12 »	16	88	28	[36]
	»	»	CaТТГА	0,45 »	1—12 »	16	40	4	[36]
	»	»	CaТПГА	0,45 »	1—12 »	16	36	7,5	[36]
Цитрат	в.б.	Крыса	CaДТПА	0,45 в.б.	1—12 дн.	16	34	9,3	[36]
	»	»	CaЦГДТА	0,45 »	1—12 »	16	80	71	[35]
	»	»	»	0,53 »	1—13 »	16	77	71	[32]
	в.в.	»	CaДТПА	0,25 в.м.	5 раз с 1-го по 30	32	44	40	[191]

* Дана доза на животное, так как в работе не указана масса тела.

Продолжение табл. 57

^{239}Pu		Животное	Комплексон			Время забоя, день	Скелет	Печень	Источник
соединение	способ введения		соединение	доз, ммоль/кг, и способ введения	схема инъекций, через				
$Pu(NO_3)_4$	в.б.	Крыса	СаДТПА	0,53 в.б.	1—13 дн.	16—19	23	16	[35]
Мономер	в.в.	Мышь	СаДТПА	0,63 в.б.	3—11 »	11	53	98	[603]
	»	»	»	1,0 »	3—5 или 3—20 »	6 и 21	46 *	3,5 *	[759]
Полимер	в.в.	Мышь	СаДТПА	0,73 в.б.	3—13 »	14	71	71	[602]
	»	»	ЭфирДТПА	0,14 »	3—13 »	14	92	75	[602]
	»	»	СаДТПА	1,0 »	3—5 или 3—14 »	6; 15 и 287	69 *	80 *	[759]
	»	»	»	0,63 »	3—11 »	11	53	100	[603]
Цитрат	в.б.	Крыса	СаЭДТА	0,53 в.б.	8 раз с 3-го по 17-й »	20	88	88	[35]
	»	»	СаЦГДТА	0,14 »	4—18 »	19	96	72	[32, 35]
	»	»	»	0,58 »	4—18 »	19	82	69	[32, 35]
	»	»	»	1,4 »	4—18 »	19	82	48	[32, 35]
Полимер	в.в.	Мышь	СаДТПА	1,0 в.б.	13 раз с 5-го по 41-й »	41	44	59	[718]
	»	»	»	1,0 »	29 раз с 5-го по 89-й	89	30	62	[718]
Цитрат	в.в.	Крыса	СаДТПА	1,0 в.б.	5; 7; 10 »	12	74	20	[783]
	»	»	$Na_3ZnДТПА$	1,0 »	5; 7; 10 »	12	72	23	[783]
Мономер	в.в.	Крыса	СаДТПА	0,02 в.б.	12 раз с 6-го по 42-й	42	77	25	[716]
	»	»	»	0,1 »	»	42	63	12	[716]

* Усредненные данные разных серий.

Окончание табл. 57

^{239}Pu		Животное	Комплексон			Время забоя, день	Скелет	Печень	Источник
соединение	способ введения		соединение	доза, ммоль/кг, и способ введения	схема инъекций, через				
Мономер	в.в.	Крыса	СаДТПА	0,2 в.б.	»	42	51	10	[716]
	»	»	»	0,6 »	»	42	56	6	[716]
	»	»	»	1,0 »	»	42	50	6	[716]
^{238}Pu-цитрат	в.б.	Крыса	СаДТПА	5,6 в.б.	14; 21 »	29	77	27	[736]
^{239}Pu-цитрат	в.в.	Крыса	СаДТПА	0,48 в.б.	30—43 »	45	61	19	[33, 35, 36]
	в.б.	»	»	0,48 »	30—43 »	45	61	14	[36]
	в.в.	»	СаДЭЭТА	0,53 »	30—43 »	45	73	30	[33, 35]
	»	»	СаЭДФА	0,53 »	30—43 »	45	84	111	[33, 35]
	в.б.	»	СаТТГА	0,45 »	30—43 »	45	71	16	[36]
	»	»	СаТПГА	0,45 »	30—43 »	45	72	24	[36]
	»	»	СаДЭСТА	0,45 »	30—43 »	45	94	100	[36]
	»	»	СаЦГДТА	0,53 »	31—44 »	45	84	55	[32, 35]
	в.в.	»	СаДТПА	0,53 »	38 дн. и несколько раз в неделю	64	51	13	[806]
	»	»	СаЭДТА	0,53 »	То же	64	81	67	806
$^{239}Pu(NO_3)_4$	в.б.	Крыса	СаДТПА	1,5 в.б.	1 ч; 1—2 дн.	28	6,1 *		[851]
	»	»	»	3,0 »	6 ч		10 *		
	»	»	»	1,5 »	6 »		12 *		
	»	»	»	0,75 »	6 »		18 *		
	»	»	»	3,0 »	6 ч; 1—4; 14 дн.		11 *		
	»	»	»	1,5 »	7—11 дн.		23 *		
	»	»	СаТТГА	1,5 »	7—11 »		23 *		
	»	»	СаЭДТА	1,5 »	7—11 »		48 *		

* Содержание во всем организме.

Таблица 58

Влияние лигандов на содержание ^{241}Am в органах крысы, % от контроля

Излучатель ^{241}Am	Способ введения	Комплексон: соединение	Комплексон: доза, ммоль/кг, и способ введения	Комплексон: время введения, через	День забоя	Скелет	Печень	Почки	Источник
Цитрат	в.в.	CaДТПА	0,03 в.б.	1,5 мин	7	28	10	27	[774]
	»	ZnДТПА	0,03 »	1,5 »	7	45	20	41	[774]
	»	CaДТПА	0,03 в.в.	1,5 »	7	19	11	19	[774]
	»	ZnДТПА	0,03 »	1,5 »	7	23	16	24	[774]
	»	CaДТПА	0,03 в.б.	1,5 мин; 1—71 дн. (12) **	78	15	5,5	11	[779]
	»	ZnДТПА	0,03 »	»	78	27	6,5	17	[779]
	»	CaДТПА+ZnДТПА	0,03 »	»	78	17	3,5	10	[779]
	»	CaДТПА	0,03 »	4—165 дн. (24)	172	54	22	60	[779]
	»	ZnДТПА	0,03 »	»	172	58	16	53	[779]
	в.б.	ДФОА	0,15 * »	0,5 ч; 22 ч (2)	172	115	106	94	[849]
	»	»	0,15 * »	7—8 дн. (2)	172	87	106	53	[849]
	»	CaДТПА	»	»	172	43	12	12	[849]
	»	»	3,0 »	1 ч; 7; 14 дн. (3)	28	17	0,5	—	[851]
	»	»	3,0 »	6 ч; 7; 14 дн. (3)	28	26	0,8	—	[851]
	»	»	3,0 »	7—11 дн.; 14—17 дн. (9)	28	51	1	—	[851]
Хлорид	в.б.	CaДТПА	0,06 в.б.	1 ч	3	29	13	28	[167]
	»	»	0,6 »	1 »	3	7,2	4,3	19	
	»	»	~0,06 инг.	1 »	3	36	38	39	
	»	»	3,1 п.о.	1 »	3	12	12	27	
	»	»	0,06 в.б.	8 дн.	11	91	37	75	
	»	»	0,6 »	8 »	11	66	15	73	
	»	»	~0,06 инг.	8 »	11	81	46	75	
	»	»	3,1 п.о.	8 »	11	58	21	55	
	»	»	1,5 ?	1 »	3	51	28	48	[38]
	»	CaДЭСТА	1,5 ?	1 »	3	78	48	80	[38]
	»	CaДТПА	0,4 ?	1—13 дн. (13)	16	22	38	33	[38]
	»	»	0,4 ?	25—37 дн. (13)	40	63	11	73	[38]

* Приведена доза на животное, так как в работе не указана масса тела.

** В скобках — число инъекций за указанный промежуток времени.

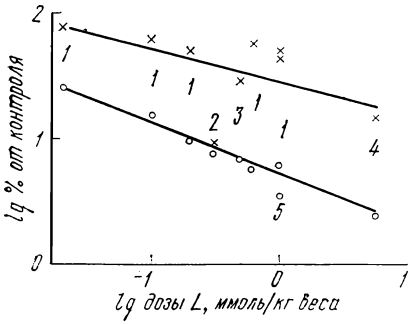


Рис. 16. Содержание инъецированного внутривенно (*1, 2, 3, 5*) или внутрибрюшинно (*4*) ^{239}Pu-цитрата в скелете (крестики) и печени (кружки) мышей (*1, 5*) и крыс (*2—4*) под воздействием разных доз Са ДТПА, инъецированных внутрибрюшинно многократно:

1 — с 6-го по 39-й день раз в три дня, всего 12 инъекций по 0,02; 0,1; 0,2; 0,6 и 1,0; забой через 42 дня [716]; *2* — через 1, 5 и 24 ч по 0,3; забой через 7 дней [849]; *3* — через 24 ч и ежедневно; всего 12 инъекций по 0,475; забой через 16 дней [33 и 35]; *4* — через 1 ч, 4 и 7 дней по 5,6; забой через 29 дней [736]; *5* — через 3 дня и ежедневно; всего 18 инъекций по 1,0; забой через 21 день [759].

менения комплексонов (инъекция — инфузия — фракционирование); ясно только, что необходимы перерывы между инъекциями, способствующие накоплению доступного для комплексона излучателя. Здесь важное значение имеет последействие препарата, которое лучше выражено у мощных комплексонов. Расходятся мнения по вопросу ингаляционного применения СаДТПА.

Приведенные в табл. 56—58 данные показывают, что эффективность ZnДТПА ниже, чем СаДТПА, лишь на начальных этапах опыта; в отдаленные сроки он предпочтителен из-за меньшей токсичности.

Из других веществ заслуживает внимания ДФОА, не уступающий по эффективности ДТПА, но только при раннем применении. Он интересен тем, что объем его разбавления в жидкостях организма в три раза больше, а значит, он проникает внутрь клеток; кстати, сочетанное с ДТПА применение дает аддитивный эффект. Недостаточно пока исследованы новые вещества — циклические и линейные тетракатехоиламиды [455, 910], обладающие исключительным сродством с плутонием.

Из механизмов, определяющих доступность излучателя для комплексона, выяснено только взаимодействие лигандов с депонированным в скелете актинидом [544]: хелатирование происходит в момент высвобождения катиона в процессе резорбции костной ткани под действием остеокластов. У леченных ДТПА не было редепозиции ^{241}Am во вновь образуемой костной ткани [689]. Одни излучатели выводятся равномерно из всех частей кости, другие — по-разному из эпи-, мета- и диафиза. Клетки печени после обработки ДТПА долго сохраняли способность легко отдавать плутоний в культуральную среду [333].

После общего рассмотрения влияния комплексонов на поведение актинидов, где в основном были представлены плутоний

и америций, остановимся кратко на отдельных элементах этой группы.

Торий. Его широко использовали в рентгенодиагностике, пока не установили, что он длительно задерживается в тканях и вызывает ряд нарушений. Всасывание солей тория из первичных депо (подкожная клетчатка, легкие, ЖКТ) протекает медленно; главным местом задержки всосавшегося тория является костная ткань (органический матрикс), меньше его концентрируется в печени, и выделение из нее происходит довольно быстро. Введенный внутривенно в виде сульфата или коллоидной двуокиси, торий быстро исчезает из кровяного русла и накапливается преимущественно в печени и селезенке, откуда выделяется очень медленно. Это было подтверждено нами [102] в опытах с ^{234}Th (уран-X_1), а также показано существенное влияние изотопного и неизотопного носителя (церия) на распределение тория между паренхиматозными органами и костью: из подкожной клетчатки всасывается 3—4 % невесомого урана-X_1, тогда как весомые количества практически не резорбируются. Всосавшаяся доля ведет себя иначе, чем внутривенно инъецированный торий: намного большее отложение в скелете и почках, меньшее — в печени и селезенке.

Поскольку коллоидные частицы захватываются клетками РЭС, нами была испытана острая блокада этой системы (введение взвеси черной туши, колларгола) или ее стимуляция (баранья сыворотка, гистамин). Это привело к снижению отложения тория в печени и повышенному накоплению его в селезенке и других органах. Очевидно, происходит мобилизация купферовских клеток печени в кровь, а затем они фагоцитируются РЭС, в основном селезенки [103]. Группа авторов [135, 157] показала, что после перорального введения разных солей и разных доз тория всосавшаяся его доля связывается в основном белками плазмы, преимущественно глобулинами; в тканях торий взаимодействует с белками, липидами, РНК, мукополисахаридами. При этом простые соли тория депонируются поровну в минеральной и органической частях кости, тогда как ThЭДТА поступает в минеральную часть кости не более 11—18 %, зато увеличивается его концентрация в коллагене, альбумоидах, мукополисахаридах. Интересно, что ThЭДТА дает в два-три раза большие концентрации в ядерной фракции и ДНК клеток, чем простая соль.

Мы пытались [101] воздействовать на поведение тория путем изменения его физико-химического состояния в крови и тканях. Добавление к инкорпорируемому раствору излучателя лимонной кислоты значительно повышало всасывание тория из подкожной клетчатки и увеличивало отложение в костной ткани. Если ежедневные инъекции по 50 мг цитрата натрия начинали в тот момент, когда торий уже отложился в тканях, то к 28-му дню разницы между контрольной и подопытной группами не

было. Более ранняя инъекция, через полчаса после инкорпорации тория, значительно повышала [761] выделение излучателя с мочой (с 9 до 35 %), в то время как инъекция цитрата циркония — до 25 %; применение этих веществ через три дня оказалось, как и у нас, неэффективным.

ДТПА, инъецированный через два дня после тория, повышал его суточное выделение с мочой с 0,5 до 9 %. Усиленным было выделение излучателя и в последующие два дня, в которые инъекций ДТПА не производили. Повторное применение комплексона на 6, 7 и 8-й дни также увеличивало содержание тория в моче. Коллоидный торий выводится ДТПА значительно труднее: инъекции по 2,4 ммоль СаДТПА/кг через 3, 4, 5 и 6 суток после внутривенного введения коллоида тория повысили его выделение с 0,2 до 3,6 % [758]. Этого и следовало ожидать, так как раньше нами [195] было показано, что на весомые количества инкорпорированного иттрия даже ранняя инъекция комплексона оказывает во много раз меньшее воздействие, чем на невесомые.

Исследования по воздействию на обмен тория десяти различных комплексонов [419] показали, что ДТПА имеет явные преимущества перед ЭДТА, но еще лучший эффект дает ТТГА. Так, внутрибрюшинная инъекция 250 мкмолей комплексонов сразу после внутривенного введения азотнокислого ^{234}Th в наибольшей степени снизила депонирование излучателя в скелете, затем в почках и в наименьшей степени — в печени и селезенке, % от введенного:

	Печень	Селезенка	Почки	Скелет
Контроль	51,1	0,92	1,47	41,8
ЭДТА	44,7	0,93	1,35	28,9
ДТПА	29,2	0,57	0,38	5,45
ТТГА	31,6	0,49	0,30	2,73

Менее выражено влияние комплексонов при отсроченном применении, а также при изотопном разбавлении тория. Нейтральные формы комплексонов — эфиры и дилактоны — воздействуют так же, как и кальциевые хелаты. Липофильный аналог ДТПА не ускоряет выделение тория из организма [674]. Имеются данные [658], что торий (к. ч. 8) образует тройные комплексы с шестидентатными ЭДТА и ЦГДТА, а также с некоторыми аминокислотами, устойчивость которых выше, чем бинарных хелатов.

Уран. При отравлении ураном наиболее выражена почечная патология. Согласно И. И. Черняеву (цит. по [267]), уран почти во всех соединениях представлен двухвалентным UO_2^{2+}. В крови 20—25 % U связывается эритроцитами (по-видимому, с карбоксильными группами липопротеида мембраны или плазменного белка, сорбированного клеткой), 30—33 % белками плазмы, а

остальные 42—50 % содержатся в неорганической ее части в основном в виде бикарбонатного комплекса [266, 918]. Ввиду легкой фильтрации последнего через почки нарушается описанное равновесие. Восстановление его идет за счет разрушения менее стойких белковых хелатов, чем и можно объяснить быстрый клиренс крови от урана [266]. Прочность его комплексов с альбумином, ДНК и РНК примерно одинакова [267].

В предупреждении резорбции ^{238}U, введенного в желудок крысы в виде раствора уранилнитрата, наиболее эффективными из испытанных средств оказались фосфаты натрия [43]. Их пероральное применение через час снижает в 5,3 раза накопление урана в органах. Длительное время после работ Доунса [63, 64] бикарбонат натрия был единственным противоядием при урановых отравлениях. Заметно снижает гибель животных также полифосфат кальция, тогда как коммерческий ГМФ неэффективен [860].

Ион уранила образует менее стойкие хелаты с большинством комплексонов ($10^{8,3}$—$10^{10,3}$), а в особенности с ЦГДТА ($10^{5,3}$), чем U^{4+} (с ЭДТА $10^{25,7}$, ЦГДТА $10^{27,6}$, ДТПА $10^{28,76}$). Уранил хорошо комплексует с яблочной, лимонной кислотами и бикарбонат ионом [63].

Трехкратные инъекции по 1 ммоль СаЭДТА/кг крысы через 2, 4 и 6 ч после внутрибрюшинного отравления повышают $ЛД_{50/30}$ уранилнитрата с 3,2 до 9,3 мг/кг, т. е. почти втрое [440]. Этот эффект авторы относят за счет ускорения выделения токсического металла, снижения его депонирования на 20—25 % в мягких тканях и, в особенности, в почках (на 5—10 %), где уран вызывает характерные изменения — гибель клеток дистальной трети проксимальных извитых канальцев. Поскольку уран очень быстро исчезает из крови, авторы предполагают, что более раннее применение СаЭДТА даст еще лучшие результаты.

В опытах на мышах внутрибрюшинная инъекция 2 ммолей СаЭДТА/кг через полчаса после введения уранилнитрата повысила $ЛД_{50/28}$ с 6,7 до 12,4 мг/кг [379]. Различия условий опытов не позволяют сравнить эти данные с предыдущими. СаДТПА оказался несколько более эффективным, повысил ЛД уранилнитрата до 16,2 мг/кг; в меньшей степени, чем ЭДТА, повлияла инъекция ТТГА и ТПГА [379]. Конечно, столь слабое влияние перечисленных веществ не может быть использовано в клинике.

Вместе с тем имеются сообщения о том, что применение ДТПА и ДЭЭТА за полчаса и спустя сутки после внутрибрюшинной инъекции уранилнитрата [116] или ДЭСТА через час после подкожного введения токсического металла [80] вызывает резкое снижение содержания его в тканях и повышенное выделение с мочой. Согласно М. Чевари [265], из 43 испытанных фармацевтических препаратов наибольшее выделение урана вызывают окситетрациклин и арсотонин.

Пожалуй, наиболее интересными оказались аминоалкилфосфоновые кислоты [18, 19, 21, 96, 700, 918]. В монографии [18] подробно изложена химия этих соединений, проанализировано их действие на обмен урана и его токсичность. Основные положения сводятся к следующему: 1) из критического органа — почек — уран лучше удаляют, а также предотвращают его депонирование дифосфоновые кислоты (ЭДДИФ), чем 4- и 5-фосфоновые (ЭДТФ, ДТПФ); 2) фосфоновые кислоты более эффективны, чем их карбоновые аналоги (например, ДТПА, ДЭСТА и ДЭЭТА при раннем применении выводят в 1,4—2,1 раза меньше урана с мочой, чем их фосфоновые аналоги); 3) если ДЭСТА и ДЭЭТА слабо защищали крыс, затравленных уранилом, то ДТПА снижал их гибель с 80 до 20 %, а ДТПФ — до нуля; 4) при профилактическом применении фосфоновые кислоты оказывают более выраженное воздействие на выделение урана, чем карбоновые.

Эти различия обусловлены большей прочностью фосфоновых хелатов и особенностями их обмена.

В последнее время испытаны также полимерные соединения этих кислот — ПЭПАФ, ПЭИФ [81]: инъецированные через одну минуту после подкожного введения уранилнитрата, они снижают депонирование его в почках соответственно до 32 и 16 %, а в скелете — до 32 и 52 % от контроля. А. Т. Иванниковым [77, 78] использован также другой способ воздействия на поведение токсического металла — угнетение активности фермента карбоангидразы, участвующей в метаболизме угольной кислоты. Применение диакарба или его комбинации с бикарбонатом натрия снижает гибель крыс, отравленных ураном, со 100 % до нуля, а также его накопление в почках и скелете соответственно в 4 и 1,7 раза, если вещества применяли через одну минуту, и в 1,5 и 1,4 раза — при отсроченном на один час использовании.

Нептуний. В противоположность другим трансуранидам, нептуний по характеру поведения в организме ближе не к лантанидам, а к щелочноземельным элементам. В течение первых суток его выделение достигает 25—30 %, столько же откладывается в скелете. ДТПА не влияет на его обмен [621]. Хелат нептуния с ДТПА ведет себя подобно стронциевому: распределение излучателя и выделение из организма не меняются, а отложение в скелете даже несколько повышено. Это свидетельствует о полном распаде комплекса в крови.

Кюрий. Наиболее устойчиво трехвалентное соединение элемента. Всасывание хлорида кюрия из кишечника крысы одномесячного возраста составляет 0,19 %, а четырехмесячного — 0,08 % от введенного [194]. По обмену в организме близок к другим трехвалентным актинидам — америцию, калифорнию [360] и к лантанидам [634]. Накапливается преимущественно в скелете. Субклеточное распределение кюрия характеризуется

высокой начальной концентрацией в цитоплазме, где около 70 % его связано с ферритином, 5 % с высокомолекулярным (~200 000) и 25 % с низкомолекулярным белком (~5 000). Позже он локализуется в митохондриях и лизосомах. Высока начальная концентрация кюрия во фракции ядер, но к 20-му дню она уменьшается в пять раз [360]. В крови мономерный цитрат кюрия на 90 % связан сывороточными белками.

Всасывание хелата ^{244}CmДТПА в 10 раз выше, чем хлорида, но зато выделение излучателя с мочой усиливается в 100—150 раз. Аналогично, но менее выражено влияние ЭДТА и цитрата натрия [194], при этом цитратный комплекс в значительной степени разрушается в крови, вследствие чего повышено отложение излучателя в скелете. Внутримышечно введенный хелат CmДТПА очень быстро всасывается [634]: через 30 ч в месте инъекции остается 0,04 %, в печени 0,54 %, в скелете 0,05 %, выделяется с мочой 99,4 %. Это говорит об исключительной стойкости комплекса, логарифм константы устойчивости которого равен 23.

Инъекция 0,1 ммоль ДТПА на 1 кг веса крысы через одну минуту после внутримышечного введения хлорида ^{242}Cm резко повышает [634] всасывание излучателя в кровь; выделение через почки составляет 99,4 % от всосавшегося. При отсроченной на полчаса или на 24 ч инъекции ДТПА всасывание излучателя уменьшается до 62 и 57 % соответственно. В последнем случае накопление в скелете составляет 9,3 %. Повторные инъекции ДТПА резко увеличивают выделение кюрия с мочой и слегка — с калом. Из приведенных данных видно, что лечение ДТПА повышает всасывание кюрия из депо, предотвращает его отложение в органах и ускоряет выделение.

Двуокись кюрия после ингаляции из легких поступает в кровь [804] вследствие образования частичек, вероятно, гидроокиси размером около 1 нм, связываемых сывороточными белками; часть попадает в почки, где растворяется цитратом.

В течение семи дней после ингаляций человеку аэрозолей, содержащих относительно растворимую форму ^{244}Cm, с калом выделилось 202 нКи; радиометрией грудной клетки обнаружено наличие 14 нКи, а через четыре дня — лишь 5 нКи. ДТПА дал несущественное повышение выделения излучателя. При ингаляции окиси 75 % ^{244}Cm и 25 % ^{241}Am активностью около 1200 нКи за семь дней с калом выделилось 1172 нКи. Длительное применение ДТПА (14 ингаляций с 50-го по 101-й день) оказало слабое воздействие [737].

Калифорний. Быстро всасывается из мышечного депо, накапливается в скелете (15 % через сутки, 29 % через месяц), в печени (15 и 3 %), в почках (10 и 3 %); выделяется с мочой (15 и 35 %) и калом (4,5 и 13 %). Комплекс CfДТПА очень устойчив в организме ($\lg K=22{,}6$): инъецированный внутримышечно, он выделяется с мочой до 96 % в первые пять часов.

Инъекции ДТПА через сутки после внутримышечного введения ^{252}Cf и затем два раза в неделю повысили выделение излучателя через почки в 2—2,5 раза и снизили в 2—4 раза его содержание в скелете, в 8—30 раз в печени, в 2 раза в почках. Отсроченное на 21-й день начало применения ДТПА также повышало вдвое выделение калифорния с мочой и снижало содержание в органах [622].

Эйнштейний. Из внутримышечного депо цитрат эйнштейния всасывается довольно быстро: через двое суток в скелете накапливается 37,5 %, в печени 7 %, выделяется с мочой 29 % и с калом 1,2 %. Внутрибрюшинные инъекции мышам 3 мкМ ДТПА через два часа после введения ^{253}Es и затем ежедневно в течение пяти дней повышали в 1,5 раза выделение излучателя с мочой, заметно снижали содержание в печени и слегка — в скелете [661, 662]. В общем ДТПА оказал в этих опытах слабый эффект. Надо отметить неудовлетворительный баланс радиоактивности по отдельным мышам или группам мышей — от 77 до 120 % от введенной дозы излучателя.

9.7. ДРУГИЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Мышьяк. Сам мышьяк и его неорганические соли относительно плохо всасываются из кишечника, органические соединения — лучше. В основном накапливается в печени, почках, селезенке, легких, стенке кишечника, меньше — в мышцах и центральной нервной системе; наиболее длительно задерживается в костях и волосах. Выводится преимущественно с мочой (более 50 % в первые сутки) и менее 10 % с калом. Наблюдаются видовые различия в обмене мышьяка. Депонируется в органах и тканях в виде комплексов с SH-группами белков, частично связан и с липоидами. Очень быстро удаляется из плазмы крови, но длительно удерживается эритроцитами (особенно у крыс), где довольно прочно связан с гемоглобином.

Краткая история антидотной терапии мышьяковых отравлений приведена в обзорной работе [139]. Известно, что токсическое действие мышьяка обусловлено особым сродством его с биологически важными сульфгидрильными соединениями, в том числе с белками и ферментами. В результате этого взаимодействия нарушаются редокс-процессы в клетках. Добавление в систему дитиолов, связывающих катионы мышьяка, предотвращает токсическое действие. Работы Питерса и его сотрудников [831], опубликованные лишь через десять лет после их проведения, объяснили молекулярные механизмы токсичности мышьяка, а также боевого отравляющего вещества люизита и привели к созданию специфического антидота — Британского антилюизита (БАЛ, 2,3-димеркаптопропанол). Это вещество, хорошо растворимое в жирах и спирте, слабо — в воде, образует циклические малотоксичные комплексные тиоарсениты, более

устойчивые, чем другие дитиолы и нециклические монотиолы. БАЛ предохраняет окислительные системы и цикл пировиноградной кислоты от действия различных мышьяковых соединений.

В опытах на крысах и кроликах было показано [831], что БАЛ существенно повышает выделение из организма люизита и различных тиосоединений с мочой. И хотя это сопровождалось временной альбуминурией, признаки функционального поражения почек отсутствовали. Внутримышечное введение БАЛ увеличивает концентрацию мышьяка в цельной крови и плазме, что указывает на мобилизацию токсического элемента из тканей [710]. Кстати, это не наблюдается в опытах со свинцом [732].

При отравлении крыс смертельными дозами люизита (1,5 условно летальной дозы накожно) БАЛ, примененный через 1—2 ч, защищал 67—83 % животных, а повторное его применение через 3,5 ч полностью предотвращало гибель [831]. Сходные опыты с мафарсеном на кошках (сверхлетальная доза внутривенно) также показали высокую эффективность БАЛ; еще лучше защищал этиловый эфир БАЛ, примененный в дозах в 5—7 раз меньших [710].

Поскольку БАЛ относительно токсичен и вызывает ряд побочных явлений, поиски были направлены на синтез малотоксичных производных. Одно из них — глюкозид димеркаптопропанола, хорошо растворимый в воде и безвредный в опытах на животных в довольно высоких дозировках (цит. по [139]). Другой препарат — унитиол, синтезированный В. Е. Петрунькиным [162], представляет собой 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия и обладает рядом существенных преимуществ перед БАЛ. Эффективность его несколько выше, а токсичность значительно ниже.

Еще менее токсичной оказалась димеркаптоянтарная кислота, синтезированная В. Я. Постовским и В. Ниренбург, а испытанная на животных И. Е. Оконишниковой [155]. Это вещество давало 100 %-ную защиту крыс спустя час после отравления смертельными дозами окиси мышьяка или осарсола. Механизм защитного действия заключается в связывании токсического металла, что подтверждают данные о повышении выделения ^{76}As с мочой [155, 227]. Защитное действие димеркаптоянтарной кислоты было показано также на мышах, отравленных ангидридом мышьяка [227].

Цезий. Один из наиболее долгоживущих радионуклидов, входящих в состав осколков ядра урана,— ^{137}Cs (период полураспада — около 33 лет, β-излучение 0,51 и 1,17 МэВ); дочерним продуктом его является ^{137}Ba (период полураспада 2,67 мин, γ-излучение 0,661 МэВ). В растворе осколков ядра урана шестимесячного возраста на долю излучения цезия приходится 0,1 %, а 2,5-годичного возраста — 8,5 %.

По данным Ю. И. Москалева [203], ^{137}Cs распределяется в организме равномерно, половина его содержится в мышцах. После внутривенного введения выделяется преимущественно с мочой — более 60 % в течение месяца и около 10 % с калом. Полностью всасывается из кишечника.

Как одновалентный катион, цезий не образует устойчивых хелатов и комплексоны не применимы для его выведения из организма; например, NaЭДТА не оказывает воздействия на обмен цезия. Единственным сообщением о заметном повышении выделения ^{137}Cs в первые дни после применения ДТПА является работа [104], однако колебания в величинах выделения трудно отнести за счет комплексона. Оксим левулиновой кислоты, инъецированный на шестой день после приема ^{134}Cs, вдвое повышает выделение излучателя; менее выраженный эффект дает оксим кетоглутаровой кислоты [843]. Щавелевая кислота, вводимая с питьевой водой, увеличивает выделение излучателя на 23 % в течение пяти дней, лимоннокислый натрий — на 15 %, а в комбинации с глюконатом кальция — на 29 % [192]. Попытки воздействовать на выделение ^{134}Cs ежедневными подкожными инъекциями стабильного изотопа не привели к существенным результатам [111, 707].

Опасность попадания радиоактивного цезия в организм заставляет искать самые разные способы ускорения его выделения. Были испытаны гормоны, K-, Na-диеты, высушенная щитовидная железа, диуретики, хлорид аммония и пр. [111, 707, 740]. Оказалось, что эффект диуретиков зависит от их способности угнетать активность карбоангидразы. Так, ацетазоламид повышал выделение излучателя в два-три раза в первые шесть часов, а при повторных введениях — в течение первых четырех дней. Механизм действия этого препарата тот же, что и на K^+ — повышение секреции в дистальных отделах канальцев почек [740].

Наибольший эффект оказывает сульфатный осмотический диурез; примерно такое же действие, но замедленное, получено с гидрокортизоном и фонуритом [108, 111].

Неудовлетворительные успехи заставляют обратить особое внимание на предотвращение всасывания цезия из ЖКТ. Были испытаны различные сорбенты, ионообменники, соли, дающие нерастворимые соединения с цезием (Нигрович, 1963, 1965; Дворжак, 1969; Мюллер, 1969; Бозоргзаде, Кач, 1972 — цит. по [85, 399]). Лучшие результаты (99 %-ное предотвращение резорбции ^{137}Cs) получены при раннем введении в желудок феррицианоферрата, изготовленного добавлением $4FeCl_3$ к $3K_4Fe(CN)_6$, берлинской лазури — $KFe^{III}Fe^{II}(CN)_6$ особенно коллоидно-растворимой берлинской лазури с соотношением $Fe^{3+}/Fe(CN)_6^{4-}$, равным 0,33. Цианоферраты практически нетоксичны в эффективных дозах и могут с успехом использоваться в клинике. Отсроченное скармливание этих веществ с

целью предотвращения вторичной реабсорбции поступившего из тканей в кишечник излучателя также высокоэффективно.

Таллий. Широкое применение таллия в качестве депилятора и крысиного яда вызывает отравления у людей и домашних животных. Пока против него не найден подходящий антидот. В виде Tl^+ ведет себя в определенном отношении подобно иону щелочных металлов. Его ионный радиус (1,51 Å) сравним с радиусом рубидия. Гидроокись таллия растворима в воде, является сильным основанием, которое реагирует с CO_2 воздуха с образованием карбоната [112].

В отношении воздействия комплексонов на выделение таллия нет единого мнения. Одновременное внутрибрюшинное введение СаЭДТА мышам, получившим подкожно абсолютно летальные дозы Tl_2SO_4, не защищало животных [55]. С другой стороны, имеются сообщения [647] о повышении выделения металла под влиянием БАЛ, ЭДТА, улучшении клинического состояния, отсутствии признаков алопеции у отравившихся пациентов. Есть данные, что СаЭДТА замедляет выделение таллия [257].

Для снижения всасывания таллия из кишечника, а оно составляет 50 % [397], испытывали различные сорбенты, ионообменники [41], лучшим из которых оказался фосфат циркония. Позже, когда были испытаны нерастворимая и коллоидная формы цианоферратов (см. «Цезий»), оказалось, что эти препараты в настоящее время наиболее эффективны в предотвращении резорбции Tl из кишечника.

Свинец. Наряду с ртутью, марганцем и медью свинец — один из наиболее опасных и распространенных промышленных ядов. Можно насчитать 360 профессий, в которых человеку приходится контактировать со свинцом (Вигдорчик, Куприц, 1930; цит. по [8]), в основном металлическим, окисью, двуокисью, азотнокислым, сернокислым, сернистым, а также с его органическими соединениями [8].

Основная доля свинца в крови связана эритроцитами, причем наблюдаются значительные индивидуальные колебания. Часть металла проникает внутрь эритроцита и становится недоступной для комплексона. Меньшая доля свинца связана сывороточными белками. Данные [305] о наличии в крови фосфатов свинца оспариваются Тейсингером [859], считающим, что должны иметься свободные ионы металла, которые покидают плазму крови, фильтруясь в почках. Однако учитывая высокую способность свинца к комплексообразованию, едва ли можно ожидать заметной концентрации свободных катионов в такой сложной системе, как кровь. Вероятно, свинец связан и другими низкомолекулярными биолигандами, например цитратом, который вполне может транспортировать его в почки. Основным депо свинца является скелет, в котором задерживается 90—95 % хронически поступающего металла [582]. Большим сродством обладает свинец с тканевыми белками [67, 122,

Таблица 59

Содержание ^{210}Pb и $^{210}Pb+3—5$ мг Pb в органах самцов крыс в разные сроки после внутривенного введения, % от введенной дозы (по данным [213, 243, 254, 387])

Органы	^{210}Pb					$^{210}Pb+3-5$ мг Pb		
	Дни							
	1-й	2-й	12-й	24-й	55-й	1-й	2-й	12-й
Печень	5,3	4,6	0,5	0,27	0,13	40	31	2,3
Почки	8,8	7,0	0,8	0,8	0,24	5	10	3,0
Селезенка	0,6	—	—	0,03	0,01	2	—	—
Мягкие ткани	23,7	—	—	11	9,7	39	—	—
Скелет	41,2	32	43,7	29,6	25,6	10	22,7	32,7

Таблица 60

Влияние ранней внутривенной инъекции Na_3ЭДТА на отложение свинца (1 мг $Pb(NO_3)_2+^{210}Pb$), инъецированного внутривенно крысе, % от введенного

Орган, ткань	Контроль	Через 1 мин после инъекции	За 1 мин до инъекции
Печень	4,0±1,27	2,57±0,67	0,60±0,15
Селезенка	0,2±0,07	0,15±0,03	0,05±0,01
Почки	5,4±1,58	1,68±0,09	0,51±0,01
Скелет	36,0±2,25	9,30±1,02	2,0±0,01
Мягкие ткани	23,4±3,00	10,90±1,45	6,87±3,08

Таблица 61

Влияние раннего применения комплексонов на отложение в органах и выделение невесомого ^{210}Pb, % от контроля (по [243, 254])

Ткани, выделения	УДА	ЦГДТА	ДЭЭТА	ЭДТА	ПЭПАПА	ДТПА
Печень	78	73	67	44	38	33
Почки	38	67	44	27	23	23
Скелет	89	77	78	32	29	15
Мягкие ткани	68	74	68	75	27	45
Моча	205	220	290	435	422	548
Кал	95	66	71	100	41	111
$\lg K_{PbA}$	12	20,38	15,03	17,88	—	18,80
$\lg(K_{PbA}/K_{CaA})$	3,7	7,18	5,03	7,18	—	8,05

495], но он слабо взаимодействует с COOH и имидазольными группами, а потому скорее связан через группу — SH, константа устойчивости комплекса с которой лежит около 10^{11}.

При внутривенном введении характер поведения свинца зависит от его физико-химического состояния. Коллоидный PbS следует типичному «ретикулоэндотелиальному» распределению [67], которое характеризуется быстрым исчезновением коллоидных частиц из крови и высоким накоплением в печени, селезенке, костном мозге, легких. Со временем концентрация свинца в печени снижается, а в других органах значительно нарастает, что объясняется мобилизацией нагруженных купферовских клеток и переносом их в селезенку, костный мозг. Наоборот, микроколичества свинца быстро и в большом количестве накапливаются в почках и скелете. Макроколичества ионнорастворенного свинца по своему поведению занимают промежуточное положение, причем из больших паренхиматозных органов свинец быстро выделяется и накапливается в костях (табл. 59).

Ежедневно с пищей и водой поступают малые количества свинца — порядка 0,1—1 мг/кг (л), что поддерживает в органах концентрацию 0,01 — 0,1 мг на 100 г ткани [474]. Всасывание из кишечника растворимых соединений свинца составляет 10—20 %, из легких — 20 %. Большинство случаев профессионального отравления связано с вдыханием паров свинца.

Начальная связь свинца с трабекулами кости относительно слаба, он довольно легко обменивается с кровью и проявляет биологическую активность. Позже свинец прочно фиксируется кристаллической решеткой гидроксиапатита в виде трифосфатного комплекса [582, 856]. Депо свинца тесно связано с обменом кальция; гормональные сдвиги [916], другие воздействия, способствующие отложению или мобилизации кальция, аналогичным образом влияют и на свинец. Это видно также из меньшей эффективности его выведения из тканей кальциевым хелатом в сравнении с натриевой солью ДТПА [213], которые инъецировали крысам по 50 мкмоль с 15-го по 24-й день опыта (содержание свинца в тканях, % от контроля):

	Печень	Скелет	Мягкие ткани
Na_3ДТПА	37	81	81
Na_2CaДТПА	56	89	89

В норме у человека металл выделяется с калом (0,1—0,3 мг в день), мочой (0—0,08), слюной, пóтом [582]. Крыса выделяет с мочой около 0,3 мкг в сутки [319]. Концентрация свинца в моче и в крови не пропорциональна его содержанию в тканях [514, 553, 732]. Особенно это относится к хроническим свинцовым отравлениям, когда в тканях могут накапливаться огромные дозы металла, а концентрация его в моче лишь слегка превышает норму [512, 732, 832, 856, 859]. Иногда (причины пока

не совсем выяснены) свинец усиленно поступает из костных депо в кровь, вызывая вспышки свинцового отравления. У лиц, не имевших контакта со свинцом, содержание его в эритроцитах лишь в 7—8 раз выше, чем в плазме, а у работавших со свинцом это отношение достигает 22—367, причем концентрация в плазме колеблется в узких пределах (3—9 мкг%), а в эритроцитах— от 65 до 1250 мкг% [732].

Внутривенно инъецированный невесомый ^{210}Pb выделяется в первые сутки преимущественно с мочой, а затем поровну почками и кишечником [243, 254] (% от введенного):

Дни	Моча	Кал	Дни	Моча	Кал
1-й	11—18	1,8—5,3	5-й	1,1	1,1
2-й	4,8	4,1—7,6	6-й	1,0	1,0
3-й	3,1	3,4	7-й	0,8	0,6
4-й	1,6	0,9			

Весомые количества свинца ($^{210}Pb + Pb$) выделяются быстрее невесомых [67, 208], причем преимущественно с калом [4, 8]. Через сутки после скармливания крысам дважды по 52 мг свинца в виде ацетата выделение с мочой составляло $44{,}4 \cdot 10^{-6}$ мг/ч [319]; согласно работе [374], из кишечника крысы всасывается около 18 % ацетата свинца, а выделяется с мочой в первые сутки 0,8 %. В первый день после интратрахеального введения 6 мг Pb в виде нитрата выделение составляет с мочой 3,3 %, а с калом 1,9 %, но затем превалирует экскреция кишечником [4,8].

На примере лечения свинцовых отравлений во введении было рассмотрено постепенное становление комплексонотерапии [305, 324, 325, 329—331, 363—365, 374, 438]. Вслед за цитратом натрия, который долго еще испытывали и сравнивали с другими средствами [514, 560—562, 581, 618, 732, 762, 763], перешли к БАЛ [479, 552, 559, 618, 732], затем на длительное время к ЭДТА в исследованиях на животных [197, 206, 302, 330, 364, 365, 374, 479, 495, 512, 532, 542, 552, 582, 639, 656, 657, 709, 789, 790, 858, 859, 861] и больных людях [324, 325, 329, 331, 363, 438, 458, 483, 515—517, 553, 559, 666, 708, 709, 726, 730, 731, 791, 855, 856]. Испытаны также другие комплексоны, включая наиболее перспективный — ДТПА [4, 8, 106, 319, 387, 398, 629, 832].

Эффективность терапевтических веществ и мероприятий вообще оценивается по многим показателям: скорость выделения из организма токсического агента, снятие токсических явлений, ряд биохимических показателей. До 50-х годов считали, что не следует применять лечение во время обострения свинцового отравления, так как чаще всего это приводило к усилению интоксикации; единственным средством, смягчавшим острые симптомы, было введение препаратов кальция. Другие [483, 514, 875], наоборот, отмечали объективное улучшение, особенно

Таблица 62

Влияние ранней инъекции комплексонов на отложение в органах невесомого свинца, введенного внутривенно, % от контроля (по [387])

Лиганд	Доза, мкмоль	Печень	Почки	Скелет	Лиганд	Доза, мкмоль	Печень	Почки	Скелет
АЭТ*	50	80	79	100	ДДТЭТА	250	22	14	15
ПА	50	71	76	66	ОЭДТА	250	26	10	12
ЭДТА	50	47	35	34	ЭДТА	250	25	15	11
Унитиол	50	18	20	33	ДЭСТА	250	24	17	10
ДТПА	50	31	21	14	ТТГА	250	34	20	8,4
ЦТА	50	20	8	8	ДТПА	250	21	16	5,5
МЭИДА	50	16,5	4	5,4					

* АЭТ или β-аминоэтилизотнуроний.

после цитрата натрия [514, 560—562]. В опытах на отравленных свинцом морских свинках цитрат также увеличивал продолжительность жизни, тогда как БАЛ укорачивал ее [618]. В то же время Шуберт и Уайт [763] методом меченых атомов показали, что цитрат натрия не влияет на поведение весомых и невесомых количеств свинца в организме, цитрат циркония втрое увеличивает выделение с мочой и снижает содержание токсического металла в почках. Это натолкнуло их на мысль о возможности клинического применения препарата.

Работа [763] была опубликована в 1952 г., а годом раньше в США и в нашей стране уже вели исследования по использованию при свинцовых отравлениях комплексона ЭДТА, который Белкнап [324] считает самым крупным открытием в этой области. В наших исследованиях на молодых крысах ([6] в работе [206]) было показано, что внутривенная инъекция 20 мкмоль Na_3ЭДТА через минуту после внутривенного введения 1 мг азотнокислого свинца, меченного ^{210}Pb, значительно снижает депонирование токсического металла, особенно в почках и скелете; предварительная инъекция ЭДТА выводит более 80 % излучателя (табл. 60).

Различные комплексоны усиливают выделение Pb с мочой в 2—5,5 раза и практически не влияют на его содержание в кале (табл. 61), причем эффективность их коррелирует с K_{PbA}, а также с K_{PbA}/K_{CaA}, за исключением ЦГДТА, оказавшего несоразмерно слабое воздействие. Наиболее резкое снижение депонирования ^{210}Pb комплексоны вызвали в почках (до 23—67 % от контроля) и скелете (15—89 %).

Полимерный ПЭПАПА (м. в.$\sim$1500) имеет очень высокую дентатность, а по эффективности сходен с восьмидентатным ДТПА. По-видимому, увеличение числа координируемых групп неперспективно при поиске новых соединений для лечения свинцовых отравлений.

А. Кач [387] исследовал широкий набор веществ, кальциевые комплексы которых он инъецировал внутривенно сразу после внутрибрюшинного введения азотнокислого ^{210}Pb без носителя. Соединения, взятые нами из этой работы, расположены (табл. 62) по их способности снижать отложение Pb в скелете, где накапливается основная доля невесомого металла. В отличие от трех- и более зарядных катионов, для которых увеличение дентатности лиганда ведет к росту устойчивости хелата, для свинца, как и для большинства двухвалентных катионов, это не играет заметной роли (ср. в табл. 62 эффективность 6-, 8- и 10-дентатных ЭДТА, ДТПА и ТТГА). Существеннее тип молекулы. Из всех испытанных соединений наиболее эффективен содержащий меркаптогруппу МЭИДА, снизивший накопление свинца в скелете с 32,8 до 1,76 % от введенной дозы (5,4 % от контроля). Это неудивительно, поскольку он обладает высоким значением $K_{PbA}/K_{CaA}=10^{12,2}$. Несколько уступает ему ЦТА, эфирносвязанная сера в молекуле которого хуже координирует с катионом металла. Еще слабее — сходно с ЭДТА — воздействуют на обмен Pb^{2+} комплексоны ДЭСТА и ДДТЭТА, у которых соответственно один или два атома серы встроены в полиэтиленовый мостик.

Из меркаптосоединений, отличающихся по структуре от рассмотренных, выраженное воздействие оказал лишь унитиол. Молекула АЭТ, хотя и не содержит свободной SH-группы, быстро превращается в нейтральном водном растворе в меркаптоэтилгуанидин («трансгуанидирование»). Но это соединение едва заметно снижает отложение свинца в печени и почках. Более выражено влияние ПА, молекула которого, кроме — SH, содержит и карбоксильную группу. Оксиэтильная группировка ОЭДТА существенно не меняет эффективность соединения по сравнению с ЭДТА. Несмотря на то, что по константе вытеснения кальция свинцом ТТГА занимает второе место среди испытанных веществ ($10^{8,44}$), он уступает ДТПА (10^{8}). Это, по-видимому, следует отнести за счет меньшей скорости комплексования полидентатным лигандом.

Высокая эффективность МЭИДА вызвала интерес и к другим меркаптосоединениям, в частности к алициклическим производным, содержащим HS и иминокарбоксильную группы, а также к их липоидорастворимым эфирам [398]. Эти соединения несколько уступают МЭИДА, а при отсроченном применении и ДТПА. Практическое использование указанных меркаптосоединений проблематично из-за их высокой токсичности; если $ЛД_{50}$ при внутрибрюшинном введении мышам СаДТПА составляет 12,5, то СаМЭИДА только 1,82 ммоль/кг [398].

На обмен инъецированного внутривенно весомого свинца (3—4,5 мг на крысу) МЭИДА и ДТПА оказывают заметно меньшее воздействие [387]. В работах [4, 8] крысам инъецировали внутрибрюшинно по 30 мкмоль свинца (10 мг $Pb(NO_3)_2$)

Таблица 63

Кратность повышения суточного выделения ^{210}Pb с мочой под воздействием 100 мкмоль комплексонов внутрибрюшинно (по [243, 254])

День	УДА	ДЭЭТА	ЦГДТА	ЭДТА	ПЭПАПА	ДТПА
8-й	1	1	1,6	2,3	2,1	2,4
13-й	1,6	1,1	2,9	4,4	4,9	4,6
38-й	1,5	1,5	3,1	4,3	5,3	5,0
43-й	1,5	1,9	2,9	4,8	4,9	4,0

и непосредственно после этого — по 30 мг комплексонов. Наиболее эффективным был ДТПА, повысивший выделение металла с мочой с 1,17 до 54,7 %; меньшее воздействие оказали ДЭСТА (50 %), ЭДТА (42 %) и ДЭЭТА (15 %). Такой же порядок комплексонов по активности получен в работе [364]. Отсроченное на два часа после внутривенной инъекции крысам по 10 мг $Pb(NO_3)_2$ применение даже высоких доз СаЭДТА (четыре раза по 270 мкмоль внутрибрюшинно) увеличило экскрецию металла с мочой с 5 до 525 мкг, т. е. в пересчете на процент от введенного — с 0,05 до 5,25 %.

После депонирования токсического металла в тканях клиренс крови приближается к нулю, в связи с чем скорость комплексообразования должна играть меньшую роль в сравнении с ранним применением веществ. Вероятно, поэтому ЦГДТА становится более эффективным, чем ДЭЭТА (табл. 63), как ему и положено по устойчивости образуемых хелатов; и все же он значительно уступает равному по константам вытеснения кальция свинцом ЭДТА. Обращает на себя внимание постоянство кратности повышения комплексонами выделения свинца с 13-го по 43-й день опыта. Это можно рассматривать как указание на сходство действия комплексонов и естественных механизмов мобилизации металла, а также на идентичность (гистологическую и физико-химическую) мобилизуемых фракций.

Из каких же тканей преимущественно выводится свинец при отсроченном применении комплексонов? Известно, что более 90 % его в крови связано эритроцитами. Под воздействием комплексонов концентрация металла в плазме практически не меняется, а повышенное выделение с мочой идет за счет снижения содержания его в эритроцитах [732, 832, 859]. Двухфазное изменение концентрации свинца в цельной крови в первые шесть часов после инъекции ЭДТА авторы работы [657] объясняют неодинаковой доступностью депонированного в тканях металла. В опытах на переживающих органах показано [709, 858, 859], что перфузия крови, содержащей ЭДТА, удаляет из печени около 30 % свинца, а из почки еще больше. У молодых живот-

ных связь металла с биолигандами прочнее и соответственно ниже эффективность ЭДТА и БАЛ [552].

В последние годы испытан новый тип комплексообразующих соединений, так называемых криптатов, обладающих интересными свойствами [106, 319, 629, 870]. Одно из них — криптофикс-222 — образует с Pb^{2+} хелат с константой устойчивости 10^{12}, а с Ca^{2+} — $10^{4,4}$. Инъекция 50 мкмоль криптофикса-222 или криптофикса-322 крысе сразу после подкожного введения ^{212}Pb снизила содержание излучателя в организме с 73,6 до 42,2 % [629], а выделение с мочой повысила в 3,3 раза и с калом — в 1,5 раза. В повторном опыте эффект был несколько меньшим — содержание излучателя в организме снизилось с 69 до 49 %. О положительном воздействии этих веществ на обмен свинца и других металлов сообщается также в работах [106, 319]. Недостатком их является выраженная токсичность (см. табл. 27).

Для профилактики и лечения в производственных и амбулаторных условиях удобен прием комплексонов внутрь в таблетированной форме [329, 730]. Однако при этом, за исключением одной работы [374], отмечают резкое усиление резорбции свинца из кишечника с повышенным выделением через почки [4, 50, 365, 708, 789]. Кроме того, поскольку резорбция ЭДТА и ДТПА не превышает 5—8 %, необходимо принимать в 10—20 раз большие дозы для получения заметного эффекта, что может вызвать поражение кишечника. Поэтому большинство авторов считает прием внутрь СаЭДТА противопоказанным. Другой путь применения комплексонов — ингаляционный [134, 151, 206, 329, 385, 811, 862, 863]. По-видимому, этот метод, особенно в сочетании с промыванием легких при отравлении аэрозолями труднорастворимых соединений свинца, следует считать одним из лучших.

В отношении профилактического применения комплексонов до сих пор нет единого мнения. Целесообразность такого мероприятия зависит от металла, его формы и пути поступления. С этой точки зрения и следует рассматривать имеющиеся в литературе данные о токсичности и поведении хелатов свинца. Малая токсичность PbЭДТА показана в опытах с относительно низкими дозами [331, 861], а также на кошках, которые, как известно, особо устойчивы к свинцу [738, 739, 789]. На этом основании его рекомендовали в качестве идеального контрастного вещества для рентгеноскопии мочевыводящих путей [738, 739]. Другие [122, 363, 542, 618] считают, что лиганд усиливает токсичность металла. При парентеральном введении хелаты Pb^{2+} с ЭДТА, ЦГДТА и ДТПА обладают примерно одинаковой токсичностью [789]. Гистологические исследования почек крыс, которым внутривенно инъецировали 1—3 г/кг PbЭДТА, выявили через различные промежутки времени гиалиновые цилиндры в проксимальных и дистальных извитых канальцах, в петле Генле,

грануляции в цитоплазме эпителия, десквамацию клеток, отложение солей в прямых канальцах [542]; изменения были выражены резче, чем после эквивалентных доз обычно используемых контрастных веществ. На значительное поражение почек при лечении ЭДТА свинцовых отравлений указывают и другие работы [363, 481, 485].

Клиницисты считают, что дозы $Na_2CaЭДТА$ выше 0,5 г практически ничего не добавляют к эффекту лечения при свинцовых отравлениях. Конкретный материал весьма неоднозначен. Например, в экспериментах на животных [302, 387, 398] при ранней инъекции ДТПА или отсроченной на четверо суток инфузии ЭДТА хорошо проявляется дозная зависимость, тогда как в период 43—52-х суток опыта мы [213] не заметили различий в эффективности ежедневных инъекций по 200 или 800 мкмоль/кг СаДТПА. На пациентах с выраженным свинцовым отравлением [580] повышение дозы инфузируемого СаЭДТА с 2,3 до 150 мкмоль/кг лишь в три раза усилило эффективность терапии.

Как правило, первая инъекция или инфузия комплексона менее эффективна в «застарелых» случаях, чем последующая или даже третья по счету [4, 8, 75, 553, 726, 791]. Одни считают это характерным для детского [791] или молодого [726] организма, другие [75, 76, 98] не усматривают определенной закономерности и указывают, что реакция на хелатотерапию весьма индивидуальна и не зависит от возраста, длительности контакта или «застарелости» случая. После длительного курса ежедневных инъекций эффективность комплексона сильно падает, а потому требуется временное прекращение терапии. Как правило, наблюдается последействие в течение 1—3-х суток после инъекции или инфузии комплексона.

В экспериментах на кроликах [916] через 2,5 года после пятимесячной затравки свинцом инъекция паращитовидного гормона четко усиливала действие СаЭДТА; менее эффективно сочетание СаЭДТА с витамином А [639].

Можно оценивать эффективность комплексонов по числу молекул, затраченных на выведение одного атома свинца. Часто имеется индивидуальный разброс; например, у девяти пациентов [709] молярное отношение составляло 260, 355, 480, 642, 663, 670, 848, 1350 и 1720. Данные других работ [331, 553, 726] более кучны: во время первого курса лечения в семи случаях отношение колебалось от 120 до 185, а в одном случае равнялось 68; во время второго курса оно колебалось в пределах 142—238.

В заключение следует сказать, что ЭДТА далек от идеала; в настоящее время в клинике используется ДТПА, а эксперименты ведутся и с другими веществами.

Полоний. Большую опасность при попадании в организм представляет ^{210}Po, являющийся α-излучателем. Из кишечника всасывается около 5 % излучателя, а через кожу — сотые доли

процента [397, 536]. Накапливается преимущественно в РЭС, высокие концентрации обнаруживаются в селезенке, лимфатических узлах, почках и на порядок величин меньше — в остальных тканях. Выделяется преимущественно через кишечник [42, 67, 68, 883].

Для ускорения выведения полония из организма используют в основном серусодержащие препараты: БАЛ, унитиол, диэтилдитиокарбамат. Собакам вводили в желудок токсические дозы ^{210}Po, а через один или три часа желудок промывали водой, затем инъецировали подкожно унитиол по определенной схеме в течение нескольких дней с перерывами. Продолжительность жизни леченых собак, у которых промывание желудка провели через час после заражения, составила 108 дней, в группе с более поздним промыванием — 73 дня, а в контроле — 26,6 дня [143]. Лучшим средством снижения всасывания Po из кишечника является одно- и двухзамещенный фосфат натрия; применимо также противоядие от тяжелых металлов и др. [42, 43]. Чем раньше начато лечение при подкожном введении Po, тем, естественно, лучше эффект, причем унитиол рекомендуют [82] вводить подкожно или внутривенно, так как он плохо всасывается из кишечника. В этом случае лечение также начинали через час по описанной выше схеме. Выделение излучателя с мочой возрастало в 30—80 раз, снижалось его содержание в органах, но повышалось в почках. Однако дальнейшее применение унитиола выводило Po и из почек [68]. В других опытах [160] унитиол начинали вводить сразу после подкожной инъекции Po и продолжали лечение по шесть раз в день в течение пяти суток. При этом выделение излучателя возрастало с 30 до 39—79 % в зависимости от доз унитиола. Гибель животных снижалась также соответственно дозам препарата. Если крысам инъецировали Po подкожно пять раз в течение месяца и после каждого раза вводили в течение трех дней трижды в сутки по 80 мг унитиола/кг [69], то выживаемость крыс была в 1,6 раза выше, чем в контроле. БАЛ, введенный через час после инъекции Po, удваивал выделение излучателя с мочой и калом. Более позднее его применение не дало эффекта [535].

В работе [115] диэтилдитиокарбамат (ДДТК) применяли через час после подкожного введения Po мышам и затем ежедневно в течение 15 суток. При этом содержание излучателя в организме снижалось пропорционально ежедневным дозам ДДТК. В опытах на крысах резко возрастало выделение Po с калом, падало его содержание в селезенке и почках в четыре раза, в лимфатических узлах в пять раз и в гонадах в два раза; в головном мозге его содержание возросло в три-пять раз. Продолжительность жизни крыс увеличилась вдвое по сравнению с контролем. Интересно, что аналогичный опыт на собаках не дал повышения выделения Po из организма, но продолжительность жизни возросла в три раза. ДДТК, примененный на

крысах через два месяца по 200 мг/кг в течение 15 дней, повысил выделение Ро с калом в три-десять раз, а содержание его в организме снизил с 74 до 52 %.

Аналог унитиола — оксатиол (димеркаптопропокси-этансульфонат натрия) — значительно снижает уровень Ро в органах крыс, но в первые дни повышает концентрацию излучателя в почках. Однако ежедневные инъекции оксатиола уменьшают постепенно его содержание и в почках. Лучший эффект получен на селезенке. Расчет излучения показал, что после двухмесячного применения оксатиола селезенка получила в десять раз меньшую дозу, считая с первых суток. В почках в первый день доза была в 7,3 раза выше по сравнению с контролем, но начиная с 12-х суток они облучались меньше и к 103-му дню получили в 14 раз меньшие дозы. В среднем все тело леченых крыс абсорбировало в 5,4 раза меньшие дозы в течение 3,5 месяца [660].

Подробные исследования воздействия различных комплексообразующих веществ на депонирование и содержание Ро в органах в зависимости от дозы и срока применения [883, 884] показали, что лучшим из них остается унитиол, за ним следуют ДДТК, меркаптопропионилглицин, ПА, ДТПА. Однако ДДТК усиливает накопление Ро в печени и мозге, а другие тиолы — в почках. ДТПА и ДЭСТА воздействуют слабо. Автор указанных работ применял комплексоны одно- или двукратно, в связи с чем не мог наблюдать последующего снижения содержания излучателя в почках и печени, как описано выше. Неэффективен также ДЭЭТА [74].

Таким образом, отечественные препараты унитиол и его аналог оксатиол признаны в настоящее время лучшими при лечении отравлений полонием.

Неразделенный раствор продуктов деления урана (ПДУ). По нашим данным, при внутривенном введении выдержанного в течение 2,5 года раствора ПДУ в скелете депонируется 30 %, в печени 21 % излучателей; к 120-му дню из организма выбывает около 75 %. Из ЖКТ всасывается 11—15 % от суммы излучателей; СаЭДТА не усиливает их резорбцию [201]. При ингаляционной затравке 19 % ПДУ задерживается в легких и трахее, 27 % — в ЖКТ, 8 % — в остальных мягких тканях, 5 % — в скелете [159]. Применение цитрата циркония за полчаса и через час после ингаляции мышам искусственной смеси двух-трехдневных растворов ПДУ снижает их депонирование в голове и скелете до 40 %, в легких и печени — до 60 % от контроля; ЭДТА неэффективен [435]. При внутрибрюшинной инъекции 255-дневного раствора ПДУ крысам наиболее выраженное снижение радиоактивности в органах дает профилактическое применение цитрата циркония [435]: в скелете — до 33 %, в печени — до 55 % от контроля; выделение излучателей возрастает с 35 до 49 %.

10. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОНОВ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ОРГАНИЗМА ЛЕТАЛЬНЫМИ ДОЗАМИ РАДИОНУКЛИДОВ

Несмотря на эффективность комплексонов при индикаторных количествах радиоизотопов, нам казалось целесообразной проверка снижения их отравляющего действия ввиду возможного синергизма, а также поражения путей выделения, обусловленного прохождением по ним повышенных количеств излучателя [215].

На белых лабораторных крысах были проведены исследования с тремя из наиболее опасных источников внутреннего облучения: ^{91}Y, неразделенного раствора осколков ядра урана (выдержанного около одного года) — инъецировали внутривенно в дозах по 4 мКи/кг, ^{239}Pu — внутрибрюшинно по 1 мг/кг. Через 3 мин после излучателей инъецировали однократно 8 мг Na_3ЭДТА внутривенно или 20 мг внутрибрюшинно, 8—10 мг ГМФ внутривенно. Одной группе животных ^{91}Y инъецировали с добавлением 0,5 мг стабильного изотопа иттрия (в форме хлорида), так как известно [195], что это сильно меняет характер поведения излучателя в организме. Прослеживали распределение смертности леченых и контрольных крыс во времени. Кроме того, у отдельных погибших крыс определяли содержание ^{91}Y в печени, почках и скелете.

^{91}Y без носителя или с изотопным носителем вызвал гибель 100 % крыс в течение первого месяца (табл. 64). Хорошо совпадают в обоих случаях средняя продолжительность жизни (13 и 14 дней) и наклоны кривых суммарной смертности S (0,15 и 0,17). Введение ЭДТА резко снижает гибель (40 % к 30-му и 53 % к 120-му дню) и увеличивает среднюю продолжительность жизни до 110—130 дней; наклон кривой гибели крыс при этом значительно изменяется. Как видно из табл. 65, весомые количества иттрия в значительно большей степени откладываются в печени и в меньшей — в скелете, что соответствует прежним нашим данным. Одинаковый ход кривых смертности крыс, затравленных весомым и невесомым иттрием, указывает на то, что характер распределения радиоактивного элемента по органам не является решающим фактором в острой стадии отравления. Под воздействием ЭДТА отложение невесомого иттрия в скелете снизилось вдвое (табл. 65).

Таблица 64

Влияние ЭДТА и весомости иттрия на смертность крыс, отравленных ^{91}Y

Группа	*n*	Смертность, %, к дню		Средняя продолжительность жизни, дни	*S*
		30-му	120-му		
Иттрий без носителя . .	16	100	100	13	0,15
Весомый иттрий	17	100	100	14	0,17
ЭДТА, 20 мг	15	40	53,3	110—130	1,00

Таблица 65

Содержание ^{91}Y в органах отдельных погибших крыс, % введенного

Группа	День гибели	Печень	Почки	Скелет
Иттрий без носителя . .	8-й	1,7	2,1	35
	8-й	3,7	2,8	35
Весомый иттрий	5-й	25,8	1,8	20
	9-й	11,2	1,8	23
ЭДТА, 20 мг	16-й	1,0	0,2	15,4
	16-й	1,3	0,1	16,2
	24-й	0,3	0,1	19,2

Таблица 66

Влияние ЭДТА и ГМФ на смертность крыс, отравленных неразделенным раствором осколков урана

Группа	*n*	Средняя продолжительность жизни, дни	*S*
Контроль	10	11,5	0,067
ЭДТА, 20 мг	10	20,4	0,137
ГМФ, 8 мг	10	20,0	0,134

Таблица 67

Влияние ЭДТА и ГМФ на смертность крыс, отравленных плутонием

Группа	*n*	Средняя продолжительность жизни, дни (для $P=0,05$)	*S*
ЭДТА, 8 мг	20	49,6*	—
Контроль	20	38,6	—
ГМФ, мг	19	31,0 (24,6—39,0)	0,20
Контроль	20	33,0 (23,7—46,3)	0,17

* Средняя продолжительность жизни 17 крыс; остальные три крысы жили более 300 дней.

При отравлении неразделенным раствором осколков урана (табл. 66) ЭДТА и ГМФ оказались одинаково эффективными, статистически достоверно ($P<0{,}001$) увеличивая вдвое продолжительность жизни крыс. Это, по нашим данным, соответствует снижению содержания неразделенного раствора осколков урана в организме с 4 до 2 мКи/кг. Наклон кривых гибели животных, получивших ЭДТА и ГМФ, примерно одинаков и также статистически достоверно ($P<0{,}05$) отличается от наклона кривой гибели контрольных крыс. Меньшее влияние ЭДТА на выживаемость в данном опыте закономерно: в составе неразделенного раствора содержится около 60 % ^{144}Ce, в отношении которого ЭДТА, как известно, значительно менее эффективен, чем в отношении иттрия, а также около 15 % радиостронция, на выделение которого ЭДТА вообще не оказывает воздействия.

В двух опытах с ^{239}Pu, поставленных в разное время, средняя продолжительность жизни контрольных крыс различалась (табл. 67), но лежала в пределах доверительных интервалов. ГМФ не оказал влияния на распределение смертности во времени, тогда как ЭДТА заметно увеличил продолжительность жизни крыс, причем три из них погибли позже 300-го дня опыта; они не вошли в расчеты, так как резко повысили бы среднюю продолжительность жизни леченых животных. Параллельность кривых вымирания крыс во времени [215, 231] в обеих группах свидетельствует о том, что ЭДТА снижает гибель лишь за счет выведения из организма части плутония. Неэффективность ГМФ неожиданна, так как он тоже удаляет плутоний из организма [231]. Возможно, это обусловлено тем, что ГМФ, предотвращая депонирование излучателя в скелете, повышает его отложение в мягких тканях.

Таким образом, защитный эффект комплексонов обусловлен удалением из организма некоторой доли токсического металла, однако причины изменения наклона кривых гибели животных, отравленных ^{91}Y и неразделенным раствором осколков ядра урана, требуют специального исследования.

В работах Л. А. Ильина с сотр. [87, 93] крыс и мышей затравливали перорально или внутрибрюшинно однократной токсической дозой ^{65}Zn, ^{131}I, ^{144}Ce, ^{204}Tl или смесью излучателей, содержащей в основном Sr, Y, I, La, Ce. Определяли степень всасывания из ЖКТ, содержание и поглощенные дозы радиации в тканях. Они первыми применили ДТПА для выведения ^{65}Zn, ^{204}Tl и смеси излучателей. Комплексон, инъецированный предварительно, одновременно или через час после затравки ^{65}Zn, примерно в одинаковой степени предотвращает депонирование излучателя в печени (до 14 % от контроля), скелете (4 %), почках (40 %). Меньший эффект получен на смеси излучателей. СаЭДТА оказывает не такое выраженное воздействие, а унитиол вообще неэффективен. В отношении таллия ни одно из веществ не оказало эффекта. Авторы указанных работ ставят вопрос о

необходимости оценки действия препаратов не по снижению содержания излучателя в органах, а по изменению накопления во времени ионизационной дозы критическими органами. В подтверждение они приводят графики, из которых видно, что ДТПА снижает концентрацию ^{65}Zn в печени к 6-му часу в 57, а к 7-му дню — только в 5 раз; в то же время поглощенная доза излучения отличалась у леченых и контрольных животных соответственно в 29 и 11 раз.

Многократное применение СаДЭЭТА [52, 53] или СаДТПА [92] при отравлении лабораторных животных летальными дозами ^{144}Ce значительно улучшает течение поражения, увеличивает продолжительность жизни. Проведенный расчет тканевых доз излучения [92] показал, что у леченых животных в течение первых трех суток они в пять раз ниже, причем мощность дозы облучения у них, в отличие от контрольных, резко падает во времени. Позже и другие авторы [544, 660] пришли к выводу о важности расчета радиационных доз.

11. ДРУГИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСОНОВ

Способность комплексонов образовывать стойкие хелаты с поливалентными металлами, в которых катион теряет свои химические, а следовательно, и биологические свойства, широко используется в различных областях биологии, медицины, сельского хозяйства:

1. В биологических исследованиях они применяются для изучения роли катионов в организме, в ферментативных процессах, для декальцинации гистологических срезов, диспергирования клеток в гомогенатах ткани.

2. В медицине — для борьбы с токсическим действием тяжелых металлов, для предотвращения свертывания крови [697], растворения почечных камней [195, 356, 563, 564, 640, 646, 702], лечения помутнения роговицы, атеросклероза, склеродермии, порфирии [351, 424, 547, 672, 676, 677, 696], для избирательной локализации излучателя в определенной ткани с целью радиодиагностики или радиотерапии [138, 450—452, 502, 534, 569]; меченные по металлу хелаты служат для изучения почечного клиренса [136, 489, 534, 782, 823, 873, 892], диагностики анемии [565]; хелаты платины эффективны в терапии злокачественных опухолей; наконец, механизм действия большинства лекарств основан на принципе комплексообразования [117, 424—426, 600].

3. В сельском хозяйстве хелаты, например железа, широко используются для борьбы с хлорозом растений, в качестве удобрений.

4. В экологических исследованиях — для изменения обмена металлов и излучателей в окружающей среде, воздействия на коэффициенты накопления их компонентами водоемов [118, 225, 226].

5. С помощью комплексонов удается вскрыть такие механизмы минерального обмена, которые недоступны другим методам исследования [251, 776].

12. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрим основные положения практического применения комплексонов и пути достижения большей эффективности хелатотерапии.

Отравление токсическими стабильными или радиоактивными изотопами может быть хроническим или отдаленным, когда основная доля металла прочно фиксирована тканями. В этом случае комплексоны малоэффективны. В аварийных ситуациях обычно известно, с каким веществом контактировал пациент; иначе необходима качественная, а если возможно, и количественная экспресс-диагностика. Важно знать, какие средства необходимы в данном конкретном случае. Вместе с тем зависимость время — эффект не позволяет слишком отсрочить лечебные мероприятия.

При пероральном или ингаляторном поступлении токсического агента требуется срочное промывание желудка водой (рекомендуют и рвотные средства), прием сорбентов, ионообменников, цианоферратов. Хотя, согласно инструкции, в этих случаях противопоказано введение комплексонов в желудок, необходимы дальнейшие исследования, так как мощный комплексон, например ДТПА, лучше воды десорбирует поливалентные металлы со слизистых желудка, пищевода, ротовой полости и носоглотки; по-видимому, целесообразно после промывания комплексоном удалить его остатки из желудка водой. Вслед за этим необходима срочная внутривенная инъекция допустимой высокой дозы CaДТПА, а позже — инфузия или ингаляция CaДТПА, ZnДТПА. При отравлении такими элементами, как ртуть, мышьяк, медь, таллий, золото, полоний, перспективны унитиол, ПА.

Когда срочные меры снизят депонирование токсического вещества в тканях, можно уточнить диагноз, решить вопрос о целесообразности дальнейшей терапии, разработать ее схему. При этом следует учесть данные экспериментов на животных, которые показали, что длительная инфузия значительно более токсична, чем повторные инъекции, но слишком частое введение дробных порций токсичнее однократной дозы. Необходим постоянный контроль за эффективностью хелатотерапии (радиометрия тела, пораженного участка, измерение содержания металла или излучателя в экскретах, промывных растворах). Это

позволит решить вопрос о целесообразности продолжения лечения, изменении тактики. В случае слабого эффекта или после достижения достаточно низкого уровня токсического агента в организме или в критическом органе следует оценить вероятность вреда, который нанесет длительная хелатотерапия или оставшийся в организме излучатель. При наличии доступного депо токсического агента (подкожная клетчатка, мышечная ткань) необходимо сочетать общую и местную хелатотерапию с иссечением тканей, если это возможно. Местная концентрация лиганда должна быть максимально возможной.

Стандартная доза для человека равна 1 г СаЭДТА или СаДТПА на массу в 70 кг, что соответствует 28 мкмоль/кг; принята и вдвое меньшая доза; отдельные клиницисты успешно применяют по 0,25 и даже 0,1 г, но известно, что и доза 10 г СаЭДТА или СаДТПА не влечет за собой заметных изменений при длительном применении. Необходимо только убедиться в том, что хелатотерапия не даст тератогенного эффекта спустя многие годы.

При экстраполяции данных с мелких лабораторных животных на человека необходимо учитывать ряд различающихся параметров: например, дозы комплексонов в эксперименте и клинике, замедленное выделение комплексона у человека, различия в скорости и размерах ремоделирования костной ткани, длительности последействия и др.

Пути достижения большей эффективности комплексонов могут быть различными. Это и поиск более мощных лигандов, и более избирательных, и липофильных, проникающих сквозь клеточные мембраны. Не исключено и сочетание лигандов разного спектра действия. Теоретически возможно образование смешанных, разнолигандных хелатов с токсическим металлом, хотя вероятность встречи трех молекул в динамических условиях «многокамерного» организма крайне мала. (Здесь следует помнить об оплошности, допущенной Дж. Шубертом [756, 757] при сочетанном применении ДТПА и салициловой кислоты, на что вскоре последовали критические высказывания и проверочные эксперименты [366, 550, 590, 608]). Вместе с тем, сочетание ДТПА и цитрата натрия [885], ДТПА и ДФОА [890], ПА и малеата натрия [599] дает лучшие результаты. Ионы железа способствуют начальному более быстрому выделению ЭДТА через почки [218, 232], а кроме того, блокируя трансферрин, усиливают эффективность ДТПА в выведении ^{239}Pu [191, 270]. Интересен принцип сочетания хелатирования с изоионным обменом [410, 473, 833]. Лактоны и эстеры комплексонов [386, 388, 602] и липофильные их дериваты [368, 674] пока дают сомнительные результаты. Возможность закрепления комплексона на макромолекуле [367] может быть использована как для замедления клиренса крови, так и для иного поведения его в тканях.

Применение в этой области липосом [337, 698, 699, 715] пока не принесло успеха.

Не следует надеяться только на синтетические соединения. Сама природа создает вещества, обладающие исключительной избирательностью, например сидерамины [297, 334, 558, 615, 675, 695, 714, 771]. Вероятно, не следует терять надежды и в отношении краунэфиров [154], криптатов [870], тетрамерных катехоиламидов [455, 814, 910].

ЛИТЕРАТУРА

1. Альберт Э. Избирательная токсичность. М.: Мир, 1971. 431 с.
2. Альберт Э., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований: Пер. с англ. М.; Л.: Химия, 1964. 179 с.
3. Архангельская Г. В., Ильин Л. А., Норец Т. А. Поведение радиоактивного цинка в организме и ускорение его выведения.— В кн.: Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1966, с. 520—531.
4. Архипова О. Г. Экспериментальные исследования действия комплексообразующих соединений при интоксикации металлами: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: АМН СССР, 1967.
5. Архипова О. Г., Голубович Е. Я., Спиридонова В. И. Влияние комплексонов на выведение кобальта и активность глицил-глицин-дипептидазы.— Фармакология и токсикология, 1965, т. 28, № 1, с. 92—94.
6. Архипова О. Г., Демокидова Н. К. Состояние некоторых ферментных систем при введении комплексонов.— Там же, 1967, т. 30, № 2, с. 230—234.
7. Архипова О. Г., Зельцер М. Р., Петушков А. А. Выведение радиоактивного бериллия из организма под влиянием комплексообразующих соединений.— Радиобиология, 1966, т. 6, вып. 5, с. 754—755.
8. Архипова О. Г., Зорина Л. А., Соркина Н. С. Комплексоны в клинике профессиональных болезней. М.: Медицина, 1975. 160 с.
9. Архипова О. Г., Иванова А. С., Иванников А. Г. Токсичность и некоторые фармакологические свойства солей диэтилентриаминпентаметилфосфоновой кислоты: Тезисы докл. 2-й Всесоюзн. конф. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 277—279.
10. Архипова О. Г., Кочеткова Т. А. Влияние комплексонов на элиминацию Mn^{54} и течение интоксикации хлоридом марганца.— В кн.: Материалы по токсикологии радиоактивных веществ: М.: Медицина, 1969, вып. 7, с. 145—158.
11. Архипова О. Г., Кочеткова Т. А., Демокидова Н. К., Иванова А. С. Эффективность комплексообразующих соединений при интоксикации металлами.— В кн.: Вопросы гигиены труда и профессиональной патологии в химической и машиностроительной промышленности. Харьков, 1966, с. 115—116.
12. Архипова О. Г., Кочеткова Т. А., Рудомино М. В. и др. Влияние аминоалкилфосфиновых кислот на экспериментальное отравление бериллием.— Докл. АН СССР, 1964, т. 158, № 5, с. 1235—1237.
13. Архипова О. Г., Медведь Т. Я., Рудомино М. В., Кабачник М. И. О некоторых вопросах механизма действия двунатриевой соли этилендиаминбисизопропилфосфиновой кислоты (фосфицин).— Гигиена труда и проф. забол., 1965, № 1, с. 46—49.
14. Архипова Т. П., Сухачева Е. И. Попытка ускорения выведения иттрия-91 из организма путем комбинированного применения ЭДТА и диуретиков.— В сб.: Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1974, с. 53—56.
15. Асатиани В. С. Биологические таблицы. Тбилиси: Изд-во АН Груз. ССР, 1960, ч. 1, 424 с.; 1961, ч. 2, 327 с.; 1962, ч. 3, 367 с.
16. Баженов А. В. Попытка выведения иттрия-91 из печени комплек-

соном ЭДТА.— В сб.: Моделирование поведения и токсического действия радионуклидов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 3—5.

17. Баженов А. В., Меньшикова Г. А. Зависимость величины выведения иттрия-91 из организма от дозы и срока применения СаЭДТА.— В сб.: Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1974, с. 37—42.

18. Балабуха В. С., Иванников А. Т., Архипова О. Г., Тихонова Л. И. Уран и бериллий. Проблемы выведения из организма. М.: Атомиздат, 1976. 216 с.

19. Балабуха В. С., Иванников А. Т., Разбитная Л. М. Эффективность аминоалкилфосфоновых кислот в выведении из организма урана.— Гигиена труда и проф. забол., 1972, № 9, с. 29—32.

20. Балабуха В. С., Разбитная Л. М., Разумовский Н. О., Тихонова Л. И. Проблемы выведения из организма долгоживущих радиоактивных изотопов. М.: Госатомиздат, 1962. 168 с.

21. Балабуха В. С., Тихонова Л. И., Разбитная Л. М. и др. Физико-химический подход к отбору органических соединений, предназначенных для выведения радиоактивных веществ из организма.— В кн.: Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1966, с. 462—470.

22. Балабуха В. С., Фрадкин Г. Е. Накопление радиоактивных элементов в организме и их выведение. М.: Медгиз, 1958. 183 с.

23. Барборжик М., Сегналов Г. Уровень марганца в крови и его суточное выделение с мочой у электросварщиков.— Гигиена труда и проф. забол. в Чехословакии. Реф. сб., 1967, т. 12, с. 67.

24. Басоло Ф., Пирсон Р. Механизмы неорганических реакций: Пер. с англ. М.: Мир, 1971. 592 с.

25. Безель В. С., Андреева Е. В., Белова М. Н. Изменение электролитного состава мочи и крови животных как возможный механизм токсичности комплексонов.— В сб.: Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1976, с. 62—66.

26. Безель В. С., Попов Б. В. Математическое моделирование действия комплексона на метаболизм эндогенного цинка.— Там же, с. 52—61.

27. Бек М. Химия равновесий реакций комплексообразования. Пер. с англ. М.: Мир, 1973. 359 с.

28. Белова И. М., Латош Н. И., Семенов Д. И. и др. Комплексоны на основе амино- и диаминопиридинов.— В сб.: Органический синтез и биологическая активность. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 70—86.

29. Бельгова И. Н. Экспериментальное изучение обезвреживания солей ртути при помощи этилендиаминтетрауксусной кислоты.— Бюлл. экспер. биол. и мед., 1957, т. 44, № 9, с. 77—79.

30. Бельгова И. Н. Клешнеобразующие агенты (комплексоны) и их использование в экспериментальной и клинической медицине.— Фармакол. и токсикол., 1961, т. 24, вып. 2, с. 234—245.

31. Беляев Ю. А. Физико-химическое состояние плутония (Pu^{239}) в крови при внутривенном его введении.— Мед. радиология, 1959, т. 4, № 9, с. 45—51.

32. Беляев Ю. А. Влияние кальций-динатриевой соли диаминоциклогексантетрауксусной кислоты на обмен плутония у крыс.— Там же, 1960, т. 5, № 2, с. 54—58.

33. Беляев Ю. А. Возможные пути воздействия на выведение плутония из организма животных.— В кн.: Биологическое действие радиации и вопросы распределения радиоактивных изотопов. М.: Госатомиздат, 1961, с. 182—189.

34. Беляев Ю. А. Влияние ионообменных смол и комплексонов на распределение плутония, введенного в желудочно-кишечный тракт.— В кн.: Плутоний-239. Распределение, биологическое действие и ускорение выведения. М.: Медгиз, 1962, с. 151—155.

35. Беляев Ю. А. Влияние некоторых комплексонов на удаление плутония у крыс.— Там же, с. 156—161.

36. Беляев Ю. А. Сравнительная эффективность некоторых комплексонов при удалении плутония-239 из организма животных.— Радиобиология, 1964, т. 4, № 5, с. 760—763.

37. Беляев Ю. А. Удаление плутония у крыс при пероральном применении некоторых комплексонов.— В кн.: Распределение, биологическое действие и ускорение выведения радиоактивных изотопов. М.: Медицина, 1964, с. 338—342.

38. Беляев Ю. А. Распределение америция-241 у крыс и влияние на его выведение комплексообразующих веществ.— В кн.: Радиоактивные изотопы и организм. М.: Медицина, 1969, с. 139—145.

39. Беляев Ю. А., Лемберг В. К. Эффективность диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА) при интратрахеальном введении плутония.— Там же, с. 343—347.

40. Бойко Н. С. Ускорение выведения радиоактивного стронция-90 из организма крыс некоторыми производными оксихинолина.— В кн.: Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М.: Медгиз, 1961, с. 167—171.

41. Бокк М. И., Ильин Л. А. Изыскание препаратов, уменьшающих всасывание таллия-204 в желудочно-кишечном тракте.— Радиобиология, 1965, т. 5, № 3, с. 434—439.

42. Борисов В. П., Журавлев В. Ф., Иванов В. А., Северин С. Ф. Неотложная помощь при острых поражениях радиоактивными веществами. М.: Атомиздат, 1968. 208 с.

43. Борисов В. П., Иванников А. Т., Михайлович С. М. Об антидотной терапии при поражении ураном и полонием.— В кн.: Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1966, с. 531—537.

44. Борисов В. П., Кривченкова Р. С. Оценка некоторых средств неотложной помощи при поражениях радиоактивными веществами.— В кн.: Распределение, биологическое действие и ускорение выведения радиоактивных изотопов. М.: Медицина, 1964, с. 291—298.

45. Борисов В. П., Маркелов Б. А., Шапошников Г. И. Испытание ряда препаратов для ускорения выведения Sr^{90} из организма крыс.— Сборник рефератов по радиационной медицине. М.: Медгиз, 1963, с. 125—126.

46. Борисова Н. Д. Влияние различных диет на поведение иттрия-91 и неразделенного раствора осколков урана.— В сб.: Обмен радиоизотопов в животном организме. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1966, с. 99—109.

47. Будко Л. Н. Всасывание стронция-90 через неповрежденную кожу крыс.— В кн.: Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М.: Медгиз, 1961, с. 87—89.

48. Будко Л. Н. Влияние некоторых комплексообразователей на токсичность стронция-90.— Там же, с. 252—254.

49. Булдаков Л. А., Любчанский Э. Р., Москалев Ю. И., Нифатов А. П. Проблемы токсикологии плутония. М.: Атомиздат, 1969. 368 с.

50. Васильева О. Г. О некоторых сторонах действия $CaNa_2$ЭДТА при свинцовой интоксикации в эксперименте.— Гигиена и санит., 1961, № 3, с. 22—25.

51. Вахницкий А. С. Влияние унитиола и $CaNa_2$ ЭДТА на выведение микроэлементов.— Гигиена труда и проф. забол., 1965, № 9, с. 54—56.

52. Виссонов Ю. В. Влияние унитиола и тетоксацина на пораженный Ce^{144} организм.— Сборник рефератов по радиационной медицине. М.: Медгиз, 1963, т. 6, с. 121—122.

53. Виссонов Ю. В. О применении тетоксацина и унитиола при лучевой болезни, вызванной Ce^{144} (Предварительное сообщение).— В кн.: Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. М.: Медицина, 1964, с. 267—275.

54. Войнар А. О. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Сов. наука, 1953. 495 с.

55. Воробьева Р. С., Цысарь А. И. Предварительные данные о возможности применения комплексонов для лечения интоксикации кадмием, таллием, ванадием, кобальтом: Труды 1-го Московского мед. ин-та. М., 1964, т. 28, с. 212—216.

56. Воронина Н. М., Трегубенко И. П., Латош Н. И. и др. Влияние комплексонов (иминодиацетатных производных окситрифенилметанового ряда) на поведение железа-59, цинка-65, стронция-90, иттрия-91, церия-144 в организме.— В сб.: Теоретические вопросы минерального обмена. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1970, с. 68—75.

57. Горкин В. З. Роль металлов в каталитическом действии ферментов.— В кн.: Ферменты. Основы молекулярной биологии. М.: Наука, 1964, с. 192—214.

58. Городецкий А. А., Сиваченко Т. П., Хомутовский О. А., Рябова Э. З. Ускорение выведения из организма радиоактивных фосфора (P^{32}), стронция (Sr^{89}), кальция (Ca^{45}) и цезия (Cs^{134}).— В кн.: Действие ионизирующих излучений на животный организм. Киев: Госмедиздат УССР, 1960, с. 365—369.

59. Григореску Ст., Неделку К., Нэстасе М. Влияние радиопротекторов, цистеина и адреналина на распределение $Na_2Cr^{51}O_4$ в животном организме.— Радиобиология, 1967, т. 7, № 1, с. 123—126.

60. Гринберг А. А. Введение в химию комплексных соединений. М.; Л.; Госхимиздат, 1951. 464 с.

61. Данецкая Е. В., Рамзаев П. В. Эффективность некоторых защитных средств при хроническом поступлении в организм ^{137}Cs и ^{90}Sr.— Гигиена и санит., 1978, № 11, с. 106—108.

62. Дашаш А., Панфилова И. К. Влияние пентацина ($CaNa_3$-ДТПА) на выведение меди у больных хронической интоксикацией свинцом.— Гигиена труда и проф. забол., 1965, № 7, с. 46—49.

63. Доунс А. Л., Тишков Г. Х., Фанта П., Тянь Хо Лань. Химические свойства урановых соединений и их связь с биохимическими и токсикологическими процессами.— В кн.: Фармакология и токсикология урановых соединений: Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. лит., 1951, с. 12—58.

64. Доунс А. Л., Тянь Хо Лань. Действие урана на ферменты и белки.— Там же, с. 94—168.

65. Дубровина З. В. Пути снижения усвоения стронция-90 при длительном его поступлении с пищевыми продуктами.— В кн.: Радиоактивные изотопы и организм. М.: Медицина, 1969, с. 175—182.

66. Дятлова Н. М., Темкина В. Я., Колпакова И. Д. Комплексоны. М.: Химия, 1970. 417 с.

67. Ермолаева-Маковская А. П., Литвер Б. Я. Свинец-210 и полоний-210 в биосфере. М.: Атомиздат, 1978. 160 с.

68. Ефимов В. И. О терапевтическом действии унитиола при остром отравлении полонием.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958, с. 109—119.

69. Ефимов В. И. О лечебном действии унитиола в условиях многократного введения Po^{210} в организм.— Сборник рефератов по радиационной медицине. М.: Медгиз, 1963, т. 6, с. 123.

70. Ефимов В. И. Об эффективности применения ДТПА при попадании в организм радиоактивных бария и лантана.— Радиобиология, 1967, т. 7, № 1, с. 90—92.

71. Жанадилов Ш. Эффективность пентацина при интратрахеальном введении прометия-147.— Гигиена труда и проф. забол., 1973, № 1, с. 42—45.

72. Жилич Е., Заболотна Р., Шот З., Гайзлер Я. Выведение изотопов из организма при помощи комплексных соединений, а также их прохождение через плацентарный барьер.— Сборник материалов I радиобиологической конференции социалистических стран. Шпиндлерув Млын — Бедржихов, ЧССР, 1974, с. 125.

73. Закржевский Е. Б., Коваль Ю. Ф., Евланова Л. И. Ускорение выведения из организма некоторых изотопов с помощью осмоти-

ческого диуреза.—В кн.: Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1966, с. 517—520.

74. Зелякова Д. И. Испытание лечебного действия этил-эфир-диаминотетрауксусной кислоты при поражении полонием.— Сборник рефератов по радиационной медицине. М.: Медгиз, 1963, т. 6, с. 133—134.

75. Зорина Л. А. Опыт применения комплексонотерапии при хронической свинцовой интоксикации.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958, с. 104—109.

76. Зорина Л. А., Ванштейн И. А. К вопросу о терапевтическом значении комплексонов при хронической интоксикации свинцом.— Гигиена труда и проф. забол., 1959, № 1, с. 7—11.

77. Иванников А. Т. О влиянии 2-ацетиламино-1,3,4-тиадиазол-5-сульфонамида на выведение урана из организма и течение острого уранового отравления.— В кн.: Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1966, с. 537—545.

78. Иванников А. Т. Влияние сочетанного применения диакарба и двууглекислого натрия на выведение урана при разных путях его поступления в организм.— Мед. радиология, 1967, № 8, с. 63—64.

79. Иванников А. Т., Разбитная Л. М., Балабуха В. С. Метаболизм аминоалкилфосфоновых кислот.— Тезисы докл. 2-й Всесоюз. конф. по фармакологии противолучевых препаратов. М., 1972, с. 281—283.

80. Иванников А. Т., Разбитная Л. М., Смолин Д. В. Влияние N, N, N′, N′-тетрауксусной кислоты 2,2′-диаминодиэтилсульфида на выведение азотнокислого уранила и течение урановой интоксикации у крыс.— В кн.: Распределение, биологическое действие и ускорение выведения радиоактивных изотопов. М.: Медицина, 1964, с. 356—360.

81. Иванников А. Т., Тихонова Л. И., Балакин В. М., Литвинец Ю. И. Влияние полимерных комплексообразующих агентов на выведение урана из организма.— В сб.: Органический синтез и биологическая активность. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 101—105.

82. Изергина А. Г. Некоторые особенности выведения полония из организма при введении унитиола подкожно и в желудок.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958, с. 119—132.

83. Ильин Л. А. Эффективность некоторых комплексонов при каузальной терапии острого отравления радиоактивным иттрием.— Мед. радиология, 1959, № 5, с. 72—76.

84. Ильин Л. А. О загрязнении кожных покровов радиоактивными веществами и сравнительной эффективности некоторых методов очистки.— Гигиена труда и проф. забол., 1960, № 3, с. 28—32.

85. Ильин Л. А. Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ. М.: Атомиздат, 1977. 256 с.

86. Ильин Л. А., Архангельская Г. В., Норец Т. А. Сравнительная эффективность некоторых комплексообразователей в ускорении выведения цинка-65 из организма.— Радиобиология, 1964, т. 4, № 6, с. 926—927.

87. Ильин Л. А., Архангельская Г. В., Норец Т. А. и др. Изыскание препаратов, способствующих выведению некоторых радиоактивных изотопов из организма.— В кн.: Патогенез, экспериментальная профилактика и терапия лучевых поражений. М.: Медицина, 1964, с. 275—281.

88. Ильин Л. А., Архангельская Г. В., Норец Т. А., Щербань Э. И. Влияние комплексообразователей на выведение из организма цинка-65.— Материалы 3-й научно-производств. конф. по радиационной гигиене. Л., 1963, с. 55.

89. Ильин Л. А., Борисов В. П., Кендыш М. М. и др. Результаты испытаний синтетических сорбентов (адсобара и полисурьмина) для ограничения резорбции радиостронция.— Сборник материалов I радиобио-

логической конференции социалистических стран. Шпиндлерув Млын — Бедржихов, ЧССР, 1974, с. 132.

90. Ильин Л. А., Борисов В. П., Скоморохова Т. Н., Селецкая Л. И. О закономерностях экстраполяции с животных на человека результатов лечебно-профилактического действия препаратов при поражении радиоактивными веществами.— В кн.: Отдаленные последствия и оценка риска воздействия радиации. М., 1978, с. 181—183.

91. Ильин Л. А., Иванников А. Т. Радиоактивные вещества и раны. Метаболизм и декорпорация. М.: Атомиздат, 1979. 255 с.

92. Ильин Л. А., Лукаш Н. И., Норец Т. А. Эффективность диэтилентриаминпентауксусной кислоты при внутреннем заражении церием-144 в абсолютно смертельной дозе.— Радиобиология, 1964, т. 4, № 3, с. 435—439.

93. Ильин Л. А., Норец Т. А., Архангельская Г. В., Щербань Э. И. Влияние комплексообразователей на величину тканевой дозы излучения в почках при введении радиоактивных веществ внутрь.— Мед. радиология, 1963, т. 8, № 12, с. 43—47.

94. Ильин Л. А., Норец Т. А., Швыдко Н. С., Иванов Е. В. Радиоактивные вещества и кожа (метаболизм и дезактивация). М.: Атомиздат, 1972. 302 с.

95. Ильин Л. А., Попов В. А., Заликин Г. А. и др. Обмен и ускорение выведения америция-241 из организма при ингаляции изотопа.— Радиобиология, 1975, т. 15, № 2, с. 252—255.

96. Кабачник М. И., Медведь Т. Я., Дятлова Н. М. и др. Влияние гетероатомов на комплексообразующие свойства фосфорилированных производных полиаминов.— Изв. АН СССР. Серия хим., 1967, № 7, с. 1501—1506.

97. Казаринова Н. Ф., Латош Н. И., Постовский И. Я. Исследование комплексонов производных аминокислот.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. фил. АН СССР, 1958, с. 39—52.

98. Кахн Х. А. Изучение эффективности и устойчивости лечебного действия $CaNa_2$ЭДТА при свинцовом отравлении.— Гигиена труда и проф. забол., 1963, № 3, с. 33—37.

99. Кач А. Ускорение выведения радиоактивного стронция из организма млекопитающих.— В кн.: Метаболизм стронция: Пер. с англ. М.: Атомиздат, 1971, с. 262—280.

100. Кач А. Первая медицинская помощь при инкорпорации радиоактивных изотопов.— В кн.: Первая медицинская помощь при радиационных авариях: Пер. с немец. М.: Медицина, 1975, с. 155—171.

101. Кач А. З., Борн Г. И., Семенов Д. И. Влияние цитрата натрия на поведение тория в организме.— В кн.: Теоретические вопросы минерального обмена. М.: Наука, 1966, с. 32—37.

102. Кач А. З., Семенов Д. И., Борн Г. И. Исследование зависимости поведения тория в организме от весовой дозы и способа введения.— Там же, с. 14—26.

103. Кач А. З., Семенов Д. И., Стрельцова В. Н., Борн Г. И. Изменение распределения тория в организме путем воздействия на ретикулоэндотелиальную систему.— Там же, с. 27—31.

104. Кириллов С. А., Виссонов Ю. В. Случай поражения радиоактивными изотопами цезия.— Мед. радиология, 1968, т. 13, № 12, с. 20—25.

105. Клотц И. Природа некоторых комплексов белков и ионов.— В кн.: Аминокислоты и белки: Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. лит., 1952, с. 189—219.

106. Кнайфл И., Шмид А. Новое комплексообразующее вещество в экспериментальной терапии внутреннего заражения.— Сборник материалов I радиобиологической конференции социалистических стран. Шпиндлеров Млын-Бедржихов, ЧССР, 1974, с. 148.

107. Коваленко П. Н., Гейдерович О. И. Определение pH начала растворения и произведения активностей гидроокиси иттрия.— Химия и хим. технол. 1962, т. 5, № 1, с. 58—61.

108. Коваль Ю. Ф. Ускорение выведения из организма радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1972. 200 с.

109. Коваль Ю. Ф., Кондрашев В. М. Ускорение выведения из организма бария-140.—Радиобиология, 1967, т. 7, № 3, с. 385—386.

110. Коваль Ю. Ф., Кондрашев В. М. Ускорение выведения из организма Y^{91}, La^{140}, Ce^{141}, Pr^{143}, Nd^{147}, Pm^{147}.— Мед. радиология, 1967, т. 12, № 3, с. 84—85.

111. Коваль Ю. Ф., Кондрашев В. М. Ускорение выведения из организма цезия-134.— Радиобиология, 1969, т. 9, № 1, с. 94—97.

112. Коттон Ф., Уилкинсон Дж. Современная неорганическая химия: Пер. с англ. М.: Мир, 1969, ч. I, 224 с.; ч. II, 494 с.; ч. III, 592 с.

113. Коутенский Я., Йонакова М., Эйбл В. К изучению метаболизма марганцевых комплексов аминополикарбоновых кислот.— Гигиена труда и профзабол. в Чехословакии. Реф. сб., 1967, т. 12, с. 46.

114. Кошурникова Н. А., Любчанский Э. Р. Влияние профилактического вдыхания пентацина на отдаленные последствия ингаляции Pu^{239}.— Мед. радиология, 1969, т. 14, № 8, с. 29—34.

115. Кривченкова Р. С. Изучение действия диэтилдитиокарбамината натрия при поражении полонием.— Мед. радиология, 1960, т. 5, № 11, с. 53—56.

116. Кривченкова Р. С. Влияние пентацина и тетоксацина на отложение в организме Pu^{238}.— Сборник рефератов по радиационной медицине. М.: Медгиз, 1963, т. 6, с. 126—127.

117. Кулев Л. П. О зависимости между комплексообразующей способностью и антимикробной активностью некоторых органических соединений.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958, с. 58—74.

118. Куликов Н. В., Молчанова И. В. Континентальная радиоэкология. М.: Наука, 1975. 184 с.

119. Купцова В. В., Микшевич Н. В., Егоров Ю. В., Семенов Д. И. Определение сравнительной устойчивости комплексов иттрия-91 с белками.— В сб.: Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1976, с. 3—7.

120. Левдик Т. И., Любчанский Э. Р., Пестерникова В. С. и др. Влияние отсроченной терапии кальций-ДТПА и цинк-ДТПА на отдаленные последствия поражения плутонием-239.— Тезисы Всесоюз. конф. «Отдаленные последствия и оценка риска воздействия радиации». М., 1978, с. 99—101.

121. Левдик Т. И., Осовец С. В. Роль фагоцитоза и влияние разных солей ДТПА на механизм самоочищения легких от ^{239}Pu.— Мед. радиология, 1980, т. 25, № 10, с. 44—48.

122. Левина Э. Н. Общая токсикология металлов. Л.; Медицина, 1972. 184 с.

123. Лекохмахер С. С. Поведение хелатных комплексов цинка, кальция и марганца в организме животных. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1974, с. 67—71.

124. Лекохмахер С. С. Поведение хелатных соединений металлов в животном организме: Дис. ... канд. биол. наук. Свердловск: Институт экологии растений и животных УНЦ АН СССР, 1975.

125. Лекохмахер С. С. Выяснение конкурентной роли цинка в распаде хелатных соединений металлов в животном организме.— В сб.: Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1976, с. 46—51.

126. Лекохмахер С. С., Семенов Д. И. Возможный метод отбора комплексонов для ускорения выведения радионуклидов из организма.— Сборник материалов I радиобиологической конференции социалистических стран. Шпиндлерув Млын-Бедржихов, ЧССР, 1974, с. 177.

127. Лекохмахер С. С., Сухачева Е. И. В какой форме выделяются с мочой инкорпорированные хелатные комплексы металлов?— В сб.: Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1974, с. 64—66.

128. Лекохмахер С. С., Сухачева Е. И. Поведение хелатных комплексов иттрия, церия, кадмия в организме животных.— Там же, с. 72—75.

129. Леонов В. А., Дубина Т. Л. Цинк в организме человека и животных. Минск: Наука и техника, 1971. 128 с.

130. Любашевский Н. М., Безель В. С., Попов Б. В., Белова М. Н. Роль эндокринного аппарата кальциевого обмена в выведении цинка комплексоном.— В сб.: Моделирование поведения и токсического действия радионуклидов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 16—22.

131. Любашевский Н. М., Окунева М. К. Исследование участия эндокринного аппарата кальциевого обмена в метаболизме инкорпорированного иттрия-91.— В сб.: Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1976, с. 125—144.

132. Любчанский Э. Р. Применение Na_3Ca-ДТПА (пентацина) для удаления Pu^{239} из организма крыс при ингаляционном поражении.— Мед. радиология, 1965, т. 10, № 1, с. 45—49.

133. Любчанский Э. Р. Применение Na_3Ca-ДТПА (пентацина) для выведения Pu^{239} из организма крыс при ингаляционном поражении.— В кн.: Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1966, с. 471—476.

134. Любчанский Э. Р., Кошурникова Н. А. Профилактическое применение аэрозолей ДТПА у крыс при хронической ингаляции Pu^{239}.— Мед. радиология, 1968, т. 13, № 10, с. 46—52.

135. Лярский П. П., Павловская Н. А., Макеева Л. Г. и др. Поведение тория и продуктов распада и связь его с биополимерами и минеральными веществами тканей при поступлении в организм в виде различных химических соединений.— Материалы 5-й научно-производ. конф. по радиационной гигиене. Л., 1967, с. 112—113.

136. Маленченко А. Ф., Мамаева Г. Г., Спесивцева В. Г., Френкель В. Х. Радиоизотопы в диагностике поражений почек у больных диабетом. Минск: Наука и техника, 1974. 136 с.

137. Малков А. М. Блокирование высокомолекулярных соединений железа с помощью фосфатов и других комплексообразователей.— Ж. орган. хим., 1947, т. 17, № 3, с. 436—442.

138. Мате Л., Фаркаш Д., Варга Л. и др. Усиление выведения из организма депонированного иттербия с помощью комплексонов.— Сборник материалов I радиобиологической конференции социалистических стран. Шпиндлерув Млын-Бедржихов, ЧССР, 1974, с. 198.

139. Мельникова В. Ф. Антидотная терапия мышьяковых интоксикаций (Обзор).— Фармакол. и токсикол., 1947, т. 10, № 6, с. 52—57.

140. Микшевич Н. В. Физико-химические особенности поведения микроколичеств иттрия в водных протеинсодержащих растворах: Дис. ... канд. хим. наук. Свердловск: Ин-т химии УНЦ АН СССР, 1978.

141. Микшевич Н. В., Егоров Ю. В., Семенов Д. И., Пузако В. Д. Состояние микроколичеств иттрия-91 в водных протеинсодержащих растворах. Растворы глобулина.—Радиохимия, 1975, т. 17, № 3, с. 458—460.

142. Микшевич Н. В., Купцова В. В., Семенов Д. И. и др. О состоянии микроколичеств иттрия-91 в водных альбуминсодержащих растворах.— Радиохимия, 1974, т. 16, № 4, с. 559—562.

143. Михайлович С. М. Комплесное лечение острой лучевой болезни, вызванной введением полония.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958, с. 133—141.

144. Москалев Ю. И. Влияние этилендиаминтетрауксусной, сульфосалициловой, ауринтрикарбоновой кислот и ряда других препаратов на распределение радиоактивных церия и иттрия.— Мед. радиология, 1958, т. 3, № 6, с. 35—40.

145. Москалев Ю. И. Влияние полифосфатов на распределение Ce^{144}.— Мед. радиология, 1959, т. 4, № 1, с. 65—72.

146. Москалев Ю. И. Распределение бария-140 в организме животного.—

В кн.: Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М.: Медгиз, 1961, с. 27—40.

147. Москалев Ю. И. Распределение лантана-140 в организме животного.— Там же, с. 40—53.

148. Москалев Ю. И. Актуальные вопросы распределения и кинетики выведения радиоактивных изотопов.— В кн.: Diagnosis and treatment of radioactive poisoning. Vienna: IAEA, 1963, p. 287—306.

149. Москалев Ю. И., Будко Л. Н. О влиянии комплексообразователей на выведение радиоактивных изотопов стронция, иттрия и церия.— Мед. радиология, 1958, т. 3, № 5, с. 50—58.

150. Москалев Ю. И., Булдаков Л. А. К механизму действия комплексообразователей. Влияние ЭДТА и ГМФ на кровяное давление и дыхание.— Сборник рефератов по радиационной медицине. М.: Медгиз, 1962, т. 5, с. 150—151.

151. Москалев Ю. И., Семенов Д. И., Булдаков Л. А. Материалы по применению Na_2ЭДТА после ингаляционного поступления церия и иттрия в организм.— Там же, с. 153—154.

152. Нгуен Ван Хэп. Влияние комплексона $CaNa_2$ЭДТА на выведение кобальта у больных с хронической свинцовой интоксикацией.— В кн.: Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. М.: Медгиз, 1962, с. 295—297.

153. Ньюмен У., Ньюмен М. Минеральный обмен кости: Пер. с англ. М.: Изд-во иностр. лит., 1961. 270 с.

154. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембраноактивные комплексоны. М.: Наука, 1974. 463 с.

155. Оконишникова И. Е. Димеркаптоянтарная кислота — антидот мышьяка и ртути.—В кн.: Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. М.: Медгиз, 1962, с. 205—207.

156. Оленшлегер Л. Первая медицинская помощь при ранениях, осложненных радиоактивным загрязнением.— В кн.: Первая медицинская помощь при радиационных авариях: Пер. с немец. М.: Медицина, 1975, с. 121—135.

157. Павловская Н. А., Макеева Л. Г., Орлянская Р. Л. Связывание тория с компонентами крови в зависимости от химической природы вводимого соединения.— Гигиена и санит., 1970, № 2, с. 49—52.

158. Пантелеева А. П. Взаимодействие радиоактивных и стабильных элементов щелочной и щелочноземельной групп с белками сыворотки крови: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Челябинск: Челябинский мед. ин-т, 1974.

159. Перов В. С., Трегубенко И. П., Семенов Д. И. и др. Ингаляционная затравка крыс неразделенным раствором осколков урана.—В кн.: Обмен радиоизотопов в животном организме. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1966, с. 41—49.

160. Петровнин М. Г. О механизме действия и некоторых условиях эффективного применения унитиола при поражении полонием.— В кн.: Полоний. М.: Медицина, 1964, с. 179—188.

161. Петрунь Н. М., Барченко Л. И. Химические вещества в тканях и жидкостях организма человека. Киев: Госмедиздат УССР, 1961. 155 с.

162. Петруньки н В. Е. Синтез и комплексообразующие свойства дитиолов.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958, с. 20—30.

163. Плотникова Л. А., Байсоголов Г. Д. Действие $Na_3CaДТПА$ (пентацина) на выведение Pu^{239} из организма человека.—Мед. радиология, 1964, т. 9, № 1, с. 49—52.

164. Подгорная И. В., Ивакин А. А., Клячина К. Н. Исследование комплексообразующих свойств 1,3-диаминопропанол-2-тетрауксусной кислоты.— Ж. орган. хим., 1966, т. 36, № 12, с. 2052—2054.

165. Подгорная И. В., Латош Н. И., Трегубенко И. П., Семенов Д. И. Влияние комплексонов (окси- и сульфозамещенных ЭДТА и иминодиуксусной кислоты) на поведение церия-144 в организме.— В сб.: Теоретические вопросы минерального обмена. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1970, с. 76—82.

166. Подгорная И. В., Постовский И. Я. Синтез и свойства диметилендиаминтетрауксусной кислоты и дикарбоксиэтилендиаминтетрауксусной кислоты.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958, с. 32—39.

167. Попов Б. А. Влияние пентацина на ускорение выведения америция-241 из организма крыс.— Рукопись деп. в ВИНИТИ 30.10.72, № 4887-72. Деп.

168. Попов Б. В., Безель В. С. Математическая модель действия комплексона.— В сб.: Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1974, с. 48—53.

169. Пршибил Р. Комплексоны в химическом анализе: Пер. с чешского. М.: Изд-во иностр. лит., 1960. 580 с.

170. Пучкова С. М. Роль белков сыворотки крови и тканей в траспортировке и фиксации некоторых радиоактивных элементов: Автореф. дис. .... канд. мед. наук. Челябинск: Челябинский мед. ин-т, 1969.

171. Разбитная Л. М., Балабуха В. С. Характеристика состояния радиоактивных изотопов Sr^{89}, Y^{91}, Ce^{144} в крови.— В кн.: Химическая защита организма от ионизирующих излучений. М.: Атомиздат, 1960, с. 117—125.

172. Разбитная Л. М., Балабуха В. С. Влияние комплексообразователей на характер связи радиоизотопов в крови.— Там же, с. 125—130.

173. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л. Распределение и прочность связи Ce^{144} в костной ткани.—Мед. радиология, 1960, т. 5, № 11, с. 46—49.

174. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л. Применение тиосульфата для ускорения выведения радиоактивного стронция из организма.— Сборник рефератов по радиационной медицине. М.: Медгиз, 1962, т. 5, с. 154—155.

175. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л. Влияние тетра- и гексауксусных кислот аминотриазина на отложение иттрия-91 у крыс.— Там же, с. 161.

176. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л. Влияние гипокальциемии и подкожного воспалительного очага на уровень радиоактивного стронция в скелете.— В кн.: Распределение, биологическое действие, ускорение выведения радиоактивных изотопов. М.: Медицина, 1964, с. 329—333.

177. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л. Влияние комплексообразующих агентов на величину отложения радиоактивного стронция в костях.— Там же, с. 334—337.

178. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л., Балабуха В. С. Характер и прочность связи Y^{91} в костной ткани.— В кн.: Химическая защита организма от ионизирующих излучений. М.: Атомиздат, 1960, с. 130—136.

179. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л., Балабуха В. С. Ускорение выведения радиоактивных изотопов иттрия и церия (Y^{91} и Ce^{144}) из организма крыс при помощи новых комплексонов.— Радиобиология, 1961, т. 1, № 4, с. 512—516.

180. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л., Балабуха В. С. Уменьшение отложения в организме Y^{91} и Ce^{144} при помощи некоторых комплексообразователей.— Биофизика, 1961, т. 6, № 5, с. 610—614.

181. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л., Балабуха В. С., Ушакова В. Ф. К вопросу рационального применения комплексонов для ускорения выведения радиоактивных изотопов (Ce^{144}).— Радиобиология, 1962, т. 2, № 5, с. 773—779.

182. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л., Смолин Д. Д. и др. Применение некоторых тетрациклинов для выведения радиоактивного стронция из организма.— В кн.: Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1966, с. 476—482.

183. Разумовский Н. О., Торчинская О. Л., Яшунский В. Г. Влияние некоторых комплексонов на уровень накопления радиоактивных изотопов циркония, ниобия и рутения в организме крыс.— Там же, с. 566—571.

184. Ресл Вл., Сыкора И. Детоксикация шестивалентного хрома при

помощи ЭДТА.— Гигиена труда и профзабол. в Чехословакии. Реф. сб., 1967, т. 6, с. 67.

185. Рогачева С. А. Всасывание церия-144 через кожу крыс и влияние Na_2-ЭДТА на всасывание.— В кн.: Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М.: Медгиз, 1961, с. 90—93.

186. Рогозина Э. М., Попов Д. П., Поникарова Т. М. Изучение комплексообразования церия с пролином методом ионного обмена.— Радиохимия, 1967, т. 9, № 1, с. 125—127.

187. Ройтруб Б. А. К изучению связывания с белками радиоактивного изотопа кобальта в различных его соединениях.— В кн.: Действие ионизирующего излучения на животный организм. Киев: Медгиз УССР, 1960, с. 405—407.

188. Рубановская А. А. Влияние циклогександиаминотетрауксусной кислоты (ЦДТУ) на выведение из организма радиоактивных стронция и кобальта.— В кн.: Материалы по токсикологии радиоактивных веществ. М.: Медгиз, 1960, вып. 2, с. 145—153.

189. Рубановская А. А. Влияние кальций-динатриевой соли диаминоциклогексантетрауксусной кислоты ($CaNa_2$ДЦТУ), кальций-динатриевой соли этилен диаминотетрауксусной кислоты ($CaNa_2$ЭДТА) и пектина на распределение и выведение из организма Fe^{59}.— Там же, 1962, вып. 3, с. 160—169.

190. Рубановская А. А. Поливинилпирролидон при поражении некоторыми радиоактивными изотопами.— Там же, с. 170—173.

191. Рушоник С. И., Швыдко Н. С., Попов Д. К., Ворожцова Л. Н. Распределение и экскреция плутония-239 из организма крыс под воздействием пентацина и макроколичеств железа с пентацином.— Радиобиология, 1978, т. 18, № 5, с. 719—723.

192. Рябова Э. З. Распределение радиоактивного цезия (Cs^{134}) по органам и тканям и выведение его из организма.— В кн.: Выведение из организма некоторых радиоактивных веществ. Киев: Госмедиздат, 1959, с. 151—184.

193. Сафронов Е. И. Лучевая болезнь от внутреннего облучения. Л.: Медицина, 1972. 136 с.

194. Семенов А. И., Москалев Ю. И. Влияние возраста и комплексонов на всасывание кюрия-244 из желудочно-кишечного тракта крыс.— Радиобиология, 1975, т. 15, № 5, с. 780—783.

195. Семенов Д. И. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. I. Механизм действия комплексонов.— Сборник работ лаборатории биофизики. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1957, вып. 9, с. 4—19.

196. Семенов Д. И. Влияние комплексонов на поведение излучателей в организме и механизм действия комплексонов.— Бюлл. МОИП, Урал. отд., 1958, вып. 1, с. 19—31.

197. Семенов Д. И. Применение комплексонов в биологии и медицине.— В кн.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. фил. АН СССР, 1958, с. 5—11.

198. Семенов Д. И. Влияние ЭДТА на обмен катионов в организме: Дис. ... канд. биол. наук. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958.

199. Семенов Д. И. Влияние комплексонов на минеральный обмен в организме: Труды Всесоюзной научно-техн. конф. по применению радиоактивных и стабильных изотопов и излучений в народном хозяйстве и науке (4—12 апр. 1957 г.). Мед. радиология. М.: Изд-во АН СССР, 1960, с. 385—391.

200. Семенов Д. И. Комплексоны и их значение в биохимии.— В кн.: Биокомплексы и их значение. М.: Колос, 1965, с. 16—29.

201. Семенов Д. И. Снижение резорбции излучателей из желудочно-кишечного тракта и применение комплексонов для удаления из организма резорбированной доли их.— В сб.: Обмен радиоизотопов в животном организме. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1966, с. 151—158.

202. Семенов Д. И., Балакин В. М., Литвинец Ю. И. и др. Выведение из организма радиоактивных стронция-85, иттрия-91 и церия-144 поликомплексонами — производными полиэтиленполиамина и полиэтиленимина.— В сб.: Органический синтез и биологическая активность. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 87—94.

203. Семенов Д. И., Москалев Ю. И., Булдаков Л. А. Поведение в организме цезия, стронция, иттрия, церия, циркония, ниобия и рутения при ингаляционном введении их крысам.—В сб.: Обмен радиоизотопов в животном организме. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1966, с. 49—87.

204. Семенов Д. И., Сухачева Е. И., Лекохмахер С. С. Дозовая зависимость кинетики обмена простой соли и хелата иттрия-91 в организме.— Сборник материалов 2-й радиобиологической конф. соц. стран. Варна, НРБ, 1978, с. 305.

205. Семенов Д. И., Сухачева Е. И., Любашевский Н. М. и др. Изучение роли альбумина в распределении иттрия-91 в организме.—В сб.: Моделирование поведения и токсического действия радионуклидов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 35—43.

206. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. II. Этилендиаминтетраацетат.— Сборник работ лаборатории биофизики. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1957, вып. 9, с. 20—56.

207. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Действие комплексонов на отложение в тканях и выделение из организма радиоиттрия, радиоцерия и плутония.— Биохимия, 1958, т. 23, № 1, с. 59—65.

208. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. О механизмах минерального обмена и роли биокомплексонов в животном организме.— В кн.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958, с. 75—88.

209. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Сравнение влияния различных комплексонов на поведение радиоизотопов в организме.— Там же, с. 89—96.

210. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. IV. Сравнение действия различных комплексонов.— Сборник работ лаборатории биофизики. II. Проблемы биофизики. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1960, вып. 12, с. 23—33.

211. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Закономерности ускорения выделения металлов из организма при позднем применении комплексонов.— Тез. докл. на 5-м Международном биохимическом конгрессе. М.: Изд-во АН СССР, 1961, т. 2, с. 445—446.

212. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Основы количественного метода определения содержания токсических металлов и радиоактивных изотопов в организме.— В кн.: Микроэлементы в сельском хозяйстве и медицине: Тез. докл. 4-го Всесоюзн. совещ. Киев: Наукова думка, 1962, с. 323.

213. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Мобилизация церия-144 и свинца-210 из тканей организма при позднем применении диэтилентриаминпентаацетата.— Биохимия, 1962, т. 27, № 2, с. 317—321.

214. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Доступность металла для комплексонов и интенсивность его выделения.— В кн.: Теоретические вопросы минерального обмена. М.: Наука, 1966, с. 64—73.

215. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Опыты по эффективности комплексонов при отравлении организма радиоактивными излучателями.— В сб.: Проблемы радиотоксикологии. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1967, с. 85—89.

216. Семенов Д. И., Трегубенко И. П. О доступности металлов животного организма для комплексонов.— Тезисы докл. Выездной сессии научного совета АН СССР, посвященной проблемам бионеорганической химии. Краснодар, 1976, с. 92.

217. Семенов Н. В. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. М.: Медицина, 1971. 152 с.

218. Сохранич А. Л., Любчанский Э. Р. Связь Pu^{239} с некоторыми компонентами костной ткани и влияние пентацина на эту связь.— Мед. радиология, 1978, т. 23, № 5, с. 63—64.

219. Сухачева Е. И. Влияние катионов цинка, марганца и железа на выделение ЭДТА через почки.— В сб.: Метаболизм радиоизотопов в животном организме. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1974, с. 57—63.

220. Сухачева Е. И., Лекохмахер С. С., Архипова Т. П. Уровень распада комплекса Y-ЭДТА в организме в зависимости от вводимой дозы.— Там же, с. 43—47.

221. Сухачева Е. И., Трегубенко И. П., Семенов Д. И. Влияние ЭДТА, ДДТА и ДТПА на поведение марганца-54 в организме.—В сб.: Теоретические вопросы минерального обмена. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1970, с. 62—64.

222. Сухачева Е. И., Трегубенко И. П., Семенов Д. И. Влияние весовой дозы носителя на поведение радиоактивных металлов в организме.— В кн.: Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1976, с. 82—98.

223. Тейсингер Я., Пржеровская И., Шедивец В. и др. Попытка биологического определения активного свинца в организме при экспериментальном отравлении.— Гигиена труда и проф. забол. в Чехословакии. Реф. сб., 1969, т. 14, с. 76.

224. Тейсингер Я., Србова Я. Диагностический метод мобилизации свинца в амбулаторной практике.—Там же, 1961, т. 6, с. 69.

225. Тимофеева-Ресовская Е. А. К вопросу о влиянии ЭДТА на коэффициенты накопления стронция, рутения, церия, кобальта, цинка, и цезия.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск, 1958, с. 159—163.

226. Тимофеева-Ресовская Е. А. Распределение радиоизотопов по основным компонентам пресноводных водоемов: Труды Ин-та биологии Урал. филиала АН СССР. Свердловск. 1963, вып. 30. 76 с.

227. Толстоухова Л. И., Оконишникова И. Е. Влияние химических веществ типа комплексонов на выведение кобальта, вольфрама и мышьяка в эксперименте.— Труды конф. по радиационной гигиене (6—9 апр. 1959). Л.: Ленинградск. ин-т радиационной гигиены, 1960, с. 164—168.

228. Торчинская О. Л., Разумовский Н. О. О возможности перорального применения комплексонов для удаления из организма редкоземельных элементов (церия-144).— В кн.: Распределение, биологическое действие, ускорение выведения радиоактивных изотопов. М.: Медицина, 1964, с. 348—355.

229. Торчинская О. Л., Разумовский Н. О., Миронова Е. А. Эффективность фосфиновых аналогов комплексонов для выведения Y^{91} и Ce^{144} из организма крыс.—В кн.: Распределение и биологическое действие радиоактивных изотопов. М.: Атомиздат, 1966, с. 488—494.

230. Торчинская О. Л., Разумовский Н. О., Яшунский В. Г. и др. Выведение радиоактивного церия из организма под влиянием триэтилентетрамингексауксусной и тетраэтиленпентамингептауксусной кислот.— Радиобиология, 1963, т. 3, № 2, с. 270—275.

231. Трегубенко И. П. Распределение плутония в организме и методы экспериментального воздействия на темп его выделения: Дис. ... канд. мед. наук. М.: Ин-т биофизики МЗ СССР, 1955.

232. Трегубенко И. П. Влияние этилендиаминтетраацетата на функции почек.— Докл. АН СССР, 1956, т. 110, № 5, с. 874—876.

233. Трегубенко И. П. О некоторых закономерностях в поведении радиоактивных элементов в животном организме.— Бюлл. Урал. отд. МОИП, 1958, вып. 1, с. 3—17.

234. Трегубенко И. П. Закономерности резорбции, распределения и выделения радиоактивных элементов из организма.— Труды Всесоюзн. научно-техн. конф. по применению радиоактивных и стабильных изотопов и излучений в народном хоз-ве и науке (4—12 апр. 1957 г.). Медицинская радиология. М.: Изд-во АН СССР, 1960, с. 337—344.

235. Трегубенко И. П. Закономерности поведения радиоактивных излучателей в организме.— Сборник работ лаборатории биофизики ин-та биологии Урал. филиала АН СССР. Свердловск, 1960, вып. 13, с. 49—56.

236. Трегубенко И. П. Поведение излучателей в организме и методы ускорения их выделения.— В сб.: Радиоактивные загрязнения биосферы и меры борьбы с ними. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1962, с. 69—75.

237. Трегубенко И. П. Опыты по влиянию некоторых веществ на поведение плутония в организме.—В сб.: Обмен радиоизотопов в животном организме. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1966, с. 143—146.

238. Трегубенко И. П., Кач А. З., Пани Г. Э. Влияние этилендиаминтетраацетата на поведение стронция и редкоземельных элементов в организме.—Там же, с. 131—142.

239. Трегубенко И. П., Лекохмахер С. С., Семенов Д. И. Устойчивость хелатных комплексов.— Тезисы докл. Выездной сессии научного совета АН СССР, посвященной проблемам бионеорганической химии. Краснодар, 1976, с. 93.

240. Трегубенко И. П., Меньшикова Г. А., Плишкин Ю. М., Семенов Д. И. О доступности депонированного в организме радиоцерия-144 для мобилизации комплексоном ДТПА.— Материалы 2-й радиобиологической конф. социалистических стран. Варна, НРБ, 1978, с. 345—346.

241. Трегубенко И. П., Меньшикова Г. А., Семенов Д. И. Определение содержания стронция-90 в организме по величине выведения комплексоном ДТПА дочернего иттрия-90.— В сб.: Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1976, с. 72—77.

242. Трегубенко И. П., Меньшикова Г. А., Семенов Д. И. Доступность церия-144 для ДТПА.— В сб.: Моделирование поведения и токсического действия радионуклидов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978, с. 90—96.

243. Трегубенко И. П., Подгорная И. В., Постовский И. Я., Семенов Д. И. Ускорение выделения иттрия, церия и свинца из организма при помощи урамилдиацетата, 1, 2-диаминциклогексантетраацетата и полиэтиленполиаминополиацетата.— Радиобиология, 1962, т. 2, № 2, с. 200—207.

244. Трегубенко И. П., Семенов Д. И. Влияние комплексонов (производных аминокислот, этилендиаминтетрауксусной кислоты и тиомочевины) на поведение стронция, иттрия и церия в организме.— В сб.: Комплексоны (синтез, свойства, применение в биологии и медицине). Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1958, с. 96—102.

245. Трегубенко И. П., Семенов Д. И. Влияние комплексонов на поведение металлов и излучателей в организме. III. Фосфаты.— В сб.: Проблемы биофизики. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1960, с. 5—22.

246. Трегубенко И. П., Семенов Д. И. О закономерности выделения комплексонами токсических металлов из организма.— В сб.: Микроэлементы в сельском хозяйстве и медицине [Тезисы докл. 4-го Всесоюз. совещ.]. Киев: Наукова думка, 1962, с. 338.

247. Трегубенко И. П., Семенов Д. И. О логарифмической зависимости величины выделения металлов с мочой под воздействием позднего применения комплексонов.— Тезисы докл. 1-го Всесоюзн. съезда биохимиков. Л.: Изд-во АН СССР, 1964, вып. 3, с. 245.

248. Трегубенко И. П., Семенов Д. И. Влияние фактора времени и фактора повторности инъекций на эффективность комплексонов.— В кн.: Теоретические вопросы минерального обмена. М.: Наука, 1966, с. 74—83.

249. Трегубенко И. П., Семенов Д. И. Комбинированное воздействие комплексообразующих веществ и диуретиков на поведение излучателей в организме.— В сб.: Обмен радиоизотопов в животном организме. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1966, с. 147—149.

250. Трегубенко И. П., Семенов Д. И., Меньшикова Г. А., Белова М. Н. Попытка определения максимально возможной величины выделения иттрия-91 из организма комплексонами ЭДТА и ДТПА.— В сб.: Теоретические вопросы минерального обмена. Свердловск: Урал. филиал АН СССР, 1970, с. 95—104.

251. Трегубенко И. П., Семенов Д. И., Сухачева Е. И. и др. Доступность отложившегося в тканях организма иттрия-91 для ДТПА.— Там же, с. 87—95.

252. Трегубенко И. П., Семенов Д. И., Сухачева Е. И. и др. Доступность радиоцерия для выведения из организма диэтилентриаминпента-

уксусной кислотой. Соотношение между выводимым количеством и содержанием в организме.— Там же, с. 81—87.

253. Трегубенко И. П., Сухачева Е. И., Белова М. Н. и др. Влияние ЭДТА, ЦГТА и ДТПА на поведение кадмия-115 в организме.— Там же, с. 65—68.

254. Трегубенко И. П., Яшунский В. Г., Семенов Д. И. Ускорение выделения иттрия, церия и свинца из организма при помощи этилендиаминтетрауксусной, диэтилентриаминпентауксусной кислот и диаминодиэтилового эфира тетрауксусной кислоты.— Биохимия, 1961, т. 26, № 1, с. 177—187.

255. Уильямс Д. Металлы жизни: Пер. с англ. М.: Мир, 1975. 236 с.

256. Уэбб Л. Ингибиторы ферментов и метаболизма: Пер. с англ. М.: Мир, 1966. 862 с.

257. Филипова Я., Србова Я. Кальций-двунатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТАКАЛ-Спофа) в терапии отравления таллием и висмутом.— Гигиена труда и профзабол. в Чехословакии. Реф. сб., 1961, т. 5, с. 61.

258. Фрадкин Г. Е. К вопросу о механизмах процессов накопления в организме и выделения из него радиоактивных изотопов щелочноземельных, редкоземельных и тяжелых элементов.— Мед. радиология, 1957, т. 2, № 2, с. 13—18.

259. Фрадкин Г. Е., Ушакова В. Ф. Анализ эффективности комплексообразователей, ускоряющих выведение радиоактивных изотопов из организма.— В кн.: Химическая защита организма от ионизирующих излучений. М.: Атомиздат, 1960, с. 136—151.

260. Халтурин Г. В., Демина Г. А., Рудомино М. В., Дятлова Н. М. Влияние фосфорорганических комплексонов на ускорение выведения ^{239}Pu из организма крыс.— Радиобиология, 1981, т. 21, № 2, с. 302—305.

261. Хомутовский О. А. Распределение радиоактивного стронция (Sr^{89}) по органам и тканям и выведение его из организма.— В кн.: Выведение из организма некоторых радиоактивных веществ. Киев: Госмедиздат, 1959, с. 73—116.

262. Хомутовский О. А. Распределение радиоактивного кальция (Ca^{45}) по органам и тканям и выведение его из организма.— Там же, с. 117—150.

263. Царапкин Л. С., Юкова Г. С. Влияние ЭДТА на частоту хромосомных аберраций у облученных проростков гороха.— В сб.: Межвузовская конференция по экспериментальной генетике. Л.: Изд-во ЛГУ, 1961, с. 181.

264. Цевелева И. А. Содержание плутония в белковых фракциях трубчатых костей крыс.— Биохимия, 1960, т. 25, № 4, с. 636—639.

265. Чевари М. Изучение возможности декорпорации урана при остром урановом отравлении.— Материалы 1-й радиобиол. конф. социалистических стран. Шпиндлерув Млын-Бедржихов, ЧССР, 1974, с. 367.

266. Чевари С., Лихнер Д. Комплексообразование естественного урана в крови.— Мед. радиология, 1968, т. 13, № 8, с. 53—57.

267. Чевари С., Лихнер Д. Исследование взаимодействия урана с некоторыми биокомплексонами.— Мед. радиология, 1969, т. 14, № 7, с. 28—34.

268. Шварценбах Г. Комплексометрическое титрование.— В кн.: Комплексометрия. Теоретические основы и практическое применение: Пер. с немец. М.: Госхимиздат, 1958, 153 с.

269. Швыдко Н. С. Кинетика обмена Pu^{239} в печени.— Мед. радиология, 1974, т. 19, № 10, с. 71—72.

270. Швыдко Н. С., Иванова Н. П., Рушоник С. И. и др. Влияние железа на кинетику связывания плутония компонентами крови и отложения его в тканях организма крыс.— Радиобиология, 1978, т. 18, № 2, с. 230—235.

271. Швыдко Н. С., Ильин Л. А., Норец Т. А., Антонова В. А. Взаимодействие Mo^{99} с биокомпонентами кожи.— Мед. радиология, 1970, т. 15, № 2, с. 58—64.

272. Швыдко Н. С., Ильин Л. А., Норец Т. А., Антонова В. А. Связывание радиоактивных изотопов различными биохимическими компонентами кожи.— Мед. радиология, 1970, т. 15, № 6, с. 67—71.

273. Швыдко Н. С., Ильин Л. А., Норец Т. А., Антонова В. А. К вопросу о механизмах связывания Te^{132} отдельными биокомпонентами кожи.— Гигиена и санит., 1972, № 9, с. 42—45.

274. Швыдко Н. С., Попов Д. К., Ильин Л. А. Роль крови в транспорте некоторых осколочных радиоизотопов.— Мед. радиология, 1973, т. 18, № 3, с. 65—66.

275. Шифердеккер Х. Определение лучевой нагрузки на организм человека при инкорпорации радиоактивных изотопов.— В кн.: Первая медицинская помощь при радиоактивных авариях: Пер. с немец. М.: Медицина, 1975, с. 136—154.

276. Штрауб Ф. Б. Биохимия: Пер. с венгр. Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1963. 716 с.

277. Эйбл В., Йонакова М., Коутенский Я. и др. К вопросу о действии дибензилэтилендиаминовой соли Са-ЭДТА.— Гиг. труда и проф. забол. в Чехословакии. Реф. сб., 1967, т. 11, с. 52.

278. Эйбл В., Сикора И., Мертл Ф. Действие Са-ЭДТА и Са-ДТПА при отравлении кадмием.— Там же, с. 46.

279. Эйбл В., Сикора И., Мертл Ф. К прохождению цинка, кадмия, ртути и хелатов этих металлов через плацентарный барьер.— Там же, с. 47.

280. Эйбл В., Сикора И., Мертл Ф. К вопросу о влиянии хелатообразующих веществ на выделение и поведение ртути при остром отравлении ртутью.— Там же, с. 47.

281. Эйбл В., Сикора И, Мертл Ф. Влияние кальциевых комплексов некоторых аминополикарбоновых кислот на выделение и поведение ртути при отравлении ртутью.— Там же, 1971, т. 16, с. 61.

282. Яцимирский К. Б., Братушко Ю. И., Бударин Л. И. и др. Биологические аспекты координационной химии. Киев: Наукова думка, 1979. 267 с.

283. Яцимирский К. Б., Васильев В. П. Константы нестойкости комплексных соединений. М.: Изд-во АН СССР, 1959. 206 с.

284. Яшунский В. Г. Комплексоны и их применение.— Мед. пром-сть СССР, 1959, № 3, с. 28—35.

285. Яшунский В. Г., Щукина М. Н., Семенов Д. И., Трегубенко И. П. Диэтилентриаминпентауксусная кислота — эффективный антидот ряда радиоактивных изотопов.— Тезисы докл. научной конф. по вопросам профилактики и лечения лучевой болезни. Л., 1960, с. 38.

286. Ackermann H., Schwarzenbach G. Komplexone XXII. Die Kinetik der Komplexbildung: Der Austausch des Y^{-4} zwischen Cd^{+2} und Cu^{+2}.— Helv. chim. acta, 1952, v. 35, f. 2, p. 485—497.

287. Adam M., Deyl Z., Rosmus J. Interaction of collagen with metals in vivo.— Rozpravy Československé Akademie VĚD, Rada Matematických A Přirodnich VĚD, 1970, v. 80, N 9, 103 p. (Academia Praha).

288. Aebehardt A., Nizza P., Remy J., Boilleau G. Étude comparée du métabolisme du cérium-144 en fonction de son état physico-chimique chez le rat.— Int. j. radiat. biol., 1962, v. 5, N 3, p. 217—246.

289. Albahary C. Introduction to the general discussion.— In: Iron metabolism. Berlin, Göttingen, Heidelberg: J. Springer, 1964, p. 580—587.

290. Albahary C., Truhaut R., Boudène C. Imprégnation plombique; épreuve de plomburie provoquée par aérosol de versenate de calcium disodique. Possibilité d'une prophylaxie. A propos d'une enquête dans une entreprise d'accumulateurs.— Arch. mal. prof., 1958, v. 19, N 5, p. 485—487.

291. Albert A. Quantitative studies of the avidity of naturally occurring substances for trace metals. I. Amino acids having only two ionizing groups.— Biochem. j., 1950, v. 47, p. 531—538.

292. Albert A. Design of chelating agents for selected biological activity.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 137—147.

293. Albert A. The variety of effects of chelating agents on organisms.— Austral. j. sci., 1967, v. 30, N 1, p. 1—7.

294. Albert A., Gledhill W. S. The choice of a chelating agent for inactivating trace metals. 1. A survey of commercially available chelating agents.— Biochem. j., 1947, v. 41, N 4, p. 529—533.
295. Albert A., Magrath D. The choise of a chelating agent for inactivating trace metals. 2. Derivatives of oxine (8-hydroxyquinoline).— Biochem. j., 1947, v. 41, N 4, p. 534—545.
296. Altenstetter F., Bohne F., Catsch A. Dekorporation von Radionukliden (Einfluss der isotopischen Verdünnung auf die Effectivität von DTPA).— Strahlentherapie, 1966, Bd 131, H. 3, S. 361—370.
297. Anderegg G., Eplattenier F., Schwarzenbach G. Hydroxamatkomplexe III. Eisen (III)-Austausch zwischen Sideraminen und Komplexonen. Diskussion der Bildungskonstanten der Hydroxamatkomplexe.— Helv. chim. acta, 1963, v. 46, f. 4, p. 1409—1422.
298. Anderson J. J. B., Balk M. W., Crackel W. C. a. o. Effects of calcitonin on ^{85}Sr whole body retention in the dog.— Nature (New Biology), 1971, v. 232, N 29, p. 93—94.
299. Anderson H. F., Sheehan W. E., Mann J. R., Bistline R. W. Evaluation of accidental personnel exposure to plutonium-238: whole body counting and bioassay results.— Health Phys., 1970, v. 18, N 6, p. 631—639.
300. Anghileri L. J. Fate of intravenously injected iron compounds: ferric-fructose complex, iron-EDTA, ferric hydroxide and iron-albumin labeled with ^{59}Fe.— Biochem. pharm., 1967, v. 16, N 10, p. 2033—2036.
301. Aposhian H. V. Penicillamine and its analogues: metabolic properties and oral activities against the lethal effects of mercuric chloride.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 290—295.
302. Aronson A. L., Hammond P. B. Effect of two chelating agents on the distribution and excretion of lead.— J. pharm. exp. ther., 1964, v. 146, N 2, p. 241—251.
303. Aronson A. L., Hammond P. B., Straufuss A. C. Studies with calcium ethylenediaminetetraacetate in calves; toxicity and use in bovine lead poisoning.— Toxicol. appl. pharmacol., 1968, v. 12, p. 337—349.
304. Aronson A. L., Rogerson K. M. Effetc of calcium and chromium chelates of ethylenediaminetetraacetate on intestinal permeability and collagen metabolism in the rat.— Toxicol. appl. pharmacol., 1972, v. 21, N 4, p. 440—453.
305. Aub J. C., Fairhall L. T., Minot A. S., Reznikoff P. Lead poisoning.—Medicine, 1925, v. 4, p. 1—250.
306. Auth U. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. XIII. Mitteilung: Einfluss von Ca-DTPA auf die Zn-Konzentration der Organe.— Strahlentherapie, 1973, Bd 146, H. 4, S. 490—497.
307. Bair W. J., Tombropoulos E. G., Park J. F. Distribution and removal of transuranic elements and cerium deposited by the inhalation route.— In: Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning. Vienna: IAEA, 1963, p. 319—338.
308. Ballou J. E. Removal of deposited plutonium by triethylenetetraminehexaacetic acid.— Nature, 1962, v. 193, N 4822, p. 1303—1304.
309. Ballou J. E. Preliminary evaluation of several chelating agents for plutonium removal.— Health Phys., 1962, v. 8, N 6, p. 731—734.
310. Ballou J. E., Dagle G. E., McDonald K. E., Buschbom R. L. Influence of inhaled Ca-DTPA on the long-term effects of inhaled Pu nitrate.— Health Phys., 1977, v. 32, N 6, p. 479—487.
311. Ballou J. E., Hess J. O. Biliary plutonium excretion in the rat.— Health Phys., 1972, v. 22, N 4, p. 369—372.
312. Ballou J. E., Palotay J. L. Oral therapy for deposited plutonium.— Health Phys., 1966, v. 12, N 7, p. 895—899.
313. Ballou J. E., Price K. R., Gies R. A., Doctor P. G. The influence of DTPA on the biological availability of transuranics.— Health Phys., 1978, v. 34, N 5, p. 445—450.

314. Bannerman R. M., Callender S. T., Williams D. L. Effect of desferrioxamine and D. T. P. A. in iron overload.— Brit. med. j., 1962, N 12, p. 1573—1577.
315. Bates G. W., Billups C., Saltman P. The kinetics and mechanism of iron (III) exchange between chelates and transferrin. I. The complexes of citrate and nitrilotriacetic acid.— J. biol. chem., 1967, v. 242, N 12, p. 2810—2815.
316. Bates G. W., Billups C., Saltman P. The kinetics and mechanism of iron (III) exchange between chelates and transferrin. II. The presentation and removal with ethylenediaminetetraacetate.— J. biol. chem., 1967, v. 242, N 12, p. 2816—2821.
317. Bates T. H., Smith H. Influence of sodium salicylate on radioactive strontium retention in rat and mouse.— Nature, 1966, v. 209, N 5025, p. 824—825.
318. Batsch J., Geisler J., Szot Z. Removal of strontium-85 from rat by kryptofix-222.— Nukleonika, 1978, v. 23, N 3, p. 305—310.
319. Baudot Ph., Jacque M., Robin M. Effect of a diazapolyoxa—macrobicyclic complexing agent on the urinary elimination of lead in lead-poisoned rats.— Toxicol. appl. pharmacol., 1977, v. 41, N 1, p. 113—118.
320. Baxter D. W., Rosenthal M. W., Lindenbaum A. Decorporation of monomeric Plutonium from the dog by Glucan and/or DTPA.— Rad. res., 1973, v. 55, p. 144—152.
321. Baxter D. W., Sullivan M. F. Gastrointestinal absorption and retention of plutonium chelates.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 785—786.
322. Beach S. A., Dolphin G. W. Determination of plutonium body burdens from measurements of daily urine excretion.— In: Assessment of Radioactivity in Man, v. 2. Vienna: IAEA, 1964, p. 603—615.
323. Beach S. A., Dolphin G. W., Duncan K. P., Dunster H. J. A basis for routine sampling of workers exposed to plutonium-239.— Health Phys., 1966, v. 12, p. 1671—1682.
324. Belknap E. L. EDTA in the treatment of lead poisoning.— Industr. med. surgery, 1952, v. 21, N 6, p. 305—306.
325. Belknap E. L., Perry M. C. Treatment of inorganic lead poisoning with edathamil calcium—disodium.— Arch. industr. hyd. occup. med., 1954, v. 10, p. 530.
326. Beno M. The fetal utpake of cerium-144 — praseodimium-144 after injection of its chelates to pregnant rat.— Health Phys., 1973, v. 25, N 6, p. 575—580.
327. Bersin Th. Zur Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften eines neuen Calciumpräparates.— Schweiz. med. Wschr., 1953, Bd 83, H. 26, S. 608.
328. Bersin Th. Exchange adsorption in man.— In: Ion exchangers in organic and biochemistry. N. Y.: Interscience publishers, inc. 1957, p. 486—501.
329. Bersin Th. Prophylaxe und Therapie der larvierten Bleivergiftungen durch bleihaltige Kraftstoff — Abgase.— Zs. Aerosol-Forschg. Ther., 1958, Bd 7, H. 2, S. 176—182.
330. Bersin Th., Müller A., Schwarz H. Zur pharmakologischen Wirkung einiger anorganisch-organischer Komplexverbindungen.— Arch. biochem. biophys., 1957, v. 69, p. 507.
331. Bessman S. P., Rubin M., Leikin S. The treatment of lead encephalopathy — a method for the removal of lead during the acute stage.— Pediatries, 1954, v. 14, N 3, p. 201—208.
332. Bhattacharyya M. H., Lindenbaum A. Association of plutonium with isolated liver parenchymal cells following injection of monomeric plutonium into mice.— Rad. res., 1976, v. 66, N 3, p. 552—565.
333. Bhattacharyya M. H., Peterson D. P., Lindenbaum A. Action of DTPA on hepatic plutonium. II. DTPA-induced removal of monomeric plutonium from mouse liver parenchymal cells.— Rad. res., 1978, v. 76, N 1, p. 180—186.

334. Bickel H., Keberle H., Vischer E. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. 43 Mitteilung. Zur Kenntnis von Desferrioxamin B.— Helv. chim. acta, 1963, v. 46, N 4, p. 1385—1389.

335. Bioassay of nitrilotriacetic acid (NTA) and nitrilotriacetic acid, trisodium salt, monohydrate ($Na_3NTA \cdot H_2O$) for possible cancerogenicity. DHEW Publication No (NIH)77-806.

336. Bioassay of trisodium ethylenediaminetetraacetate trihydrate for possible cancerogenicity. DHEW Publication No (NIH)77-811.

337. Blank M. L., Cress E. A., Byrd B. L., Washburn Lee C., Snyder Fred. Liposomal encapsulated Zn-DTPA for removing intracellular ^{169}Yb.— Health Phys., 1980, v. 39, N 6, p. 913—920.

338. Boecker B. B., Muggenburg B. A., McClellan R. O. a. o. Removal of ^{144}Ce in fused clay particles from the beagle dog lung by bronchopulmonary lavage.— Health Phys., 1974, v. 26, N 6, p. 505—517.

339. Böhme P., Catsch A. Vergleichende Untersuchungen über die Dekorporationseffektivität von D — Penicillamin, Penicillosäure und Penillosäure.— Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 1967, Bd 17, H. 1, S. 19—22.

340. Bohne F. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. XII Mitteilung: Wirking auf die DNS-Synthese in Kryptenzellen des Rattendarms.— Strahlentherapie, 1972, Bd 143, H. 1, S. 106—112.

341. Bohne F., Harmuth-Hoene A.-E., Kürzinger K., Havliček F. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 5.Mitteilung: Der physiologische Verdünnungsraum des ÄDTA und DTPA.— Strahlentherapie, 1968, Bd 136, H. 5, S. 609—616.

342. Bohne F., Harmuth-Hoene A.-E., Weber K. M. Vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit von Chelatbildnern bei der experimentellen Eisenspeicherkrankheit der Ratte.— Arch. Pharmak. exp. Path., 1967, Bd 257, S. 409—419.

343. Bohne F., Lessmann J. Die Wirkung von Desferrioxamin B und 2-(β-Aminoäthoxy) cyclohexylamintetraacetat bei der experimentellen Eisenspeicherkrankheit der Ratte und bei der primären Hämochromatose des Menschen.— Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 1969, Bd 19, S. 944—947.

344. Bohne F., Nigrovič V., Harmuth-Hoene A.-E. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 2. Mitteilung: Einfluss von DTPA auf die enterale Resorption von Zink.— Strahlentherapie, 1967, Bd 134, H. 2, S. 293—295.

345. Bömer H. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. XI Mitteilung: Einfluss auf die pränatale Entwicklung bei der Ratte.— Strahlentherapie, 1971, Bd 142, H. 3, S. 349—352.

346. Bömer H. Modellversuch zur Frage der DTPA-Behandlung von radioaktiv kontaminierten Verletzungen.— Strahlentherapie, 1972, Bd 143, H. 6, S. 664—669.

347. Bonati F., Gelati M. Contributo allo studio del metabolismo dell'acido etilendiaminotetracetico nell'uomo.— Ateneo parmense, 1957, v. 28, f. 5, p. 692.

348. Boocock G., Popplewell D. S. Distribution of plutonium in serum proteins following intravenous injection into rats.— Nature, 1965, v. 208, N 5007, p. 282—283.

349. Boocock G., Popplewell D. S. In vitro distribution of americium in human blood serum proteins.— Nature, 1966, v. 210, N 5042, p. 1283—1284.

350. Botts J., Chashin A., Schmidt L. Computation of metal binding in bi-metal — bi-chelate systems.— Biochemistry, 1966, v. 5, N 4, p. 1360—1364.

351. Boyle A. J., Clarke N. E., Mosher R. E., McCann D. S. Chelation therapy in circulatory and sclerosing diseases.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 243—252.

352. Brick I. B., Rath C. E. Evaluation of trisodium calcium diethylene-triamine penta-acetate in hemochromatosis and transfusion hemosi-

derosis.— In: Iron metabolism. Berlin, Göttingen, Heidelberg: J. Springer, 1964, p. 568—579.

353. Brieger H. The use of chelating agents in occupational medicine.— In: Metal-Bilding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 200—204.

354. Brintzinger H., Munkelt S. Komplexverbindungen und Salze der Äthylendiamintetraessigsäure.— Zs. anorg. Chem., 1948, Bd 256, H. 1-3, S. 65—74.

355. Bröchner-Mortensen J., Giese J., Rossing N. Renal Inulin clearance versus total plasma clearance of ^{51}Cr-EDTA.— Scand. j. clin. lab. invest., 1969, v. 23, p. 301—305.

356. Brozinski M., Sengbusch R. v., Timmermann A. Nierensteinauflösung beim Menschen durch Komplexbildung.— Urol. int., 1960, v. 10, p. 307—325.

357. Bruce R. S. Some factors nifluencing the absorption, retention and elimination of ruthenium.— In: Diagnosis and Threatment of Radioactive Poisoning. Vienna: IAEA, 1963, p. 207—224.

358. Brückner R., Hess R., Keberle H. u. a. Tierexperimentelle pathologische Linsenveränderungen nach langdauernder Verabreichung hoher Dosen von Desferal.— Helv phisiol pharmacol. acta, 1967, v. 25, p. 62—77.

359. Bruenger F. W., Grube B., Atherton D. R., Stevens W. Binding of ^{241}Am by protein from skeletal tissue.— Rad. res., 1973, v. 55, N 3, p. 513.

360. Bruenger F. W., Grube B. J., Atherton D. R. a. o. Subcellular distribution of curium in beagle liver.— Rad. res., 1976, v. 66, N 3, p. 443—452.

361. Bruenger F. W., Stover B. J., Stevens W. ^{239}Pu(IV): its subcellular distribution and association with ferritin in the canine liver.— Health Phys., 1971, v. 21, N 5, p. 679—687.

362. Bruenger F. W., Stover B. J., Stevens W., Atherton D. R. Exchange of ^{239}Pu IV between transferrin and ferritin in vitro.— Health Phys., 1969, v. 16, N 3, p. 339—340.

363. Brugsch H. G. Fatal nephropathy during edathamil therapy in lead poisoning.— Arch. industr. health, 1959, v. 20, N 4, p. 285—292.

364. Brykalski D., Depczyk D. B. Влияние ЕДТА, ВАЕТА и ДТРА на задержку Pb^{210}.— Med. pracy, 1963, v. 14, N 6, p. 439—447.

365. Brykalski D., Wronowa B. Влияние ЕДТА при его введении внутрь на всасывание и выделение свинца, вводимого тем же путем.— Med. pracy, 1963, v. 14, N 4, p. 313—320.

366. Bulman R. A., Crawley F. E. H., Geden D. A. Mixed ligand chelation therapy.— Nature, 1979, v. 281, N 5730, p. 406.

367. Bulman R. A., Griffin R. J. Investigations into techniques for removing intracellular plutonium. II. Complexing agents bound to macromolecules.— Health Phys., 1981, v. 40, N 2, p. 228—231.

368. Bulman R. A., Griffin R. J., Russel A. T. An examination of some complexing agents for ability to remove intracellulary deposited plutonium.— Health Phys., 1979, v. 37, N 6, p. 729—734.

369. Calder S. E., Mays Ch. W., Taylor G. N., Brammer Th. Zn-DTPA safety in the mouse fetus.— Health Phys., 1979, v. 36, N 4.

370. Calder S. E., Taylor G. N., Lloyd R. D. a. o. Zn-DTPA administered by slow-release implant.— Health Phys., 1978, v. 35, N 6, p. 785—790.

371. Cardinale A., De Simone G. F. The use of sulphydryl containing drugs and chelating agents to reduce renale irradiation during ^{203}Hg chlormerodrin scintigraphy.— J. nucl. biol. med., 1968, v. 12, N 3.

372. Carpy S. Inhibition de l'anhydrase carbonique erythrocytaire bovine B par differents agents chelateurs à pH 7,4.— Biochim. biophys. acta, 1968, v. 151, p. 245—259.

373. Cartwright G. E., Hodges R. E., Gubler C. J. a. o.

Studies on copper metabolism XIII. Hepatolenticular degeneration.— J. clin. invest., 1954, v. 33, N 11, p. 1487.

374. Castellino N., Aloj S. Azione del $CaNa_2EDTA$ sulla cinetica della distribuzione ed escrezione dell'acetato di piombo (Pb^{210}) nel ratto.— Folia med., 1964, v. 47, f. 4, p. 381—403.

375. Catsch A. Über das Verhalten von Metallen im Organismus unter besonderer Berücksichtigung der Radionuclide.— Naturwiss., 1956, Bd 43, H. 11, S. 242—246.

376. Catsch A. Die Wirkung von Calcium- und Cer-diaminazyklohexantetraessigsäurem Natrium auf die Verteilung von Radiocer im Organismus der Ratte.— Naturwiss., 1956, Bd 43, H. 22, S. 520—521.

377. Catsch A. Der Einfluss von Kondensierten Phosphaten und Zitrat auf das Verhalten von Radiostrontium im Organismus der Ratte.— Naturwiss., 1957, Bd 44, H. 4, S. 94.

378. Catsch A. Über die Inkorporation radioaktiver Isotope und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit.— Therapeutische Umschau, 1957, Bd 14, H. 7, S. 197—203.

379. Catsch A. Die Wirking einiger Chelatbildner auf die akute Toxicität von Uranylnitrat.— Klin. Wschr., 1959, Bd 37, H. 12, S. 657—660.

380. Catsch A. Neuere Ergebnisse bei der Dekorporation von Radionukliden.— Hamburger Ärzteblatt, 1961, Bd 15, S. 4.

381. Catsch A. Die Dekorporation von Radionukliden.— Kerntechnik, 1961, Bd 3, H. 3, S. 97—102.

382. Catsch A. Die Dekorporation von Radionukliden (Untersuchungen an Radiocer und Diäthylentriaminpentaessigsäure).— Strahlentherapie, 1961, Bd 114, H. 4, S. 561—572.

383. Catsch A. Therapeutische Möglichkeiten bei Inkorporation von Radioisotopen.— In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Berlin: Springer-Verlag, 1961, S. 405—416.

384. Catsch A. Untersuchungen über die Dekorporation von Radiostrontium durch Chelatbildner.— Int. j. radiat. biol., 1961, v. 4, N 1, S. 75—83.

385. Catsch A. Radioactive metal mobilization. Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. 10, p. 206—219.

386. Catsch A. Dekorporation von Radionukliden durch veresterte Polyaminopolycarbonsäuren.— Int. j. appl. radiat. isotopes, 1961, v. 11, p. 131—138.

387. Catsch A. Der Einfluss von Chelatbildnern auf das Verhalten von Blei im Organismus.— Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 1962, Bd 12, S. 924—930.

388. Catsch A. Principles and trends in therapeutic removal of internally deposited radionuclides.— Health Phys., 1962, v. 8, N 6, p. 725—730.

389. Catsch A. Untersuchungen über die Dekorporation von Radiostrontium.— Atomkernenergie, 1962, Bd 7, H. 2, S. 65—70.

390. Catsch A. Dekorporierung radioaktiver Stoffe.— Strahlenschutz in Forschung und Praxis, 1962, v. 3, S. 183—192.

391. Catsch A. Toxicology: radioaktive metals.— Ann. Rev. Pharm., 1963, v. 3, p. 243—266.

392. Catsch A. Retention in the skeleton of radiostrontium as influenced by tetracycline.— Nature, 1963, v. 197, N 4864, p. 302.

393. Catsch A. Zur Toxikologie der Diäthylentriaminpentaessigsäure.— Arch. exp. Path. Pharm., 1964, Bd 246, S. 316—329.

394. Catsch A. Dekorporation von Metallionen durch Komplexbildner.— Essays in Coordination Chem., 1964, Exper. Suppl. IX, S. 210—221.

395. Catsch A. Radioactive metal mobilization in medicine.— Springfield-Illinois, USA: Ch. C. Thomas, 1964. 170 p.

396. Catsch A. Medikamente gegen Vergiftungen mit radioaktiven Substanzen.— Nukleonik, 1966, Bd 8, H. 1, S. 56—59.

397. Catsch A. Biologie der Radionuklide.— In: Handbuch der Medizinischer Radiologie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1966, S. 372—437.

398. Catsch A. Experimenteller Beitrag zur Frage der Bleidekorporation durch chelatbildner.— Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 1967, Bd 17, S. 493—495.
399. Catsch A. Dekorporierung radioaktiver und stabiler Metallionen. Therapeutischer Grundlagen. München: K. Thiemig, 1968, 176 p.
400. Catsch A. Probleme der Chelat-Therapie.— Naturwiss., 1968, Bd 55, H. 10, S. 473—477.
401. Catsch A. Chelating agents.— Fundam. Biochem. Pharmacol., 1970, p. 411—415.
402. Catsch A. Removal of transuranic elements by chelating agents. Facts, open questions and prospects.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 295—305.
403. Catsch A., Harmuth-Hoene A.-E. New developments in metal antidotal properties of chelating agents.— Biochem. pharm., 1975, v. 24, p. 1557—1562.
404. Catsch A., Harmuth-Hoene A.-E., Havliček F., Carpy S. Interaction between chelates and endogenous zinc.— In: Diagnosis and treatment of deposited Radionuclides. Richland, Wash. USA; Excerpta Med. Found., 1968, p. 413—418.
405. Catsch A., Immel-Teller H., Schindewolf-Jordan D. Die Verteilung von Radiocer in den Leberzellen und ihre Beeinflussung durch Diäthylentriaminpentaessigsäure.— Zs. Naturf., 1961, Bd 16b, H. 3, S. 181—185.
406. Catsch A., Kiefer H. Die Beeinflussung der Resorption von Radiocer aus einem intramuskulären Depot durch Diäthylentriaminpentaessigsäure.— Experientia, 1961, v. 17, f. 1, p. 22.
407. Catsch A., Lê D. Kh. Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftungen mit radioaktiven Spaltprodukten 1. Mitteilung: Der Einfluss von Chelatbildnern auf das Verhalten von Radiocer im Säugetierorganismus.— Strahlentherapie, 1957, Bd 104, H. 4, S. 494—506.
408. Catsch A., Lê D. Kh. Removal of internally deposited radiocerium by the use of chelating agents.— Nature, 1957, v. 180, N 4586, p. 609.
409. Catsch A., Lê D. Kh. Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftungen mit radioaktiven Spaltprodukten 3. Mitteilung: Die Beeinflussung der Ausscheidung von Radiocer durch spät einsetzende Verabreichung von Diäthylentriaminpentaessigsäure.— Strahlentherapie, 1958, Bd 107, H. 2, S. 298—308.
410. Catsch A., Lê D. Kh. Removal of Co^{60} and Zn^{65} from the mammalian body.— Experientia, 1965, v. 21, f. 12, p. 724.
411. Catsch A., Lê D. Kh. Das Verhalten von Radiozink-Chelaten in Säugetierorganismus.— Strahlentherapie, 1966, Bd 130, H. 4, S. 557—566.
412. Catsch A., Lê D. Kh., Chambault D. Evaluation of the efficacy of different metal chelates of DTPA in removing internally-deposited radionuclides.— Int. j. rad. biol., 1964, v. 8, N 1, p. 35—43.
413. Catsch A., Lê D. Kh., Melchinger H. Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftungen mit radioaktiven Spaltprodukten 2. Mitteilung: Die Wirkung von Diaminodiäthyläthertetraessigsäure und Diäthylentriaminpentaessigsäure auf die Verteilung von Radiocer.— Strahlentherapie, 1958, Bd 106, H. 4, S. 606—626.
414. Catsch A., Melchinger H. Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftungen mit radioaktiven Spaltprodukten 4. Mitteilung: Der Einfluss von Chelatbildnern auf das biologische Verhalten von Radioyttrium.— Strahlentherapie, 1958, Bd 107, H. 3, S. 437—443.
415. Catsch A., Melchinger H. Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftungen mit radioaktiven Spaltprodukten 6. Mitteilung: Die Beeinflussung des Verhaltens von Radiostrontium durch Erdalkalisalze — Strahlentherapie, 1959, Bd 109; H. 4, S. 561—572.
416. Catsch A., Schindewolf-Jordan D. Vergleichende Untersuchungen über die Dekorporationseffektivität einiger neuerer Chelatbildner.— Experientia, 1961, v. 17, p. 205.
417. Catsch A., Schindewolf-Jordan D. Removal of inter-

nally deposited radionuclides by triethylenetetraamine-hexaacetic acid.— Nature, 1961, v. 191, N 4789, p. 715.

418. Catsch A., Seidl D. Rare earths and ruthenium. Metabolism and removal from the mammalian body.— In: Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning. Vienna: IAEA, 1963, p. 191—205.

419. Catsch A., Tocchini-Valentini G. P. Der Einfluss einiger Polyaminopolycarbonsäuren auf die Verteilung von Thorium-234 in Organismus der Ratte.— Strahlentherapie, 1961, Bd 116. H. 3, S. 426—434.

420. Catsch A., Wedelstaedt E. von. Vergleichende Untersuchungen über die Toxizität der Ca- und Zn (II)-Chelate der Diäthylentriaminpentaessigsäure.— Experientia, 1965, v. 21, p. 210.

421. Chapman D. Electronegativity and stability of metal complexes.— Nature, 1954, v. 174, N 4436, p. 887.

422. Charley Ph., Rosenstein M., Shore E., Saltman P. The role of chelation and binding equilibria in iron metabolism.— Arch. bichem. biophys., 1960, v. 88, N 2, p. 222—226.

423. Charley Ph. J., Sarkar B., Stitt C. F., Saltman P. Chelation of iron by sugars.— Biochim. biophys. acta, 1963, v. 69, N 2, p. 313.

424. Chenoweth M. B. Chelation as a mechanism of pharmacological action.— Pharmacol. rews., 1956, v. 8, p. 57—87.

425. Chenoweth M. B. Known and suspected role of metal coordination in drug actions.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 125—129.

426. Chenoweth M. B. Clinical uses of metal-binding drugs.— Clin, pharm. ther., 1968, v. 9, N 3, p. 365—387.

427. Chiadot P., Lafuma J. Toxicité aiguë des chelatants thérapeutiques utilisables dans l'industrie nucléaire.— Rev. d'hygiène med. soc., 1962, v. 10, N 5, p. 391—401.

428. Child G. P., Leonard P. Inability of cobalt to produce polycythemia in rats treated with ethylenediamine tetracetic acid.— Fed. Proc., 1951, v. 10, p. 286.

429. Chu Ih., Secours V., Toft P. Villeneuve D. C. Effect of lead on tissue disposition of nitrilotriacetic acid (NTA) in rats.— Bull. environ. contam. toxicol., 1977, v. 18, N 4, p. 462—465.

430. Clark B. J., Tomich E. G. Pharmacological studies on lead E.D.T.A.— Brit. med. j., 1955, N 4943, p. 831—832.

431. Cleton F., Turnbull A., Finch C. A. Synthetic chelating agents in iron metabolism.— J. clin. invest., 1963, v. 42, N 3, p. 327—337.

432. Cohen N., Guilmette R. A., Wrenn M. E. Chelation of ^{241}Am from the liver and skeleton of the adult baboon.— Rad, res., 1974, v. 58, N 3, p. 439—447.

433. Cohen N., McWrenn D. E., Guilmette R. A., Sasso T. L. Enhancement of ^{241}Am excretion by intravenous administration of Na_3 (Ca-DTPA) in man and baboon.— In: Diagnosis and Treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 461—475.

434. Cohn S. H., Gong J. K., Fishler M. C. Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) treatment of internal radioactive contamination.— Nucleonics, 1953, v. 11, N 1, p. 56—61.

435. Cohn S. H., Gong J. K., Milne W. Z. Experimental treatment of poisoning from fission products.— Arch. industr. health, 1956, v. 14, N 6, p. 533—538.

436. Comar C. L., Georgi J. Assessment of chronic exposure to radiostrontium by urinary assay.— Nature, 1961, v. 191, N 8786, p. 390—391.

437. Comar C. L., Wasserman R. H., Twardock A. R., Lengemann F. W. Effect of various substances on secretion of radiostrontium into milk.— Health Phys., 1966, v. 12, N 12, p. 1661—1669.

438. Cotter L. H. Treatment of lead poisoning by chelation.— J. Amer. med. assoc., 1954, v. 155, N 10, p. 906—908.

439. Cusworth D. C., Dent C. E. Renal clearances of amino acids

in normal adults and in patients with aminoaciduria.— Biochem. j., 1960, v. 74, N 3, p. 550—561.
440. Dagirmanjian R., Maynard E. A., Hodge H. C. The effects of calcium disodium ethylenediamine tetraacetate on uranium poisoning in rats.— J. pharm. exptl. ther., 1956, v. 117, N 1, p. 20—28.
441. Dalhamn T., Friberg L. The effect of cadmium on blood pressure and respiration and the use of dimercaprol (BAL) as antidote.— Acta pharm. toxicol., 1954, v. 10, p. 199.
442. Datta S. P., Rabin B. R. The chelation of metal ions by dipeptides and related compounds.— Biochim. biophys. acta, 1956, v. 19, p. 572—574.
443. Dearnaley J. The interaction of yttrium with constituents of bone and other compounds.— Int. j. rad. biol., 1963, v. 6, N 1, p. 39—47.
444. Deckart H., Flentje H., Herzmann H. ^{51}Cr-DTPA in der Nierendiagnostik.— Nucl. Med., 1968, v. 7, N 3, p. 205—211.
445. Dobson E. L., Gofman J. W., Jones H. B. a.o. Studies with colloids containing radioisotopes of ytrrium, zirconium, columbium and lanthanum II. The controlled selective lacolization of radioisotopes of yttrium, zirconium and columbium in the bone marrow, liver and spleen.— J. lab. clin. med., 1949, v. 34, p. 305—312.
446. Dolphin G. W. Review of some problems and recent research work associated with the use of chelating agents for the removal of incorporated radionuclides from humans.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 403—416.
447. Doolan P. D., Schwarz S. L., Hayes J. R. a.o. An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetate and diethylenertiaminepentaacetate in the rat.— Tox. appl. pharm., 1967, v. 10, N 3, p. 481—500.
448. Drews G. A., Engel W. K. Reversal of the ATPase reaction in muscle fibres by EDTA.— Nature, 1966, v. 212, N 5070, p. 1551—1553.
449. Ducousso R., Béréziat G., Perrault G., Pasquier C. Influence de la charge pulmonaire en lanthane sur l'épuration précoce provoquée par un aérosol de DTPA.— Health Phys., 1971, v. 21, N 1, p. 21—29.
450. Dudley H. C. Influence of chelates on the metabolism of radioyttrium (Y-90).— J. lab. clin. med., 1955, v. 45, N 5, p. 792—799.
451. Dudley H. C., Greenberg J. Influence of chelates on the metabolism of radioyttrium (Y^{90}) II.— J. lab. clin. med., 1956, v. 47, N 6, p. 891—897.
452. Dudley H. C., Greenberg J. Influence of chelates on the metabolism of Radioyttrium (Y^{90}) III.— J. lab. clin. med., 1958, v. 52, N 4, p. 533—540.
453. Durbin P. W. Distribution of the transuranic elements in mammals.— Health Phys., 1962, v. 8, p. 665—671.
454. Durbin P. W., Horovitz M. W., Close E. R. Plutonium deposition kinetics in the rat.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 731—741.
455. Durbin P. W., Jones E. S., Raymond K. N., Weitl F. L. Specific sequestering agents for the actinides 4. Removal of ^{238}Pu (IV) from mice by sulfonated tetrameric catechoyl amides.— Rad. Res., 1980, v. 81, N 2, p. 179—187.
456. Dvořák P. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 8. Mitteilung: Ausscheidung von Natrium, Kalium, Magnesium und Zink.— Strahlentherapie, 1970, Bd 139, H. 5, S. 611—618.
457. Dvořák P., Ehrig U. Zur Frage der Gold. Dekorporierung durch Penicillamin.— Zs. ges. exp. Med., 1970, Bd 152, S. 352—355.
458. Dvořák P., Jeřábek V., Malátová I., Teisinger J. Vylučováni ^{212}Pb moči po aplikaci EDTA, DTPA u thorotrastových pacientů.— Prac. Lec., 1970, v. 22, N 3, p. 114.
459. Dyckerhoff H., Marx R., Ludwig B. Über den Wirkungsmechanismus und die Verwendbarkeit einiger blutgerinnungshemmender organischer Substanzen.— Zs. gez. exp. Med., 1942, Bd 110, S. 412.
460. Ebel H. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner

XIV. Mitteilung: Wirkung von DTPA auf die Hämatopoese.— Strahlentherapie, 1975, Bd 149, H. 4, S. 450—456.

461. Eichhorn G. L. The role of metal ions in enzyme systems.— In: Metal — Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 19—26.

462. Eichhorn G. L. Metal chelate compounds in biological systems.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 40—51.

463. Ekman L., Valmet E., Aberg B. Behaviour of yttrium-91 and some lanthanons towards serum proteins in paper electrophoresis, density gradient electrophoresis and gel filtration.— Int. j. appl. rad. isotopes, 1961, v. 12, N 1/2, p. 32—41.

464. Eybl V., Sýkora J. Die Schutzwirkung von chelatbildnern bei der akuten Kadmium-chloridvergiftung.— Acta biol. med. german., 1966, v. 16, p. 61—64.

465. Eybl V., Sýkora J., Mertl F. Vliv kalciových komplexů aminopolykarbonových kyselin na experimentálni akutni otravu kadmiem.— Pracov. Lék., 1963, v. 15, N 6, p. 234—238.

466. Eybl V., Sýkora J., Mertl F. Einfluss der Chelatbildner auf die Ausscheidung des Cadmiums bei Cadmiumvergiftung.— Arch. exp. Path. Pharm., 1965, Bd 252, S. 85—93.

467. Eybl V., Sýkora J., Mertl F. Wirkung von CaÄDTA und CaDTPA bei der Kadmiumvergiftung.— Acta biol. med. german., 1966, v. 17, p. 178—185.

468. Eybl V., Sýkora J., Mertl F. Взаимодействие хелирующих веществ и селенита натрия с цинком, кадмием и ртутью в опытах на мышах.— Plzeň. lék. sbornik, 1975, v. 42, p. 65—72.

469. Fahey J. L., Rath C. E., Princiotto J. V. a. o. Evaluation of trisodium calcium diethylene-triaminepentaacetate in iron storage disease.— J. lab. clin. med., 1961, v. 57, N 3, p. 436—449.

470. Fallab S., Schuster M., Erlenmeyer H. Zur biologischen Bedeutung von Fe^{3+} und Cu^{2+} als Komplexbildner.— Experientia, 1956, v. 12, f. 6, p. 207—208.

471. Fasiska B. C., Bohning D. E., Brodsky A., Horm J. Urinary excretion of ^{241}Am under DTPA therapy.— Health Phys., 1971, v. 21, N 4, p. 523—529.

472. Figueroa W. G. The enhancement of iron excretion in iron-storage diseases.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 146—153.

473. Fisher D. R., Dunavant B. G. Internal decontamination of radiocobalt.— Health Phys., 1978, v. 35, N 2, p. 279—285.

474. Flury F. Blei.— Handb. exper. Pharmacol., 1934, III/3.

475. Foreman H. The use of chelating agents for accelerating excretion of radioelements.— J. Amer. pharmaceut. assoc., 1953, v. 42, N 10, p. 629—632.

476. Foreman H. Chelating agents.— Industr. med. surgery, 1955, v. 24, N 7, p. 287—292.

477. Foreman H. The pharmacology of some useful chelating agents.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 82—94.

478. Foreman H. The application of chelating agents for hastening excretion of radioelements.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 160—168.

479. Foreman H. Use of chelating agents in treatment of metal poisoning (with special emphasis on lead).— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 191—196.

480. Foreman H., Finnegan C. Effect of ethylenediaminetetraacetic acid on deposition and excretion of certain rare earth elements.— J. biol. chem. 1957, v. 226, N 2, p. 745—749.

481. Foreman H., Finnegan C., Lushbaugh C. C. Nephrotoxic

hazard from uncontrolled edathamil calcium-disodium therapy.— J. Amer. med. assoc., 1956, v. 160, N 9, p. 1042—1046.

482. Foreman H., Fuqua Ph. A., Norwood W. D. Experimental administration of ethylenediamine-tetraacetic acid in plutonium poisoning.— Arch. industr. hyg. occup. med., 1954, v. 10, N 3, p. 226—231.

483. Foreman H., Hardy H. L., Shipman T. L., Belknap E. L. Use of calcium ethylenediaminetetraacetate in cases of lead introxication.— Arch. industr. hyg. occup. med., 1953, v. 7, N 2, p. 148—151.

484. Foreman H., Huff R. L., Oda J. M., Garcia J. Use of a chelating agent for accelerating excretion of radioiron.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1952, v. 79, N 3, p. 520—524.

485. Foreman H., Higrovic V. Nephrotoxicity of chelating agents.— In: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. Richland, Wash. USA: Excerpta Med. Found., 1968, p. 419—423.

486. Foreman H., Trujillo Th. T. The metabolism of C^{14}-labeled EDTA in human beings.— J. lab. clin. med., 1954, v. 43, p. 566.

487. Foreman H., Trujillo T. T., Johnson O., Finnegan G. CaEDTA and the excretion of plutonium.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1955, v. 89, N 3, p. 339—342.

488. Foreman H., Vier M., Magee M. The metabolism of C^{14}-labeled ethylenediaminetetraacetic acid in the rat.— J. biol. chem., 1953, v. 203, N 2, p. 1045—1053.

489. Forland M. Pullman Th. N., Lavender A. R., Aho I. The renal excretion of ethylenediaminetetraacetate in the dog.— J. pharm. exptl. ther., 1966, v. 153, N 1, p. 142—147.

490. Friberg L. Edathamil calcium-disodium in cadmium poisoning. A study of the excretion, distribution and toxicity of cadmium in animals.— Arch. industr. health, 1956, v. 13, N 1, p. 18—23.

491. Friberg L. Chronic cadmium poisoning.— Arch. industr. health, 1959, v. 20, N 5, p. 401—407.

492. Fried J. F., Graul E. H., Schubert J., Westfall W. M. Superior chelating agents for the treatment of plutonium poisoning.— Atompraxis, 1959, Bd 5, H. 1, S. 1—5.

493. Fried J. F., Lindenbaum A., Schubert J. Comparison of 3 chelating agents in treatment of experimental manganese poisoning.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1959, v. 100, N 3, p. 570—573.

494. Fried J. F., Schubert J. Effect of chelating agent administration on the removal of monomeric and polymeric thorium.— Rad. Res., 1961, v. 15, N 2, p. 227—235.

495. Fried J. F., Schubert J., Lindenbaum A. Action of edathamil (EDTA) analogs on experimental lead poisoning.— Arch. industr. health, 1959, v. 20, N 6, p. 473—476.

496. Gabard B. The influence of diethylenetriaminepentaacitate on the synthesis of DNA, RNA and proteins in the regenerating rat liver.— Biochem. pharm., 1974, v. 23, p. 901—909.

497. Gabard B. Sodium-2,3-dimercaptapropanesulfonate: pharmacokinetic data and therapy of mercury poisoning.— Arch. Pharmacol., 1978, v. 302, Suppl. N 4654, R. 17.

498. Gemenetzis E., Volf V. DTPA treatment schedules for decorporation of ^{239}Pu from simulated wounds.— Health Phys., 1977, v. 32, N 6, p. 489—492.

499. Gorini L. Le rôle du calcium dans l'activité et la stabilité de quelques protéinases bacteriennes.— Biochim. biophys. acta, 1950, v. 6, p. 237.

500. Gorini L. Rôle du calcium dans le système trypsine-sérum-albumine.— Biochim. biophys. acta, 1951, v. 7, p. 318.

501. Graca J. G., Davison F. C., Feavel J. Comparative toxicity of stable rare earth compounds II. Effect of citrate and edetate complexing on acute toxicity in mice and guinea pigs.— Arch. environ. health, 1962, v. 5, N 4, p. 437—444.

502. Greenberg J., Dudley H. C. Chelates as vehicles for the in

vivo introduction of radioisotopes.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 245—248.
503. Grigorescu St., Weber K. M. The effect of carrier and DTPA on the distribution of ^{147}Pm in the rat.— Atom-kernenergie, 1969, Bd. 14, Lfg. 2, S. 147—148.
504. Grimes J. H. Chelating agents in the removal of radioisotopes from humans.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 410—460.
505. Guhl L. Dekorporation von Radionukliden. Über die Eliminierung von inkorporiertem ^{144}Ce mittels Zn-DTPA bei normalen und gestörter Nierenfunktion.— Strahlentherapie, 1979, Bd 155, H. 3, S. 216—219.
506. Guilmette R. A., Moretti E. S., Lindenbaum A. Toward an optimal DTPA therapy for decorporation of actinides: Time-Dose relationship for plutonium in the dog, I.— Rad. Res., 1979, v. 78, N 3, p. 415—428.
507. Günther R. Der Einfluss von Chelatbildnern auf die Verteilung und Ausscheidung von Radioeisen bei der Ratte.— Arch. Pharmak. exp. Path., 1969, Bd 262, S. 405—418.
508. Gustafson P. F., Marinelli L. D., Hathawa E. A. A case of acidental puncture contaminated with Th^{227}. Studies on elimination and residual body activity.— Radiology, 1956, v. 68, N 3, p. 358—366.
509. Haddock E. P., Zapolski E. J., Rubin M., Princiotto J. V. Biliary excretion of chelated iron.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1965, v. 120, N 3, p. 663—668.
510. Hamilton J. G., Scott K. G. Effect of the calcium salt of Versene on metabolism of plutonium in the rat.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1953, v. 83, p. 301—305.
511. Hamm R. E. Complex ions of chromium. IV. The ethylenediaminetetraacetic acid complex with chromium (III).— J. Amer. chem. soc., 1953, v. 75, N 22, p. 5670—5672.
512. Hammond P. B., Aronson A. L. The mobilization and excretion of lead in cattle. A comparative study of various chelating agents.— Ann. N. Y. Acad. sci., 1960, v. 88, N 2, p. 498—511.
513. Hansman M., Periti P. F., Hülsen W., Catsch A. Das metabolische Verhalten von Radiocer in der Leberzellen.— Atompraxis, 1965, Bd 11, H. 3, S. 134—140.
514. Hardy H. L., Bishop R. C., Maloof C. C. Treatment of lead poisoning with sodium cirtrate.— Arch. industr. hyg. occup. med., 1951, v. 3, p. 267—278.
515. Hardy H. Use of calcium ethylenediaminetetraacetate in treating heavy-metal poisoning.— Arch. industr. hyg. occup. med., 1953, v. 7, p. 137.
516. Hardy H. L. Clinical experience with the use of calcium disodium ethylenediaminetetraacetate in the therapy of lead poisoning.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 199—202.
517. Hardy H. L., Elkins H. B., Ruotolo B. P. W. a. o. Use of monocalcium disodium ethylene diamine tetra-acetate in lead poisoning.— J. Amer. med. assoc., 1954, v. 154, p. 1171.
518. Harmuth-Hoene A.-E. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. I. Mitteilung: Vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidung von ÄDTA und DTPA im Urin der Ratte.— Strahlentherapie, 1967, Bd 134, H. 1, S. 110—122.
519. Harmuth-Hoene A.-E., Catsch A., Nigrovic V., Bohne F. Excretion of ^{65}Zn-DTPA in the rat.— Int. j. rad. biol., 1966, v. 10, N 5, p. 479—483.
520. Harmuth-Hoene A.-E., Vladar M., Ohrtmann R. Iron (III)-exchange between transferrin and chelates in vitro.— Chem.-biol. interactions, 1969/70, v. 1, p. 271—283.
521. Harrison J. D., David A. J. Experimental studies of the use of DTPA and other agents to limit the systemic burden on plutonium after wound contamination.— Rad. Res., 1979, v. 77, N 3, p. 534—546.
522. Hart H. E., Greenberg J., Lewin R. a. o. Metabolism of

lanthanum and yttrium chelates.— J. lab. clin. med., 1955, v. 46, N 2, p. 182—192.

523. Hart H., Laszlo D. Modification of the distribution and excretion of radioisotopes by chelating agents.— Science, 1953, v. 118, N 3053, p. 24—25.

524. Havliček F. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 3. Mitteilung. Einfluss von EDTA und DTPA auf die Ausscheidung von endogenem Zn.— Strahlentherapie, 1967, Bd 134, H. 2, S. 296—305.

525. Halvíček F., Bohne F., Zorn H. Metabolismus and Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 4. Mitteilung: Exkretion und metabolischer Abbau von ADTA und DTPA.— Strahlentherapie. 1968, Bd 136. H. 5, S. 604—608.

526. Healy J. W. Estimation of plutonium lung burden by urine analysis.— Amer. industr. hyg. assoc. Quart., 1957, v. 18, N 3, p. 261—266.

527. Heller H. J. Some aspects of chelation chemistry.— In: Diagnosis and treatment of radioactive poisoning. Vienna: IAEA, 1963, p. 347—373.

528. Heller H. J., Catsch A. Einige physikalisch-chemische Überlegungen zur Dekorporation radioaktiver Metalle durch Komplexbildner.— Strahlentherapie, 1959, Bd 109, H. 2-3, S. 464—482.

529. Heller J., Vostal J. Renal excretion of calcium-disodium ethylenediaminetetraacetic acid — a new tubular secretory mechanism? — Experientia, 1964, v. 20, f. 2, p. 99—101.

530. Holland J. F., Danielson E., Sahagian-Edwards A. Use of ethylene diamine tetra acetic acid in hypercalcemic patients.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1953, v. 84, N 2, p. 359.

531. Holm L. W. The use of calcium disodium salt of Versene in heavy metal poisoning of livestock.— Proc. Amer. vet. med. assoc., 1954, p. 33—35.

532. Holm L. W., Rhode E. A., Wheat J. D., Firch G. Treatment of acute lead poisoning in calves with calcium disodium ethylenediaminetetraacetate.— J. Amer. vet. med. assoc., 1953, v. 123, p. 528—533.

533. Hopping J. M., Ruliffson W. S. Effects of chelating agents on radioiron absorption and distribution in rats in vivo.— Amer. j. physiol., 1963, v. 205, N 5, p. 885—889.

534. Hosain F., Reba R. C., Wagner H. N., Jr. Ytterbium-169 diethylenetriaminepentaacetic acid complex.— Radiology, 1968, v. 91, N 6, p. 1199—1203.

535. Hursh J. The effect of BAL on the excretion and tissue distribution of Po in rats.— J. pharm. exp. ther., 1951, v. 103, N 4, p. 450.

536. Ilyin L. A., Ivannikov A. T., Bazhin A. G. Intake of Po-210 into the body through the damaged skin and efficiency of some methods in preventing its absorption.— Health Phys., 1977, v. 32, N 2, p. 107—111.

537. Intorre B. J., Martell A. E. Aqueous zirconium complexes. II. Mixed chelates.— J. Amer. chem. soc., 1961, v. 83, N 17, p. 3618—3623.

538. Irving H. M., Williams R. J. P. Some factors controlling the selectivity of organic reagents.— The Analyst, 1952, v. 77, N 921, p. 813—829.

539. Israeli Y. J. Constants of formation of mixed complexes containing glycine and ethylenediaminetetraacetate.— Bull. Soc. chim. France, 1963, v. 8—9, p. 1979. Цит. по Chem. abstr., 1964, v. 60, p. 180e.

540. Ito Y., Tsurufuji S., Ishibashi S. a. o. Detoxication and excretion of radioactive strontium. III. Effect of tricarballylic and lactic acids.— Chem. pharm. bull. (Tokyo), 1958, v. 6, p. 34—36. Цит. по Chem. abstr., 1959, v. 53, p. 4552 e.

541. Ito Y., Tsurufuji S., Shikita M., Ishibashi S. Detoxication and excretion of radioactive strontium. IV. Effect of sodium calcium citrate and the mode of action of citrate.— Chem. pharm. bull. (Tokyo), 1958, v. 6, p. 287—290. Цит. по Chem. abstr., 1959, v. 53, p. 4552 g.

542. Ivemark B., Seldinger S. I. Renal damage in rats from the lead salt of EDTA and from Umbradil.— Acta radiol., 1957, v. 48, N 5, p. 366—375.

543. Jacobi H., Pfleger K., Rummel W. Komplexbildner und ak-

tiver Eisentransport durch die Darmwand.— Exp. Pathol. Pharmakol., 1956, Bd 229, S. 198—206.

544. James A. C., Taylor D. M. DTPA therapy for chelation of ^{239}Pu in bone: the influence of bone remodelling.— Health Phys., 1971, v. 21, N 1, p. 31—39.

545. Jammers W., Catsch A. Isotopischer Austausch von Zink zwischen Proteinen und Polyamino-polycarbonylsäuren.— Naturwiss., 1967, Bd 54, H. 22, S. 588.

546. Jech J. J., Andersen B. V., Heid K. R. Interpretation of human urinary excretion of plutonium for cases treated with DTPA.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 787—792.

547. Johnson L. A., Seven M. J. Observations on the in vivo stability of metal chelates.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 225—229.

548. Johnson L. J., Watters R. L., Lagerquist C. R., Hammond S. E. Relative distribution of plutonium and americium following experimental PuO_2 implants.— Health Phys., 1970, v. 19, N 6, p. 743—749.

549. Jolly L., Jr., Mc Clearen H. A., Poda G. A., Walke W. P. Treatment and evaluation of a plutonium-238 nitrate contaminated puncture wound. A two-year case history.— Health Phys., 1972, v. 23, N 3, p. 333—341.

550. Jones C. W., Lloyd R. D., Mays Ch. W. Salicylic acid failed to increase the efficacy of Ca-DTPA in the decorporation of plutonium and americium.— Rad. res., 1980, v. 84, N 1, p. 149—151.

551. Jugo S. The efficiency of chelating agents in eliminating ^{203}Hg from the bodies of young and adult rats.— Health Phys., 1980, v. 38, N 4, p. 682—683.

552. Jugo S., Maljkovic T., Kostial K. The effect of chelating agents on lead excretion in rats in relation to age.— Environ, res., 1975, v. 10, N 2, p. 271—279.

553. Karpinski F. E., Jr., Rieders F., Girsh L. S. Calcium disodium versenate in the therapy of lead encephalopathy.— J. pediat., 1953, v. 42, N 6, p. 687—699.

554. Katz J., Weeks M. H., Oakley W. D. Relative effectiveness of various agents for preventing the internal deposition of plutonium in the rat.— Rad. Res., 1955, v. 2, p. 166.

555. Kawin B. Metabolism of Radioyttrium.— Arch. biochem. biophys., 1953, v. 45, p. 230—231.

556. Kawin B. Effects of cortisone acetate upon the distribution and excretion of radioyttrium.— Nature, 1957, v. 179, N 4565, p. 871—872.

557. Kawin B. Effects of cortisone and ethylenediaminetetraacetic acid on the deposition of promethium-147.— Experientia, 1958, v. 14, p. 373.

558. Keberle H. The biochemistry of desferrioxamine and its relation to iron metabolism.— Ann. N. Y. acad. aci., 1964, v. 119, N 2, p. 758—768.

559. Kehoe R. A. Value of calcium disodium ethylenediaminetetraacetate and British anti-lewisite in therapy of lead poisoning.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 196—199.

560. Kety S. S. The lead citrate complex ion and its role in the physiology and therapy of lead poisoning.— J. biol. chem., 1942, v. 142, N 1, p. 181—192.

561. Kety S. S., Letonoff E. V. Treatment of lead poisoning with sodium citrate.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1941, v. 46, N 3, p. 476—477.

562. Kety S. S., Letonoff T. V. The treatment of lead poisoning by sodium citrate.— Amer. j. med. sci., 1943, v. 205, N 3, p. 406—414.

563. Kissin B., Locks M. O. Urinary citrates in calcium urolithiasis.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1941, v. 46, N 2, p. 216.

564. Kissin B., Natelson S. Chelating agents and urinary calculi.— Science, 1950, v. 112, N 2909, p. 367.

565. Korman S. Iron metabolism in man.— Ann. N. Y. acad. sci., 1960, v. 88, N 2, p. 460—473.

566. Kostial K., Maljković T., Paulić N., Weber O. A. The effect of THPC, a new cyclic analogue of BAETA on radiostrontium removal in rats.— Health Phys., 1979, v. 37, N 1, p. 181.

567. Kostial K., Vojvodić S., Maljković T. Djelovanje nekih komplexsona na metabolisam radioktivnog stroncija.— Arh. hig. rada, 1967, v. 18, N 2, p. 111—123.

568. Kriegel H., Melchinger H. Untersuchungen über die Ausscheidungsintensivierung von inkorporiertem radiostrontium.— Atompraxis, 1959, Bd 5, S. 425—430.

569. Kroll H., Korman S., Siegel E. a. o. Excretion of yttrium and lanthanum chelates of cyclohexane 1,2-trans diamine tetraacetic acid and diethylenetriamine pentaacetic acid in fan.— Nature, 1957, v. 180, N 4592, p. 919—920.

570. Kuhn A. Dekorporation von Radio-Mangan durch Isotopen-Austausch.— Naturwiss., 1968, Bd 55, H. 1, S. 38—39.

571. Kuhn A. Dekorporation von Radionukliden (Untersuchungen an Radiomangan).— Strahlentherapie, 1969, Bd 137, H. 1, S. 101—109.

572. Lafuma J., Nenot J.-C., Morin M. Méthode nouvelle d'étude de l'efficacité des chélateurs de la série des acides polyamines pour la decontamination interne.— Rapp. CEA-R-3519, 1968, p. 1—16.

573. Lafuma J., Nenot J.-C., Morin M. Problems of using urinary excretion data for evaluating body burden.— In: Assessment radioactive contamination in man. Vienna: IAEA, 1972, p. 235—244.

574. Lagerquist C. R., Allen I. B., Holman K. L. Plutonium excretion following contaminated acid burns prompt DTPA treatment.— Health Phys. 1967, v. 13 N 1, p. 1—4.

575. Langham W. H. Physiological properties of plutonium and assessment of body burden in man.— In: Assessment of Radioactivity in Man. Vol. 2. Vienna: IAEA, 1964, p. 565—580.

576. Larsen B. A., Bidwell R. G. S., Hawkins W. W. The effect of ingestion of disodium ethylenediaminetetraacetate on the absorption and metabolism of radioactive iron by the rat.— Can. j. biochem. physiol., 1960, v. 38, p. 51. Цит по Chem. Abstr., 1960, v. 45, 4923 h.

577. Laszlo D., Spencer H., Samachson J., Kroll H. Radiostrontium metabolism and decontamination in man; chelation in biology and medicine.— In: Progress in Nuclear Energy. Ser. 7, v. 2. Medical Sciences, 1950, p. 151—168.

578. Lê D. Kh. Distribution of cobalt-60 in the rat as influenced by chelating agents.— Nature, 1964, v. 204, N 4959, p. 696—697.

579. Lê D. Kh. Neue Möglichkeiten der Chelat-Therapie der Hämosiderose.— Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 1965, Bd 15, S. 387—388.

580. Leckie W. J. H., Tompsett S. L. The diagnostic and therapeutic use of edathamil calcium disodium (EDTA) in excessive inorganic lead absorption.— Quart. j. med., 1958, v. 27, N 105, p. 65—82.

581. Letonoff T. V., Kety S. S. The effect of sodium citrate administration on excretion of lead in urine and feces.— J. pharm. exp. ther., 1943, v. 77, p. 151—153.

582. Liegeois F., Derivaux J., Depelchin A. L'intoxication saturnine chez les animaux.— Ann. med. vétérinaire, 1961, v. 105, N 2, p. 57—81.

583. Lincoln T. A. The use of DTPA and induced sputum as diagnostic techniques after internal contamination.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 203—208.

594. Lindenbaum A., Rosenthal M. W., Baxter D. W. Effect of DTPA and glucan on decorporation of monomeric plutonium in the beagle dog.— Rad. Res., 1973, v. 55, N 3, p. 516.

585. Lindenbaum A., Russel J. J. Effect of early and delayed DTPA therapy on retention of plutonium citrate in mouse and dog testis.— Health Phys., 1978, v. 35, p. 913.

586. Lindenbaum A., Schubert J. Sustained action of injected chelating agents.— Nature, 1960, v. 187, N 4737, p. 575—576.

587. Lindenbaum A., Schubert J., Fried J. F. Rhodizonsäure (I) und Tetraoxychinon (II) zur Entfernung radioaktiven Strontiums aus dem Körper.— Angew. Chem., 1958, Bd 70, H. 15, S. 481.

588. Lindskog S., Malmström B. G. Metal binding and catalytic activity in bovine carbonic anhydrase.— J. biol. chem., 1962, v. 237, N 4, p. 1129—1137.

589. Lloyd R. D., Boseman J. J., Taylor G. N. a. o. Decorporation from beagles of a mixture of monomeric and particulate plutonium using Ca-DTPA and Zn-DTPA: dependence upon frequency of administration.— Health Phys., 1978, v. 35, N 2, p. 217—227.

590. Lloyd R. D., Jones C. W., Mays C. W. a. o. Failure to detect synergism of salicylic acid and DTPA in decorporation.— Health Phys., 1979, v. 37, N 6, p. 821—822.

591. Lloyd R. D., Jones C. W., Taylor G. N. a. o. Pu and Am decorporation in beagles: effect of magnitude of initial Ca-DTPA injection upon chelation efficacy.— Rad. res., 1979, v. 79, N 3, p. 630—634.

592. Lloyd R. D., McFarland S. S., Taylor G. N. a. o. Decorporation of ^{241}Am in beagles by DTPA.— Rad. Res., 1975, v. 62, N 1, p. 97—106.

593. Lloyd R. D., Taylor G. N., Mays Ch. W. a. o. Dependency of chelation efficacy upon time after first DTPA injection.— Rad. Res., 1979, v. 78, N 3, p. 448—454.

594. Lloyd R. D., Taylor G. N., Mays Ch. W. a. o. DTPA therapy of ^{241}Am from a simulated wound site.— Health Phys., 1975, v. 29, N 5, p. 808—811.

595. Lohbreier J. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner 15. Mitteilung: Wirkung von Ca-DTPA und Zn-DTPA auf die Blutgerinnung.— Strahlentherapie, 1977, Bd 153, H. 10, S. 704—710.

596. Lushbaugh C. C., Wachburn L. C. FDA IND approval for Zn-DTPA, new clinical agent for decorporation therapy of actinides.— Health Phys., 1979, v. 36, N 3, p. 472.

597. MacGregor J., Nordin B. E. C., Robertson W. G. Solubility of renal stones.— Nature, 1965, v. 207, N 4999, p. 861.

598. MacPherson A., Hemingway R. G. The effect of Intravenous injection of chelating agents on urinary copper excretion by sheep.— Brit. veterinary j., 1967, v. 123, p. 410.

599. Magos L., Stoytchev T. Combined effect of sodium maleate and some thiol compounds on mercury excretion and redistribution in rats.— Brit. j. pharm., 1969, v. 35, N 1, p. 121—126.

600. Malmström B. G., Neilands J. B. Metalloproteins.— Ann. rev. biochem., 1964, v. 33, p. 331—354.

601. Maly R. Die Wirkung eines Komplexbildners und von Metallionen auf die Ausprägung des snaky- und Monstra-Charakters bei Paramaecium Aurelia.— Zs. Vererbungslehre, 1960, Bd 91, S. 333—337.

602. Markley J. F. Removal of polymeric plutonium from mice by combined therapy with the calcium chelate and penta-ethyl ester of DTPA.— Int. j. rad. biol., 1963, v. 7, N 4, p. 405—407.

603. Markley J. F., Rosenthal M. W., Lindenbaum A. Distribution and removal of monomeric and polymeric plutonium ni rats and mice.— Int. j. rad. biol., 1964, v. 8, N 3, p. 271—278.

604. Martell A. E. The relationship of chemical structure to metal-binding action.— In: Metal-binding in medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 1—18.

605. Martell A. E., Calvin M. Chemistry of the metal chelate compounds.— Englewood Cliffs, N. Y.: Prentice — Hall, Inc., 1956. 613 p.

606. Martell A. E., Smith R. M. Critical stability constants. V. 1: Amino acids. New York, London: Plenum Press, 1974. 469 p.

607. Mateos J. M. P. Value of chemical determination of iron in the urine in the diagnosis of hemochromatosis.— Rev. clin. espan., 1959, v. 73, p. 325—328. Цит. по Chem. abstr., 1960, v. 54, p. 1702e.

608. May P. M., Williams D. R. Synergistic chelation therapy or

mixed ligand complexes for plutonium and cadmium poisoning? — Nature, 1979, v. 278, N 5704, p. 581.

609. Maynard L. S., Fink S. The influence of chelation on radiomanganese excretion in man and mouse.— J. clin. invest., 1956, v. 35, p. 831.

610. Mazzuoli G., Samachson J., Laszlo D. Interrelationship between serum calcium levels: calcium-45 and strontium-85 metabolism in man.— J. lab. clin. med., 1958, v. 52, N 4, p. 522—532.

611. McClanahan B. J., Kornberg H. A. Treatment of plutonium-contaminated wounds with diethylenetriaminepentaacetic acid in rats.— In: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. Richland Wash. USA: Excerpta Med. Found., 1968, p. 395—402.

612. McDonald K. E., Dilley J. V., Sonders C. L., Mahaffey J. A. The influence of DTPA on the metabolism of inhaled $^{239}PuF_4$ in beagles.— Health Phys., 1979, v. 36, N 5, p. 632—634.

613. McLaren J. R., Galambos J. T., Drew W. D. Hepatic and renal studies with iron-59 EDTA in patients with and without liver or kidney disease.— Radiology, 1963, v. 81, N 3, p. 447—453.

614. McMahon F. G. Comparison of the effect of Fe-3-specific (N, N-dihydroxyethylglycine), versenol and calcium disodium versenate on urinary iron excretion in a patient with hemochromatosis.— J. lab. clin. med., 1956, v. 48, p. 589—602.

615. Meyer-Brunot H. G., Keberle H. Biliary excretion of ferrioxamines of varying liposolubility in perfused rat liver.— Amer. j. physiol., 1968, v. 214, N 5, p. 1193—1200.

616. Millar M. J., Fischer M. I., Mawson C. A., Elcoate P. V. Influence of Ethylenediamine-tetra-acetic acid on the excretion of zinc by the rat.— Nature, 1954, v. 174, N 4436, p. 881.

617. Miller J. K., Byrne W. F. Absorption, excretion and tissue distribution of orally and intravenously administered radiocerium as affected by EDTA.— J. dairy sci., 1970, v. 53, N 2, p. 171—175.

618. Moeschlin S., Schechterman L. Comparatives studies on the therapeutic effect of BAL and sodium citrate in experimental lead poisoning.— Schweiz. med. Wschr., 1952, Bd 82, S. 1164.

619. Morgan R. M., Smith H. Histological changes in kidney, liver and duodenum of the mouse following the acute and subacute administration of diethylenetriaminepentaacetic acid.— Toxicology, 1974, v. 2, p. 153—163.

620. Morin M., Nenot J. C., Lafuma J. Metabolic and therapeutic study following administration to rats of ^{238}Pu nitrate — a comparison with ^{239}Pu.— Health Phys., 1972, v. 23, N 4, p. 475—480.

621. Morin M., Nenot J. C., Lafuma J. The behavior of ^{237}Np in the rat.— Health Phys., 1973, v. 24, N 3, p. 311—315.

622. Morin M., Nenot J. C., Lafuma J. Distribution and removal by DTPA of injected ^{252}Cf in the rat.— Health Phys., 1974, v. 26, N 4 p. 323—326.

623. Muggenburg B. A., Felicetti S. A., Silbaugh S. A. Removal of inhaled radioactive particles by lung lavage — a review.— Health Phys., 1977, v. 33, p. 213—220.

624. Muggenburg B. A., Mewhinney J. A., Miglio J. J. a. o. The removal of inhaled ^{239}Pu and ^{238}Pu from beagle dogs by lung lavage and chelation treatment.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 341—355.

625. Muggenburg B. A., Mewhinney J. A. Removal of inhaled ^{241}Am oxide particles of various sized from beagle dogs using lung lavage and chelation treatment.— Health Phys., 1981, v. 41, N 1, p. 123—133.

626. Muggenburg B. A., Pfleger R. C., Cuddihy R. G., McClellan R. O. The removal of inhaled $^{144}CeCl_3$ from beagle dogs. III. Bilateral bronchopulmonary lavage with a DTPA solution.— Health Phys., 1972, v. 23, N 5, p. 611—619.

627. Müller W. A. Die Sättigung des Säugetierknochens mit Strontium.— Naturwiss., 1962, Bd 49, H. 2, S. 38—39.

628. Müller W. H. Sr-85 decorporation with a cryptating agent.— Naturwiss., 1970, Bd 57, H. 5, S. 248.

629. Müler W. H., Müller W. A. Enhanced $^{224}Ra/^{212}Pb$ excretion provoked by cryptating agents in rats.— Naturwiss., 1974, Bd 61, H. 10, S. 455.

630. Nadolny W. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. X. Mitteilung: Die Ausscheidung von endogenem Mangan.— Strahlentherapie, 1974, Bd 141, H. 1, S. 100—105.

631. Nebel D. Potentiometrische Untersuchungen des Gleichgewichtes Pu^{IV}-Citrat in wässiger Lösung.— Zs. Physic. Chem., 1966, Bd 232, S. 368—376.

632. Nelson A. Attempts to influence the uptake, retention and excretion of radiostrontium in animals.— In: Diagnosis and treatment of radioactive poisoning. Vienna: IAEA, 1963, p. 95—117.

633. Nenot J. C., Masse R., Morin M., Lafuma J. An experimental comparative study of the behavior of ^{237}Np, ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{241}Am and ^{242}Cm ni bone.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 657—665.

634. Nenot J. C., Morin M., Lafuma J. Etude experimentale des contaminations par le curium-242 et de leur traitement.— Health Phys., 1970, v. 18, N 6, p. 613—622.

635. Nenot J. C., Morin M., Lafuma J. Etude métabolique et thérapeutique des contaminations respiratoires par certains actinides en solutions.— Health Phys., 1971, v. 20, N 2, p. 167—177.

636. Nenot J. C., Morin M., Lafuma J. Contaminations expérimentales par l'americium en solution et leur traitement.— Health Phys., 1971, v. 20, N 4, p. 383—391.

637. Nenot J. C., Morin M., Lafuma J. Etude expérimentale de la décontamination du squelette après inhalation de nitrate d'américium.— Health Phys., 1971, v. 21, N 3, p. 395—400.

638. Nenot J. C., Morin M., Lafuma J. Experimental removal of ^{144}Ce, ^{241}Am, ^{242}Cm and ^{238}Pu from the rat skeleton.— Health Phys., 1972, v. 23, N 5, p. 635—640.

639. Nerurkar M. K., Sahasrabudhe M. B. Influence of combined administration vitamin A and calcium ethylenediamine tetraacetate on the elimination of radium D in rats.— Proc. Indian acad. sci., 1956, v. 44B, p. 73—78.

640. Niedieck B., von Sengbusch R., Timmermann A. Versuche zur experimentellen und klinischer Oxalatsteinauflösung.— Urol. int., 1960, v. 10, p. 291—306.

641. Niemeier B. Der Einfluss von Chelabildnern auf Verteilung und Toxizität von Cadmium.— Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., 1967, Bd 24, S. 160—168.

642. Nigrović V. Der Einfluss von Chelatbildnern auf das Verhalten von Quecksilber im Organismus.— Arzneim.-Forsch (Drug Res.), 1963, Bd 13, S. 787—792.

643. Nigrović V. In vivo-Inaktivierung der alkalischen Phosphatase durch DTPA und ADTA.— Arch. exp. Path. Pharmak., 1964, Bd 249, S. 206—214.

644. Nigrović V., Catsch A. Dekorporation von Radionukliden (Vergleichende Untersuchungen an Desferrioxamin B und Diäthylentriaminpentaessigsäure).— Strahlentherapie, 1965, Bd 128, H. 2, S. 283—286.

645. Nigrović V., Catsch A. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Behandlung der akuten Eisenvergiftung.— Arch. exp. Path. Pharmak., 1965, Bd 251, S. 225—232.

646. Noddack-Tacke I. Chemical solution of stones in the human kidney.— Vitalstoffe Zivilisationskrankh., 1963, Bd 8, H. 2, S. 44—47.

647. Noirfalise A., Versie R. L'intoxication thallique et ses antidotes.— Ann. biol. clin., 1966, v. 24, N 5—6, p. 717—725.

648. Norwood W. D. DTPA-efectiveness in removing internally depo-

sited plutonium from humans.— J. occup. med., 1960, v. 2, p. 371—376.

649. Norwood W. D. Removal of plutonium and other transuranic elements from man.— In: Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning. Vienna: IAEA, 1963, p. 307—318.

650. Ogawa E., Fukuda R., Suzuki Sh., Shibata K. Studies on the elimination of radioactive strontium. 1. Effect of the administration of chelating agents.— Gunma j. med. sci., 1961, v. 10, N 2, p. 109. Цит. по Biol. abstr., 1962, v. 37, N 2, p. 4805.

651. Ogawa E., Suzuki S., Fukuda R. Studies of elimination of radioactive strontium. 3. Effects of admitistration of various salts.— Gunma j. med. sci., 1962, v. 11, N 3, p. 205—213.

652. Ohlenschläger L., Schieferdecker H. Comparison of results of drug therapy of ^{239}Pu incorporation after wound contamination.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 491—496.

653. Ohlenschläger L., Schieferdecker H., Schmidt-Martin W. Efficacy of Zn-DTPA and Ca-DTPA in removing plutonium from the human body.— Health Phys., 1978, v. 35, N 5, p. 694—699.

654. Okamoto Ju., Nukazawa T. Distribution in body and excretion of some radioactive substances in particular reference to the effect of calcium salt of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA-Ca).— Dai-2-Kai Nippon Isotope Kaigi Hobunshu, 1958, v. 2, p. 193—198. Цит. по Chem. abstr., 1961, v. 55, p. 6697e.

655. O'Reilly S., Bank W. New oral chelating agent for treatment of Wilsons's disease.— Nature, 1966, v. 212, N 5070, p. 1597—1598.

656. Orita J. Effect of calcium ethylenediaminetetraacetic acid on lead poisoning.— Kokumin Eisei, 1956, v. 25, p. 22—25.

657. Orita J., Harada A., Hamami T. Variation of lead level in blood after intravenous injection of monocalcium-disodium ethylenediaminetetraacetate.— Kokumin Eisei, 1956, v. 25, p. 130. Цит. по Chem. abstr., 1957, v. 51, 8992 d.

658. Pachauri O. P., Tandon J. P. Mixed ligand chelates of Th (IV) with EDTA & CDTA as primary ligands & glycine, dl-α-alanine & phenylalanine as secondary ligands.— Indian j. chem., 1976, v. 14A, N 7, p. 513—515.

659. Palmer H .E., Nelson I. C., Crook G. H. The uptake, distribution and excretion of promethium in humans and the effect of DTPA on these parameters.— Health Phys., 1970, v. 18, N 1, p. 53—61.

660. Parfenov Yu. D., Isergina A. G., Mikhailovich S. M. a.o. Effect of oxathiol on the uptake of absorbed doses from polonium-210 in the rat.— Health Phys., 1974, v. 26, N 2, p. 199—202.

661. Parker H. G., Low-Beer A. de G., Isaac E. L. Comparison of retention and organ distribution of ^{241}Am and ^{252}Cf ni mice: The effect of in vivo DTPA chelation.— Health Phys., 1962, v. 8, N 6, p. 679—684.

662. Parker H. G., Wright S. R., Low-Beer A. de G., Yaeger D. J. The metabolism of ^{253}Es in mice.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 647—651.

663. Pasquier C., Ducousso R. Traitement d'urgence des radiocontaminations internes. Principe et réalisation pratique.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 553—563.

664. Paulić N., Ivičić N., Jakopčić K., Simeon Vl., Weber O. A. New heterocyclic analogues of EDTA. Synthesis and physical properties.— J. inorg. nucl. chem., 1977, v. 39, N 11, p. 2094—2095.

665. Peacocke A. R., Williams P. A. Binding of calcium, yttrium and thorium to a glycoprotein from bovine cortial bone.— Nature, 1966, v. 211, N 5054, p. 1140—1141.

666. Perrault M., Truhaut R., Klotz B. a. o. Sur l'efficacité de l'EDTA calcique dans l'intoxication saturnine professionnelle.— Arch. mal. prof., 1956, v. 17, p. 423—429.

667. Perrin D. D. Stability of metal complexes with salicylic acid and

related substances.— Nature, 1958, v. 182, N 4637, p. 741—742.
668. Perrin D. D. The distribution of metal ions among mixtures of complexing agents: A model for biological systems.— Suom. Kemist., 1969, v. 42, N 9, p. 205—213.
669. Perrin D. D., Sayce I. G. Computer calculation of equilibrium concentrations in mixtures of metal ions and complexing species.— Talanta, 1967, v. 14, p. 833—842.
670. Perrin D. D., Sayce I. G. Complex formation by nickel and zinc with penicillamine and cysteine.— J. Chem. soc. (A), 1968, N 1, p. 53—57.
671. Perry H. M., Jr. Chelation therapy in circulatory and sclerosing diseases.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 254—257.
672. Perry H. M., Jr., Camel G. H. Some effects of $CaNa_2EDTA$ on plasma cholesterol and urinary zinc in man.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 209—215.
673. Perry H. M., Perry E. F. Normal concentrations of some trace metals in human urine: changes produced by ethylenediaminetetraacetate.— J. clin. invest., 1959, v. 38, N 7, p. 1452—1463.
674. Peter E., Volf V. Efficiency of Puchel, a lipophilic derivative of DTPA in removing thorium from the rat.— Health Phys., 1981, v. 40, N 5, p. 753—755.
675. Peters G., Keberle H., Schmidt K., Brunner H. Distribution and renal excretion of desferrioxamine and ferrioxamine in the dog and in the rat.— Biochem. pharm., 1966, v. 15, p. 93—109.
676. Peters H. A. Chelation therapy in acute chronic and mixed porphyria.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 190—199.
677. Peters H. A. Trace minerals, chelating agents and the porphyrias.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 227—234.
678. Pfister G., Catsch A., Nigrović V. Antidote bei der akuten Eisenvergiftung. Tierexperimentelle Untersuchungen.— Arzneim.-Forsch., 1967, Bd 17, S. 748—751.
679. Pfleger R. C., Muggenburg B. A., Cuddihy R. G., McClellan R. O. The removal of inhaled $^{144}CeCl_3$ from beagle dogs. II. Intravenous administration of a DTPA solution.— Health Phys., 1972, v. 23, N 5, p. 605—609.
680. Pfleger R. C., Muggenburg B. A., Sesline D. H. a. o. The removal in inhaled $^{144}CeCl_3$ from beagle dogs. 1. Unilateral bronchopulmonary lavage with a DTPA solution.— Health Phys., 1972, v. 23, N 5, p: 595—603.
681. Planas-Bohne F. Pharmakokinetische Untersuchungen an ^{14}C-markiertem Penicillamin.— Arzneim.-Forsch. (Drug. Res.), 1972, Bd 22, S. 1426—1433.
682. Planas-Bohne F. Untersuchungen zur Bildung gemischter Disulfide zwischen D-Penicillamin und Serum-proteinen.— Res. exp. Med., 1973, Bd 161, S. 289—297.
683. Planas-Bohne F. On the metabolism of D-Penicillamine.— Zs. Naturf., 1973, Bd 28 c, H. 11/12, S. 774.
684. Planas-Bohne F. Untersuchungen zur Beeinflussung der renalen Exkretion von D-Penicillamin bei der Ratte.— Res. exp. Med., 1974, Bd 163, S. 39—45.
685. Planas-Bohne F. Dekorporation von Radionukliden. Zur Frage des "Nachklangeffects" von DTPA.— Strahlentherapie, 1974, Bd 147, H. 3, S. 315—318.
686. Planas-Bohne F., Ebel H. Dependence of DTPA-toxicity on the treatment schedule.— Health Phys., 1975, v. 29, N 1, p. 103—106.
687. Planas-Bohne F., Lohbreier J. Toxicological studies on DTPA.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 505—515.
688. Pochin E. E. Bases for the detection and measurement of deposited radionuclides.— In: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. Richland, Wash. USA: Excerpta Medica Found., 1968, p. 127—134.

689. Polig E. Topographic analysis of the microdistribution of ^{241}Am in the rat femur as influenced by DTPA treatment.— Rad. Res., 1976, v. 67, N 1, p. 128—141.
690. Polig E., Planas-Bohne F. Compartmental study on the pharmacokinetics of D-penicillamine.— Biophysik, 1973, Bd 10, S. 321—336.
691. Popovici A., Geschickter Ch. F., Reinovsky A., Rubin M. Experimental control of serum calcium levels in vivo.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1950, v. 74, N 2, p. 415—417.
692. Popplewell D. S. Plutonium uptake by cell cultures in presence of some chelating agents.— Health Phys., 1973, v. 25, N 4, p. 413—420.
693. Popplewell D. S., Stradling G. N., Ham G. J. The chemical form of plutonium in urine.— Rad. Res., 1975, v. 62, p. 513—519.
694. Preda N., Dinischiotu G. T., Pilat L., Ionescu C. Études sur la décharge plombique par le B. A. L. et son utilisation pour le diagnostic du saturnisme.— Arch. mal. prof., 1957, v. 18, N 2, p. 145—151.
695. Prelog V. Iron-containing antibiotics and microbic growth factors.— Pure appl. chem., 1963, v. 6, N 3, p. 327—338.
696. Price J. M., Brown R. R. The influence of metal-binding agents on tryptophan metabolism in man.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 179—189.
697. Proescher F. Anti-coagulant properties of ethylene bis-iminodiacetic acid.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1951, v. 76, n 4, p. 619—620.
698. Rahman Y., Rosenthal M. W. A new approach to the therapy of metal poisoning: liposome encapsulation of chelating agents.— Rad. Res., 1973, v. 55, N 3, p. 516.
699. Rahman Y., Rosenthal M. W., Cerny E. A. Intracellular plutonium: removal by liposome-encapsulated chelating agent.— Science, 1973, v. 180, N 4083, p. 300—302.
700. Rajan K. S., Murase I., Martell A. E. New multidentate ligands. VII. Ethylenediamine-N, N′-diacetic-N, N′-di(methylenephosphonic) acid.— J. Amer. chem. soc., 1969, v. 91, N 16, p. 4408—4412.
701. Ramsden E. N. A review of experimental work on radio-yttrium comprising 1. The tissue distribution, 2. The mechanism of deposition in bone, and 3. The state in the blood.— Int. j. rad. biol., 1961, v. 3, N 4, p. 399—410.
702. Raymond S., Gehres R. Ethylenedinitrilotetraacetic acid as a solvent for urinary calculi.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1950, v. 74, N 4, p. 715.
703. Reddy D., Sethuram B., Navaneeth Rao T. Physicochemical studies of ternary chelates in solution: Part I. Potentiometric study of Ni (II)-glycine-phenylacetohydroxamic acid system.— Indian j. chem., 1977, v. 15A, N 10, p. 899—903.
704. Remagen W. Über Veränderungen am Skelet des Kaninchens bei Vergiftung mit Äthylen-diamin-tetra-Essigsäure.— Arch. Pathol. Anat. Physiol., 1959, Bd 332, S. 153—165.
705. Reuber M. D. Accentuation of Ca-edetate nephrosis by cortisone.— Arch. Pathol., 1963, v. 76, p. 382.
706. Reuber M. D., Schmieler G. C. Edetate kidney lesions in rats.— Arch. environm. health, 1962, v. 5, N 4, p. 430—436.
707. Richmond C. R. Accelerating the turnover of internally deposited radiocesium.— In: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. Richland, Wash. USA: Excerpta Med. Found., 1968, p. 315—328.
708. Rieders F. Current concepts in the therapy of lead poisoning.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 143—145.
709. Rieders F., Dunnington W. G., Breiger H. The efficacy of edathamil calcium disodium in the treatment of occupational lead poisoning.— Industr. med. surgery, 1955, v. 24, N 5, p. 195—202.
710. Riker W. F., Rosenfeld G. Effect of 2, 3-dimercaptopropanol (BAL) on the whole blood and plasma concentrations of arsenic after mapharsen in cats.— J. pharmacol., 1946, v. 87, Suppl., p. 72.

711. Rose Ch. L., Chen K. K., Harris P. N. Mercuric cyanide poisoning and its treatment in dogs.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1964, v. 116, N 2, p. 371—373.
712. Rosen J. C., Gur D., Pan S. F., Wald N., Brodsky A. Long-term removal of ^{241}Am using Ca-DTPA.— Health Phys., 1980, v. 39, N 4, p. 601—609.
713. Rosenbaum J. L., Goldberg H. Effects of sudden hypocalcemia in normal man.— Fed. Proc., 1965, v. 24, N 2, p. 322.
714. Rosenthal M. W., Lindenbaum A. Effect of desferrioxamine B-methane sulfonate (DFOM) on removal of plutonium in vitro and in vivo.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1964, v. 117, N 3, p. 749—750.
715. Rosenthal M. W., Rahman Y. Improved removal of plutonium from mice by encapsulation of DTPA within liposomes.— Rad. Res., 1973, v. 55, p. 515.
716. Rosenthal M. W., Russel J. J., Moretti E. S., Lindenbaum A. Effective dose of DTPA, spaced at 3 day intervals, in removal skeletal plutonium.— Health Phys., 1969, v. 16, N 6, p. 806—808.
717. Rosenthal M. W., Schubert J. Kinetics of body distribution of plutonium as influenced by zirconium.— Rad. Res., 1957, v. 6, N 3, p. 349—354.
718. Rosenthal M. W., Smoler M., Lindenbaum A. Combined reticuloendothelial stimulation and long — term, intermittent DTPA therapy in poisoning by polymeric plutonium.— In: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. Richland, Wash. USA: Excerpta Med. Found., 1968, p. 403—412.
719. Rosoff B. The interaction of yttrium chelates with serum constituents.— Ann. N. Y. acad. sci., 1960, v. 88, p. 479—485.
720. Rosoff B., Lewin R., Hart H. E. a. o. Interaction of yttrium compounds with serum and serum constituents in vitro.— Arch. biochem. biophys., 1958, v. 78, p. 1—9.
721. Rosoff B., Methfessel A., Spencer H. Excretion of zinc — chelates in man.— Fed. Proc., 1965, v. 24, N 2, p. 170.
722. Rosoff B., Ritter S., Sullivan K. a. o. Effect of chelating agents on the removal of yttrium and lanthanum from man.— Health Phys., 1961, v. 6, N 3/4, p. 177—182.
723. Rothstein A. Ion exchange properties of cells and tissues.— In: Ion exchangers in organic and biochemistry. N. Y.: Intersci. publ., inc., 1957, p. 213—234.
724. Rubin M. Design of chelates for therapeutic objectives.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 149—156.
725. Rubin M., Alexander R., Lindenblad G. Utilization of synthetic chelates for study of calcium metabolism.— Ann. N. Y. acad. sci., 1960, v. 88, N 2, p. 474—478.
726. Rubin M., Gignac S., Bessman S. P., Belknap E. L. Enhancement of lead excretion in humans by disodium calcium ethylenediamine tetraacetate.— Science, 1953, v. 117, N 3050, p. 659—660.
727. Rubin M., Houlihan J., Princiotto J. V. Chelation and iron metabolism I. Relative iron binding of chelating agents and siderophilin in serum.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1960, v. 103, N 4, p. 663—666.
728. Rubin M., Princiotto J. V. Synthetic amino acid chelating agents and iron metabolism.— Ann, N. Y. acad. sci., 1960, v. 88, N 2, p. 450—459.
729. Rubin M., Sliwinski A., Photias M. Influence of chelation on gold metabolism in rat.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1967, v. 124, N 1, p. 290—296.
730. Ruotolo B. P. W., Elkins H. B. Lead and coproporphyrin excretion of patients treated with EDTA.— Arch. industr. hyg. occup. med., 1954, v. 9, N 3, p. 205.
731. Růžička J. Použiti metody stanoveni olova po mobilizaci komp-

lexonem EDTA v šestihodinovém vzorku moči.— Prac. Lék., 1963, v. 15, N 6, p. 242—245.
732. Ryder H. W., Cholak J., Kehoe R. A. Influence of dithiopropanol (BAL) on human lead metabolism.— Science, 1947, v. 106, N 2742, p. 63—64.
733. Saltman Paul. The role of chelation in iron metabolism.— J. chem. educ., 1965, v. 42, N 12, p. 682—687.
734. Saltman P., Charley P. J. The regulation of iron metabolism by equilibrium binding and chelation.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 241—244.
735. Sanders C. L., Bair W. J. The effect of DTPA and calcium on the translocation of intraperitoneally administrated $^{239}PuO_2$ particles.— Health Phys., 1970, v. 18, N 2, p. 169—173.
736. Sanders C. L., Meier D. M. Effects of DTPA on excretion and tissue distribution of injected ^{238}Pu in fed and fasting rats.— Health Phys., 1973, v. 25, N 4, p. 405—411.
737. Sanders C. M., Jr. Excretion of ^{241}Am and ^{244}Cm following two cases of accidental inhalation.— Health Phys., 1974, v. 27, N 4, p. 359—365.
738. Sapeika N. Lead EDTA complex. A water-soluble contrast medium.— South Afr. med. j., 1954, v. 28, N 36, p. 759—762.
739. Sapeika N. Lead calcium EDTA.— South Afr. med. j., 1955, v. 29, N 5, p. 108—109.
740. Sastry B. V. R., Bush M. T. Enhancement of the renal excretion of cesium-137 in rats treated with acetazolamide and related compounds.— J. pharm. exp. therap., 1964, v. 143, N 1, p. 30—41.
741. Schales O. New inhibitors of enzymatic proteolysis.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1952, v. 79, N 1, p. 75—78.
742. Scharpf L. G., Jr., Ramos F. J., Hill I. D. Influence of Nitrilotriacetate (NTA) on the toxicity, excretion and distribution of cadmium in female rats.— Toxicol. appl. pharmacol., 1972, v. 22, N 2, p. 186—192.
743. Scheinberg I. N., Sternbieb I. Penicillamine as the basis of therapy in Wilson's disease.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 275—289.
744. Schmidtke I. Removal of inhaled radioactive yttrium by the use of diethylenetriamine-pentaacetic acid (DTPA).— Health Phys., 1964, v. 10, N 12, p. 1235—1241.
745. Schofield G. B., Lynn J. C. A measure of the effectiveness of DTPA chelation therapy in cases of plutonium inhalation and plutonium wounds.— Health Phys., 1973, v. 24, p. 317—327.
746. Schubert J. Treatment of plutonium poisoning by metal displacement.— Science, 1947, v. 105, N 2728, p. 389—390.
747. Schubert J. An experimental study of the effect of zirconium and sodium citrate treatment on the metabolism of plutonium and radioyttrium.— J. lab. clin. med., 1949, v. 34, p. 313—325.
748. Schubert J. Estimating radioelements in exposed individuals. I.— Nucleonics, 1951, v. 8, N 2, p. 13—28.
749. Schubert J. Interactions of metals with small melecules in relation to metall-protein complexes.— In: Chemical specificity in biological interactions. N. Y.: Academic Press, 1954, p. 114—163.
750. Schubert J. Removal of radiolements from the mamalian body.— Ann. rev. nucl. sci., 1955, v. 5, p. 369—412.
751. Schubert J. Einige medizinische und biologische Anwendungen von Chelatkomplexen.— Chimia, 1957, v. 11, f. 5, p. 113—124.
752. Schubert J. Radioelement removal by chelating agents: application of mass action laws and other factors.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 219—221.
753. Schubert J. The chemical basis of chelation.— In: Iron metabolism. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer-Verlag, 1964, p. 466—496.
754. Schubert J. Heavy metals-toxicity and environmental pollution.— Adv. exp. med. biol., 1973, v. 40, p. 239—297.

755. Schubert J. Mixed ligand chelate therapy for plutonium and cadmium poisoning.— Nature, 1979, v. 281, N 5730, p. 406.
756. Schubert J., Derr S. K. Mixed ligand chelate therapy for plutonium and cadmium poisoning.— Nature, 1978, v. 275, N 5678, p. 311—313.
757. Schubert J., Derr S. K. Schubert and Derr Reply.— Nature, 1979, v. 278, N 5704, p. 581—582.
758. Schubert J., Fried J. F. Chelating agents in the treatment of poisoning by polymerizable radioelements.— Nature, 1960, v. 185, N 4712, p. 551—552.
759. Schubert J., Fried J. F., Rosenthal M. W., Lindenbaum A. Tissue distribution of monomeric and polymeric plutonium as modified by a chelating agent.— Rad. Res., 1961, v. 15, p. 220—226.
760. Schubert J., Lindenbaum A. A mechanism of action of chelating agents on metallic elements in the intact animal.— In: Metal-Binding in medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 68—74.
761. Schubert J., Wallace H. The effect of zirconium and sodium citrate on the distribution and excretion of simultaniously injected thorium and radiostrontium.— J. Biol. chem., 1950, v. 183, p. 157—166.
762. Schubert J., White M. The effect of different dose levels of zirconium on the excretion and distribution of plutonium and yttrium.— J. biol. chem., 1950, v. 184, p. 191.
763. Schubert J., White M. R. Effect of sodium and zirconium citrate on distribution and excretion of injected radiolead.— J. lab. clin. med., 1952, v. 39, p. 260.
764. Schulte H. F., Whipple H. O. Chelating agents in plutonium deposition — a minority view.— In: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. Richland, Wash. USA: Exverpta Med. Found., 1968, p. 587—590.
765. Schüssler H. Der Abbau der Penicillosäure und Penillosäure zu Penicillamin in vivo.— Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 1967, Bd 17, H. 3, S. 364.
766. Schüssler H. Über die chromatographische Auftrennung sowie Aktivierung und Inaktivierung der alkalischen Phosphatase aus Hühnerdarm.— Biochim. biophys. acta, 1968, v. 151, p. 383—393.
767. Schwartz S. L., Hayes J. R., Ide R. S. a. o. Studies of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetic acid.— Biochem. pharm., 1966, v. 15, N 3, p. 377—389.
768. Schwartz S. L., Ide R. S., Doolan P. D. Changes in renal lysosomes following the administration of EDTA.— Fed. Proc., 1965, v. 24, N 2, p. 131.
769. Schwarzenbach G., Ackermann H., Ruckstuhl P. Komplexone XV. Neue Derivate der Imino-diessigsäure und ihre Erdalkalikomplexe. Beziehungen zwischen Acidität und Komplexbidung.— Helv. chim. acta, 1949, v. 32, f. 4, p. 1175—1186.
770. Schwarzenbach G., Anderegg G., Schneider W., Senn H. Komplexone XXVI. Über die Koordinationstendenz von N-substituierten Iminodiessigsäuren.— Helv. chim. ecta, 1955, v. 38, f. 5, p. 1147—1170.
771. Schwarzenbach G., Schwarzenbach K. Hydroxamatkomplexe I. Die Stabilität der Eisen (III)-Komplexe einfacher Hydroxamsäuren und des Ferrioxamins B.— Helv. chim. acta, 1963, v. 46, f. 4, p. 1390—1400.
772. Segewitz G. Liganden- und Isotopenaustausch im System: Serumproteine — Zink — Polyaminopolycarbonsäuren.— Zs. Naturf., 1972, Bd 27b, H. 11, S. 1370—1375.
773. Seidel A. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 7. Mitteilung: Blutchemische und hämatologische Screening-Tests.— Strahlentherapie, 1970, Bd 139, H. 5, S. 603—610.
774. Seidel A. Comparison of the effectiveness of CaDTPA and ZnDTPA in Removing ^{241}Am from the rat.— Rat. Res., 1973, v. 54, N 2, p. 304—315.
775. Seidel A. Retention of ^{241}Am by some endocrine organs of the

rat and its response to DTPA-treatment.— Int. j. rad. biol., 1973, v. 23. N 4, p. 415—416.

776. Seidel A. A multivariate analysis of Ca-DTPA-effectiveness in removing ^{241}Am from the rat.— Zs. Naturf., 1973, Bd 28c, H. 5/6, S. 316—318.

777. Seidel A. Removal by DTPA of internally deposited ^{241}Am: a comparative study on rats and syrian hamsters.— Int. j. nucl. med. biol., 1974, v. 1, p. 197—200.

778. Seidel A. Removal from the rat of internally deposited ^{241}Am by long-term treatment with Ca- and ZnDTPA.—'Rad. Res., 1975, v. 61, p. 478—487.

779. Seidel A. Removal of ^{252}Cf and ^{241}Am from the rat by means of Ca-DTPA and Zn-DTPA.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 323—339.

780. Seidel A. Excorporation efficacy with Ca-DTPA of ^{241}Am and ^{252}Cf in the skeleton, liver, and kidney of the rat and syrian and chinese hamsters. Lack of correlation with the biological half-times.— Rad. Res., 1978, v. 76, N 1, p. 60—69.

781. Seidel D., Catsch A., Schweer K.-H. Dekorporation von Radionukliden (Untersuchungen an Radioruthenium.— Strahlentherape, 1963, Bd 122, H. 4, S. 595—610.

782. Seidel A., Volf V. Plasmaclearance von Na(^{51}Cr-ÄDTA) und Inulin-^{14}C bei Ratten.— Experientia, 1970, v. 26, p. 1325—1326.

783. Seidel A., Volf V. Removal of internally deposited transuranium elements by Zn-DTPA.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 779—783.

784. Seidel A., Volf V. Die Wirkung von Diäthylentriaminpentaacetat auf den ^{241}Am-Gehalt in verschiedenen Knochen der Ratte.— Naturwiss., 1972, Bd 59, H. 12, S. 652.

785. Seidel A., Volf V., Catsch A. Effectiveness of Zn-DTPA in removal of plutonium from rats.— Int. j. rad. biol., 1971, v. 19, N 4, p. 399—400.

786. Semenov D. I., Tregubenko I. P. Regularities of metal excretion from organisms on late application of complexons.— Nature, 1962, v. 193, N 4813, p. 391—392.

787. Seven M. J. Observations on the toxicity of intravenous chelating agents.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 95—103.

788. Seven M. J., Peterson R .E. Studies on in vivo stability of an iron chelate.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1958, v. 97, N 2, p. 382—384.

789. Shapiro R. Chelates in contrast roentgenography.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 249—254.

790. Shibata S. Pharmacological studies on the antidotal action of chelating agents.— Nippon Yakurigaku Zasshi, 1957, v. 53, p. 602—613. Цит. по Chem. abstr., 1958, v. 52, p. 15740b.

791. Sidbury J. B., Bynum J. C., Fetz L. L. Effect of chelating agent on urinary lead excretion: comparison of oral and intravenous administration.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1953, v. 82, N 2, p. 226—228.

792. Sigel H. Stabilität, Struktur und Reaktivität von ternären Cu^{2+}-Komplexen.— Angew. Chemie, 1975, Bd 87, H. 11, S. 391—400.

793. Sillen L. G., Martell A. E. Stability constants of metal ion complexes. Suppl. N 1. Part 2. London: Burlington House, 1971, p. 235—865.

794. Sivarama Sastry K., Viswanathan L., Ramaiah A., Sarma P. S. Studies on the binding of ^{65}Zn by equine erythrocytes in vitro.— Biochem. j., 1960, v. 74, N 3, p. 561—567.

795. Sivaramakrishnan V. M., Sreenivasan N. G., Sekhara Varma T. N., Brahmanandam S. Influence of chelating agents on the distribution of cobalt-60 in albino rats.— Nature, 1962, v. 193, N 4821, p. 1195—1196.

796. Skupinski W., Lafuma J. Über den Stoffwechsel von intravenös zugeführtem kolloidalem Cerium 144 und seine Beeinflussung durch DTPA.— Strahlentherapie, 1967, Bd 134, H. 4, S. 595—608.

797. Slat B., Vojvodić S., Maljković T., Kostial K. Effet du BADE sur l'élimination du radiostrontium de l'organisme.— Arh. hig. rada toksikol., 1968, v. 19, N 1, p. 41—45.

798. Slobodien M. J., Brodsky A., Ke Ch. H., Horm I. Removal of zinc from humans by DTPA chelation therapy.— Health Phys., 1973, v. 24, N 3, p. 327—330.

799. Smith H. The efficience of tetracycline in removing radiostrontium from rats.— Int. j. rad. biol., 1963, v. 6, N 2, p. 197—198.

800. Smith H. Experiences in the removal of radioactive strontium from animals by modifying physiological parameters.— In: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. Richland, Wash. USA: Excerpta Med. Found., 1968, p. 372—385.

801. Smith H., Bates T. H. Removal of radionuclides from the body.— Nature, 1965, v. 207, N 4999, p. 799—804.

802. Smith H., Chapman I. V. Use of citrate in mobilizing plutonium in rat.— Nature, 1969, v. 223, N 5206, p. 642—643.

803. Smith H., Chapman I. V., Marlow C. G. Efficiency of low level DTPA therapy in removing plutonium from mice.— Nature, 1969, v. 222, N 5194, p. 676.

804. Smith H., Stradling G. N., Cooper J. R., Ham S. E. Experimental studies on the use of citrate and succinate to enchcance the urinary excretion of curium in the rat.— Health Phys., 1979, v. 37, N 5, p. 701—703.

805. Smith R. M., Alberty R. A. The apparent stability constants of ionic complexes of various adenosine phosphates with divalent cations.— J. Amer. chem. soc., 1956, v. 78, N 11, p. 2376—2380.

806. Smith V. H. Removal of internally deposited plutonium.— Nature, 1958, v. 181, N 4626, p. 1792—1793.

807. Smith V. H. Prevention of plutonium deposition by desferrioxamine-B.— Nature, 1964, v. 204, N 4961, p. 899—900.

808. Smith V. H. Therapeutic removal of internally deposited transuranium elements.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 765—778.

809. Smith V. H. The effect of mass on promethium retention and removal from the rat.— Health Phys., 1972, v. 23, N 1, p. 31—39.

810. Smith V. H., Ballou J. E., Clarke W. J., Thompson R. C. Effectiveness of DTPA in removing plutonium from the pig.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1961, v. 107, N 1. p. 120—123.

811. Smith V. H., Ballou J. E., Lund J. E. a. o. Aspects of inhaled DTPA toxicity in the rat, hamster and beagle dog and treatment effectiveness for excorporation of plutonium from rat.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 517—530.

812. Smith V. H., Gelman R. A., Dagle G. E., Ragan H. A. Studies of inhaled Ca-DTPA to the rat lung.— Health Phys., 1978, v. 35, N 6, p. 913.

813. Snyder W. S., Ford M. R., Warner G. G. The use of excretion data to predict the systemic body burden of plutonium.— In: Diagnosis and treatment of deposited radionuclides. Richland, Wash. USA: Excerpta Med. Found., 1968, p. 279—290.

814. Sofen S. R., Abu-Dari K., Freyberg D. P., Raymond K. N. Specific sequestering Agents for the actinides. 2. A ligand field effect in the crystal and molecular structures of tetrakis (catecholato) uranate (IV) and -thorate (IV).— J. Amer. chem. soc., 1978, v. 100, N 25, p. 7882—7887.

815. Sowby F. D., Taylor D. M. Removal of internally deposited americium by chelating agents.— Nature, 1960, v. 187, p. 612.

816. Spencer H. Studies of the effect of chelating agents in man.— Ann. N. Y. acad. sci., 1960, v. 88, N 2, p. 435—449.

817. Spencer H., Brothers M., Berger E. a. o. Strontium^{85} metabolism in man and effect of calcium on strontium excretion.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1956, v. 91, p. 155—157.

818. Spencer H., Kramer L., Hardy E. P., Jr. Effect of phosphorus on the ^{90}Sr balance in man.— Health Phys., 1977, v. 33, N 5, p. 417—423.
819. Spencer H., Rosoff B. Metabolism and removal of rare earths in man.— In: Diagnosis and treatment of radioactive poisoning. Vienna: IAEA, 1963, p. 171—189.
820. Spencer H., Rosoff B. Effect of chelating agents on the removal of zinc-65 in man.— Health Phys., 1966, v. 12, N 4, p. 475—480.
821. Spencer H., Samachson J., Laszlo D. Effect of ethylenediaminetetraacetic acid on radiostrontium excretion in man.— Proc. Soc. exp. biol. med., 1958, v. 97, N 3, p. 565—567.
822. Spreng P. Effect of parathyroid hormone and vitamin A on the retention of radiostrontium in the rat.— Nature, 1967, v. 214, N 5087, p. 513—514.
823. Stacy B. D., Thorburn G. D. Chromium-51 ethylenediaminetetraacetate for estimation of glomerular filtration.— Science, 1966, v. 152, N 3725, p. 1076—1077.
824. Stand F., Rosoff B., Wiliams G. L., Spencer H. Tissue distribution studies of ionic and chelated Zn^{65} in mice.— J. pharm. exp. ther., 1962, v. 138, N 3, p. 399—404.
825. Stather J. W., Rodwell P. The use of Ca-DTPA as a treatment for plutonium inhaled in mixed oxide aerosols of plutonium and sodium.— Health Phys., 1980, v. 39, N 5, p. 801—805.
826. Stather J. W., Smith H., James A. C., Rodwell P. The experimental use of aerosol and liposomal forms of Ca-DTPA as a treatment for plutonium contamination.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 387—400.
827. Steinbach K.-H., Weber E., Giss M. Einfluss einer DTPA-Behandlung auf die Inkorporation von ^{90}Y, das aus dem Zerfall von ^{90}Sr entsteht.— Strahlentherapie, 1970, Bd 139, H. 3, S. 318—322.
828. Stevens E., Rosoff B., Weiner M., Spencer H. Metabolism of the chelating agent diethylenetriamine pentaacetic acid ($C^{14}DTPA$) in man.— Proc. Sos. exp. biol. med., 1962, v. 111, N 2, p. 235—238.
829. Stevens W., Bruenger F. W. Interaction of ^{249}Cf and ^{252}Cf with constituents of dog and human blood.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 679—683.
830. Stevens W., Bruenger F. W., Stover B. J. In vitro studies of the interactions of Pu IV with blood proteins.— Rad. Res., 1965, v. 26, p. 114—123.
831. Stocken L. A., Thompson R. H. S. British antilewisite. I. Arsenic derivatives of thiol proteins.— Biochem. j., 1946, v. 40, p. 529.
832. Stover B. J., Ruhmann A. G., Atherton D. R. The action of chelating agents on ^{212}Pb in the blood: the particular value of the steady state after ^{228}Th administration to the beagle.— Int. j. rad. biol., 1966, v. 11, N 1, p. 27—34.
833. Strain W. H., Danahy D. T., O'Reilly R. J. a. o. Promotion of radioisotope excretion.— J. nucl. med., 1967, v. 8, p. 110—116.
834. Sullivan T. J. The effects of metalic edetates on the growth and blood formation of rats.— Arch. int. pharmacodyn., 1960, v. 124, N 1—2, p. 225—236.
835. Sunderman F. W., Jr., Kasprzak K., Harak E. a. o. Effects of triethylenetetramine upon the metabolism and toxicity of $^{63}NiCl_2$ in rats.— Toxicol, appl, pharmacol., 1976, v. 38, N 1, p. 177—188.
836. Sýkora J., KÖcher Z., Eybl V. Der Einfluss von $CaNa_2EDTA$ auf die experimentelle metallvergiftung II. Mitt.: Einfluss der Dosis von $CaNa_2EDTA$ und andere Faktoren auf die Ausscheidung von Mn bei der experimentellen Vergiftung mit $MnCl_2$.— Arch. intern. pharmacodyn., 1958, v. 115, N 1—2, p. 158—163.
837. Sykora J., Köcher Z., Eybl V. Metabolism of $MnNa_2$-edathamyl.— Arch. industr. health, 1960, v. 21, p. 24.
838. Szot Z., Giesler J., Czechowska Z. Effect of increased cit-

rate content induced by fluoroacetate on the metabolism of ^{144}Ce in some organs of rat.— Nukleonika, 1969, v. 14, N 3, p. 307—317.

839. Szot Z., Zablotna R., Geisler J., Poczynajlo A. Removal of ^{239}Pu internally deposited in mice, by means of diethylenetriaminepentamethylenephosphonates.— Int. j. rad. biol., 1978, v. 34, N 2, p. 187—193.

840. Takada K. Effectiveness of DTPA for the removal of in vivo ^{144}Ce accompanied with different levels of carrier.— Health Phys., 1972, v. 23, N 4, p. 481—489.

841. Takada K. Effects of low doses of DTPA on the excretion and organ retention of ^{144}Ce in the rat.— Strahlentherapie, 1977, Bd 153, H. 3, S. 195—199.

842. Takada K., Fujita M. Effects of frequency of administration of DTPA on the excretion and tissue retention of ^{144}Ce from contaminated wound in the rat.— Health Phys., 1979, v. 37, N 3, p. 401—405.

843. Takamiya K. Studies on the utilization of levulinic acid. II. Promotive action of acid oximes on the excretion of radoactive cesium.— Arch. biochem. bioph., 1960, v. 89, N 2, p. 325—327.

844. Tandon S. K. Chelation in metal intoxication. VI. Influence of PAS and CDTA on the excretion of manganese in rabbits given MnO_2.— Toxicology, 1978, v. 9, p. 379—385.

845. Tandon S. K., Gaur J. S. Chelation in metal intoxication. IV. Removal of chromium from organs of experimentally poisoned animals.— Clin. toxicol., 1977, v. 11, N 2, p. 257—264.

846. Tandon S. K., Mathur A. K. Chelation in metal intoxication. III. Lowering of nikel content in poisoned rat organs.— Acta pharmacol. toxicol., 1976, v. 38, N 5, p. 401—408.

847. Tanford Ch. The effect of pH on the combination of serum albumin with metals.— J. Amer. chem. soc., 1952, v. 74, N 1, p. 211—215.

848. Tarui S. Studies on zinc metabolism. 1. The influences of chelating agents on urinary excretion of metals.— Med. j. Osaka univ., 1960, v. 10, N 3-4, p. 499.

849. Taylor D. M. The effects of desferrioxamine on the retention of actinide elements in the rat.— Health Phys., 1967, v. 13, N 2, p. 135—140.

850. Taylor D. M. Interactions between transuranium elements and the components of cells and tissues.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 575—581.

851. Taylor D. M., Sowby F. D. The removal of americium and plutonium from the rat by chelating agents.— Phys. med. biol., 1962, v. 7, N 1, p. 83—91.

852. Taylor G. N., Lloyd R. D., Boseman J. J. a. o. Removal of plutonium from beagles using Ca-DTPA and Zn-DTPA: Effects of initial DTPA injection.— Health Phys., 1978, v. 35, N 2, p. 201—210.

853. Taylor G., Mays Ch. W. Fetal injury induced by Ca-DTPA in dogs.— Health Phys., 1978, v. 35, N 6, p. 858—860.

854. Taylor G. N., Williams J. L., Roberts L. a. o. Increased toxicity of $Na_3CaDTPA$ when given by protracted administration.— Health Phys., 1974, v. 27, N 3, p. 285—288.

855. Teichmann W. Kasuistischer Beitrag zur Behandlung der Bleivergiftung mit dem Chelatbildner Na_2-ÄDTA in niedriger Dosierung.— Zs. ges. inn. Med. Grenzgeb., 1963, Bd 18, H. 13, S. 597.

856. Teisinger Ja. Biochemical responses to provocative chelation by Edetate disodium calcium.— Arch. environ. health, 1971, v. 23, p. 280—283.

857. Teisinger J., Fiserova-Bergerova V. Über den Einfluss der zur Therapie der Bleivergiftung angevendeten calcium-dinatrium salzes der Athylendiamintetraessigsäure auf den Eisen- und Kupferspiegel im Blut und Urin.— Arch. gewerbepath. Gewerbehyg., 1958, Bd 16, S. 478—489.

858. Teisinger J., Lustinec K. Sibová J. Effect of Edathamil calcuim-disodium on retention of lead in the liver.— Arch. industr. health, 1958, v. 17, N 3, p. 302—306.

859. Teisinger J., Zumanová R., Zezula I. Effect of Edathamil

calcium-disodium on the lead content of Red blood cells and blood proteins.— Arch. industr. health, 1958, v. 17, N 3, p. 295—301.

860. Tidball C. S., Gosselin R. E., Downs W. E. a. o. The toxicology of a phosphate polymer and its use as a uranium antidote.— Arch. industr. hyg. occup. med., 1953, v. 7, N 1, p. 76.

861. Timm F., Arnold M. Histochemische Studien zur Ausscheidung des Bleisalzes der Äthylendiamintetraessigsäure durch die Rattenniere.— Arch. exp. Path. Pharm., 1958, v. 233, N 4, p. 422—430.

862. Tombropoulos E. G. Review of therapeutic procedures for removal of inhaled radioactive materials.— Health Phys., 1964, v. 10, N 12, p. 1251—1257.

863. Tombropoulos E. G., Bair W. J. Treatment for removal of inhaled radioactive Ceria ($^{144}CeO_2$) from the lungs of rats.— Nature, 1962, v. 196, N 4849, p. 82—83.

864. Tombropoulos E. G., Bair W., Park J. F. Effect of diethylenetriamine-pentaacetic acid and polypropylenoglycolethylene oxide polymer on excretion of inhaled $^{239}PuO_2$ in dogs.— Nature, 1963, v. 198, N 4881, p. 703—704.

865. Tombropoulos E. G., Bair W. J., Park J. F. Removal of inhaled Ce^{144}— Pr^{144} oxide by diethylentriaminepentaacetic acid (DTPA) treatment. I. Ce^{144}— Pr^{144} oxide prepared by peroxide oxidation.— Health Phys., 1969, v. 16, N 3, p. 333—338.

866. Torizuka K. Metabolism of radioactive strontium ($Sr^{89,90}$). II. Influence of various chemical agents on the distribution of $Sr^{89,90}$ in animals.— Naika Hôkan, 1959, v. 6, p. 76; Цит по Chem. abstr., 1960, v. 54, p. 10009i.

867. Tripod J. A pharmacological comparison of the binding of iron and other metals.— In: Iron metabolism. Berlin: J. Springer, 1964, p. 503—517.

868. Truhaut R., Boudène Cl., Lutz M. Recherches dans la série des complexones.— Ann. biol. clin., 1966, v. 24, N 3—4, p. 419—439.

869. Truhaut R., Boudène Cl., Lutz M., Métivier T. Sur l'efficacité comparée de la desferrioxamine et du D.T.P.A. comme agents d'élimination du plutonium chez le rat intoxiquée.— Arch. mal. prof., 1966, v. 27, N 9, p. 669—676.

870. Truter M. R., Pedersen C. J. Cryptates.— Endeavour, 1971, v. 30, N 111, p. 142—146.

871. Turrian H., Grandjean E., Bättig K., Turrian V. Die Wirkung des Calcium-Dinatriumsalzes der Aethylendiamintetraessigsäure auf die Quecksilber — Intoxikation bei Ratten.— Helv. physiol. acta, 1956, v. 14, N 1, p. 50—58.

872. Uchiyama M., Ukita T. Protection of mammalia from the poisoning of radioactive strontium. IV. Aluminium citrate.— Chem. pharm. bull., 1960, v. 8, N 5, p. 384—388.

873. Ueda M., Miki M., Machida T. a. o. The measurement of glomerular filtration rate with ^{169}Yb-DTPA.— Radioisotopes, 1972, v. 21, N 9, p. 566—573.

874. Unterspann S., Buraggi G. L., Prpić B. Tierexperimentelle Verteilungsstudien von DTPA-Metallkomplexen: ^{113m}In, ^{72}Ga, ^{51}Cr.— Nucl. med. Forsch., 1968, Bd 7, H. 3, S. 286—292.

875. Use of calcium ethylenediaminetetraacetate in treating heavy-metal poisoning.— Arch. industr. hyg. occup. med., 1953, v. 7, N 2, p. 137—147.

876. Uzman L. L. Experience with tissue copper in Wilson's disease and results of treatment.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 269—274.

877. Van der Borght O., Van Puymbroeck S., Colard J. Intestinal absorption and body retention of 226-radium and 47-calcium in mice: effect of sodium alginate, measured in vivo with a Ge(Li) detector.— Health Phys., 1971, v. 21, N 2, p. 181—196.

878. Vaughan J. M., Tutt M. L. Use of ethylene diamine tetraacetic

acid (Versene) for removing fission products from the skeleton.— Lancet, 1953, v. 265, p. 856—859.

879. Vohra P., Kratzer F. H. Influence of various chelating agents on the avialability of zinc.— J. nutr., 1964, v. 82, N 2, p. 249—256.

880. Voigt G. E., Sköld G. Über den Schutzeffekt der Diäthylentriaminpentaessigsäure (DTPA) bei der akuten experimentellen Cadmiumvergiftung.— Zs. ges. exp. Med., 1963, Bd 136, S. 326—330.

881. Volf V. The effect of sodium rhodizonate on the metabolism of Sr^{90} in the rat.— Physiol. Bohemoslov., 1960, v. 9, N 5, p. 423—427.

882. Volf V. Effect of EDTA on the distribution pattern of acetate-^{14}C in rats.— Experientia, 1970, v. 26, p. 593.

883. Volf V. Dekorporierung von Radionukliden (Untersuchung an Polonium).— Strahlentherapie, 1973, Bd 145, H. 1, S. 101—115.

884. Volf V. The effect of chelating agents on the distribution of ^{210}Po in rats.— Experientia, 1973, v. 29, p. 307.

885. Volf V. Combined effect of DTPA and citrate on an intramuscular ^{239}Pu deposit in rats.— Health Phys., 1974, v. 27, N 1, p. 153—153.

886. Volf V. Experimental background for promt treatment with DTPA of ^{239}Pu-contaminated wounds.— Health Phys., 1974, v. 27, N 3, p. 273—277.

887. Volf V. The effect of combinations of chelating agents on the translocation of intramuscularly deposited ^{239}Pu nitrate in the rat.— Health Phys., 1975, v. 29, N 1, p. 61—68.

888. Volf V. Plutonium decorporation in rats. Experimental evidence and practical implications.— In: Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides. Vienna: IAEA, 1976, p. 307—322.

889. Volf V., Seidel A. Decorporation of ^{239}Pu and ^{241}Am in the rat and hamster by Zn-DTPA.— Rad. Res., 1974, v. 59, p. 638—644.

890. Volf V., Seidel A., Takada K. Comparative effectiveness of Ca-DTPA, Desferrioxamine B and their combination in removing transuranium elements from rats.— Health Phys., 1977, v. 32, N 3, p. 155—157.

891. Volf V., Seidel A., Vladár M. The metatbolism of calcium and yttrium chelates of EDTA in the rat.— Atomkernenergie, 1970, Bd 15, Lfg. 2, S. 141—146.

892. Volf V., Vladár M., Seidel A. Distribution of labelled calcium-, yttrium- and chromium-chelates of EDTA in rats.— Arch. int. pharmacodyn. thér., 1971, v. 190, N 1, p. 110—123.

893. Walser M. Ion association. VI. Interactions between calcium, magnesium, inorganic phosphate, citrate and protein in normal human plasma.— J. clin. invest. 1961, v. 40, p. 723—730.

894. Walshe J. M. Studies on the action of penicillamine.— In: Metal-Binding in Medicine. Philadelphia — Montreal: Lippincott, 1960, p. 265—268.

895. Wänninen E. Diethylentriaminepentaacetic acid, a new complex-forming reagent.— Suom. Kemist., 1955, v. 28B, N 9, p. 146—152.

896. Wänninen E. A nomogram for the evaluation of conditional constants for a number of metal ion-EDTA complexes.— Suom. Kemist., 1958, v. 31 B, p. 303.

897. Watters R. L., Johnson J. E. Skin absorption of plutonium in DMSO solution.— Health Phys., 1970, v. 19, N 2, p. 318—320.

898. Watters R. L., Lebel J. L. Progress in the beagle studies at Colorado state university.— Health Phys., 1972, v. 22, N 6, p. 811—814.

899. Weber K. M. Änderungen des Glykogengehaltes in der Niere von Ratten nach Injektionen von Na_2Ca-ÄDTA.— Experientia, 168, v. 24, p. 703—704.

900. Weber K. M. Die Wirkung von Na_3Ca-DTPA auf den Glykogengehalt von Niere und Leber der Ratte.— Experientia, 1969, v. 25, p. 509—511.

901. Weber K. M. Die Schädigung des Darmes durch ÄDTA und DTPA bei der Ratte.— Zs. ges. exp. Med., 1969, Bd 150, S. 354—360.

902. Weber K. M. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 6. Mitteilung: Die histoautoradiographische Lokalisation von ÄDTA in Organen der Ratte.— Strahlentherapie, 1969, Bd 137, H. 6, S. 708—711.

903. Weber K. M. Über die hydropische Degeneration in der Rattenniere nach Verabfolgung der Chelatbildner Na_2[Ca-ADTA] und Na_3[Ca-DTPA].— Arch. Zellpath., 1970, Bd 5B, S. 39—59.

904. Weber K. M., Bohne F., Rabe U. Decrease of DNA synthesis in duodenal crypt cells of rats treated with Na_3 (Ca-DTPA).— Europ. j. pharm., 1970, v. 11, N 1, p. 117—118.

905. Weber O. A., Paulic N., Purec L. Sythèse de l'acide cyclopentane-diamine-tetraacétique, un nouveau chélateur pour la décontamination interne du radiostrontium.— Arh. hig. rada, 1968, v. 19, p. 55—59.

906. Wedelstaedt E. von., Catsch A. Dekorporation von Radionukliden (Untersuchungen über den therapeutischen Index der Triäthylentetraaminhexaessigsäure).— Strahlentherapie, 1965, Bd 128, H. 3, S. 385—395.

907. Weeks M. H., Oakley W. D., Thompson R. C. Influence of plutonium concentration on effectiveness of therapeutic agents.— Rad. Res., 1955, v. 2, N 3, p. 237—239.

908. Weinberg E. D. Known and suspected role of metal coordination in actions of antimicrobial drugs.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 132—135.

909. Weiner M. The influence of the physiologic disposition of chelates on their use in medicine.— Ann, N. Y. acad. sci., 1960, v. 88, N 2, p. 426—434.

910. Weitl F. L., Raymond K. N., Smith W. L., Howard Th. R. Specific Sequestering agents for the actinides. 1. N, N^{I}, N^{II}, N^{III}-tetra (2, 3-dihydroxybenzoyl) tetraazacyclotetra- and -hexadecanes.— J. Amer. chem. soc., 1978, v. 100, N 4, p. 1170—1172.

911. Westerfeld W. W. Effect of metal-binding agents on metall-proteins.— Fed. Proc., 1961, v. 20, N 3, part 2, Suppl. N 10, p. 158—176.

912. Will J. J., Vilter R. W. A study of the absorption and utilization of an iron chelate in iron-deficient patients.— J. lab. clin. med., 1954, v. 44, N 4, p. 499—505.

913. Williams R. J. P. Metal ions in biological systems.— Biol. revs. Camb. philos. soc., 1953, v. 28, N 4, p. 381—415.

914. Winchell H. S., Pollycove M., Lawrence J. H. Total body irradiation using D.T.P.A. chelated Y^{90}.— Clin. res., 1960, v. 8, N 2, p. 220.

915. Wöhler F. Diagnosis of iron storage diseases with desferrioxamine (Desferal test).— Acta haemat., 1964, v. 32, f. 6, p. 321—337.

916. Yamaguchi S., Koga T. An experimental study on the relation between lead and calcium metabolism.— Kyushu j. med. sci., 1960, v. 11, p. 137—146.

917. Yamauchi O., Nakao Y., Nakahara A. Mixed ligand copper (II) complexes of amino acids and related compounds with possible ligand — ligand interactions.— Bull. Chem. soc. Japan, 1975, v. 48, N 9, p. 2572—2578.

918. Zablotna R., Żilicz E., Szot Zb. a. o. Removal of uranium (VI) from the rat body with the acid of DTPA, DTPP and EDDIP.— Nukleonika, 1977, v. 22, N 8, p. 703—711.

919. Zorn H. Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. 9. Mitteilung: Zur Frage der Metabolisierung von ADTA und DTPA.— Strahlentherapie, 1970, Bd 140, H. 4, S. 452—459.

ПРИНЯТЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ХЕЛАНТОВ

АДА	— аланиндиуксусная кислота
АЦГАТА	— 2-(β-аминоэтокси)циклогексиламинтетрауксусная
АЦГДПА	— аминоэтилциклогексилдиаминпентауксусная
БАЛ	— 2, 3-димеркаптопропанол
БГ	— бензгидриламинодиуксусная
ГМФ	— гексаметафосфат
ГФ	— глициндиметилфосфоновая
ДДТК	— диэтилдитиокарбамат
ДДТЭТА	— диаминодиэтилтиогликолевый эфир тетрауксусная
ДКЭДТА	— 1, 2-дикарбоксиэтилендиаминтетрауксусная
ДМПА	— димеркаптопропионовая
ДМПТА	— диаминометилпиридинтетрауксусная
ДМЭДТА	— диметилэтилендиаминтетрауксусная
ДОЭГ	— диоксиэтилглицин
ДТПА	— диэтилентриаминпентауксусная
ДТПФ	— диэтилентриаминпентаметилфосфоновая
ДТТА	— диэтилентриаминтетрауксусная
ДФОА	— десферри-ферриоксамин (десферриоксамин)
ДЦГТА	— см. ЦГДТА
ДЭГЭТА	— диаминодиэтилгликолевый эфир тетрауксусная
ДЭДТА	— диэтилендиаминтетрауксусная
ДЭСТА	— диаминодиэтиловый тиоэфир тетрауксусная
ДЭЭТА	— диаминодиэтиловый эфир тетрауксусная
ДЭЭТФ	— диаминодиэтиловый эфир тетраметилфосфоновая
ИДА	— иминодиуксусная
Криптанд-222	— 13, 16, 21, 24-гексаокса-1, 10-диазабицикло-(8, 8, 8)-гексакозан
КЭДТТА	— карбоксиэтилдиэтилентриаминтетрауксусная
КЭТА	— см. КЭДТТА
ЛДА	— лейциндиуксусная
МИДА	— метилиминодиуксусная
МФАДА	— метоксифенилаланиндиуксусная
МЭДТА	— метилэтилендиаминтетрауксусная
МЭИДА	— меркаптоэтилиминодиуксусная
НИДАТ	— нафтилиминодиуксусная
НТА	— нитрилотриуксусная
НТФ	— нитрилотриметилфосфоновая
ОДПТА	— 2-окси-1, 3-диаминпропантетрауксусная
ОДТТА	— (β-оксиэтил)диэтилентриаминотетрауксусная
ОЦГИДА	— (2-оксициклогексил)иминодиуксусная
ОЭДТА	— оксиэтилэтилендиаминтриуксусная
ОЭДТФ	— (2-оксиэтил)этилендиаминтриметилфосфоновая
ОЭИДА	— оксиэтилиминодиуксусная
ПА	— пеницилламин
ПМДТА	— пентаметилендиаминтетрауксусная
ПЭИА-3	— полиэтиленимин-N-уксусная (м. в.=3 000)
ПЭИА-70	— » » (м. в.=70 000)
ПЭИФ	— полиэтиленимин-N-метилфосфоновая

ПЭПАПА — полиэтиленполиаминполиуксусная
ПЭПАФ — полиэтиленполиамин-N-метилфосфоновая
ТКК — трикарболлиловая
ТМДТА — триметилендиаминтетрауксусная
ТПГА — тетраэтиленпентамингептауксусная
ТТГА — триэтилентетрамингексауксусная
УДА — урамилдиуксусная
Унитиол — 2, 3-димеркаптопропансульфонат
ФАДА — фенилаланиндиуксусная
ФНТА — фенилнитрилотриуксусная
ФОА — ферриоксамин
ЦГ — см. ЦГДТА
ЦГДТА — 1, 2-циклогександиаминтетрауксусная
ЦГИДА — циклогексилиминодиуксусная
ЦПДТА — циклопентандиаминтетрауксусная
ЦТА — цистаминтетрауксусная
ЭГТА — см. ДЭГЭТА
ЭДДИФ — этилендиаминдиизопропилфосфоновая
ЭДДФ — см. ЭДМФ
ЭДМФ — этилендиаминдиметилфосфоновая
ЭДОФГ — этилендиаминдиоксифенилацетат (этилендиоксифенилглицин)
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная
ЭДТП — этилендиаминтетрапропионовая
ЭДТФ — этилендиаминтетраметилфосфоновая
ЭДУФ — см. ЭДФА
ЭДФА — этилендиаминдиметилфосфоновая диуксусная

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 3
1. Экскурс в историю 9
2. Химия комплексных соединений 13
2.1. Краткая историческая справка 13
2.2. Поведение комплексонов в водном растворе . . . 18
2.3. Поведение катионов металлов в водном растворе . 20
2.4. Образование хелатов металлов в растворе . . . 21
2.5. Устойчивость хелатов, константы равновесия . . 22
3. Поведение радионуклидов в организме 38
3.1. Микро- и макроконцентрации 38
3.2. Специфика внутренней среды организма (биолиганды и металлы) 42
3.3. Связь металлов с биолигандами плазмы крови . . 46
3.4. Конкретные данные и расчеты модельных систем . 48
3.5. Демонирование и выделение металлов тканями . . 58
4. Обмен комплексонов в организме 63
5. Обмен металлохелатов в организме 70
6. Факторы, определяющие эффективность комплексонов . . 76
6.1. Константы устойчивости комплексов 77
6.2. Доза и момент применения комплексона 86
6.3. Длительность введения комплексона 89
6.4. Способ введения комплексона 91
6.5. Структура, форма комплексона и физико-химическое состояние металла 91
6.6. Доступность металла для комплексона 93
6.7. Последействие комплексона 103
7. Оценка содержания в организме радионуклида или токсического металла 109
8. Токсичность комплексонов 112
8.1. Кальциевый обмен 112
8.2. Влияние на обмен других эндометаллов 114
8.3. Действие комплексонов на ферменты 115
8.4. Общая токсичность 116
8.5. Кровь 117
8.6. Почки 119
8.7. Желудочно-кишечный тракт 121
8.8. Печень 122
8.9. Легкие 122
8.10. Влияние комплексонов на зародыши и потомство 123
8.11. Другие ткани 124
8.12. Общие симптомы 124
8.13. Механизмы токсичности 125
9. Выведение токсических металлов и радионуклидов . . . 127
9.1. Группа щелочноземельных металлов 130
9.2. Первый ряд переходных элементов 140
9.3. Второй и третий ряды переходных элементов . . 156
9.4. Группа: цинк, кадмий, ртуть 159
9.5. Лантаниды 169
9.6. Актиниды 186
9.7. Другие элементы 210
10. Эффективность комплексонов при остром отравлении организма летальными дозами радионуклидов 224
11. Другие применения комплексонов 228
12. Заключение 229
Литература 232

О П Е Ч А Т К И

("Комплексоны в биологии и медицине" Д.И.Семенов, И.П.Трегубенко)

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
11	21 св	^{110}La	^{140}La
13	7 сн	Na_{24}-ЭДТА	Na_2-ЭДТА
	6 сн	Na_2-ЭДТА	Na_4-ЭДТА
32	4 св	[631]	[527]
33	7 св	As^{2+}.	As^{3+}
42	1 св	моль/л	$-\lg$ моль/л
55	8 сн	$Fe(OH)_2^{4+}$	$Fe_2(OH)_2^{4+}$
60	5 св	хлоридов тиосульфата	хлоридов (тиосульфата
61	16 сн	Te	Tl
66	9 св	[431]	[331]
74	22 сн	[72]	[721]
90	9 сн	эффективнее	эффективны
102	15 св	0,7	0,07
103	15 сн	[47]	[477]
104	2 св	частях	часах
105	11 св	[420]	[333]
110	14 сн	[719]	[607]
114	13 и 14 св	[20] [38, 372] [37, 38]	[26] [51, 673] [50,51]
116	8 сн	табл.26	табл.27
119	6 сн	[218]	[219]
125	22 св	[85]	[485]
132	таблица, графа 4	17	67
163	14 св	четырехкратном	четырехкратное при
185	1 св	(см.рис.9 и 10)	(см.рис.8)
185	16 св	[144]	[44]
187	3 сн	N_2ЭДТА	Na_2ЭДТА
216	1 сн	объективное	субъективное
219	26 сн	до 5,25% .	до 5,25% [515].
225	2 сн	ГМФ, мг	ГМФ, 10 мг
230	8 сн	[218]	[219]