

A Magyar Néphadsereg Egészségügyi Szolgálatja és az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet (igazgató: Dr. Várterész Vilmos, az orvostudományok kandidátusa) közleménye.

Sztanyik László dr., az orvostudományok kandidátusa—Mándi Erika:

Az AET anyagcseréje

2. Per os adott C^{14} -AET felszívódása és eloszlása az egér szervezetében*

Előző közleményünkben (*Sztanyik és mtsa.* 1968) beszámoltunk az intra-peritoneálisan injiciált AET (S,2-aminoetilizotironium. Br. HBr.) felszívódásának és szöveti eloszlásának vizsgálatára C^{14} -AET-vel végzett kísérleteinkről. Megállapítottuk, hogy a vegyület igen gyorsan felszívódik a hasüregből és úgyszólván azonnal bekerül a keringésbe. Koncentrációja a vérplazmában az első 15 percben maximális, de további egy óra alatt már harmadára-negyedére csökken. A felszívódott AET csaknem egyidejűleg megjelenik a különböző szervekben és szövetekben is. A csontvelőben, lépben, májban, vesében és a vékonybél falában 10—15 perccel az injekció után alakul ki a maximális koncentráció, amely a 20—30. perctől kezdve egyenletesen és olyan gyorsan csökken, hogy — a csontvelőtől eltekintve — a beadást követő 50—60. percre megfeleződik. Eredményeink nyilvánvaló összefüggést mutatnak a szövetek AET-tartalmának változása, valamint a vegyület maximális sugárvédő hatásának időpontja és időtartama között.

A továbbiakban a per os adott AET anyagcseréjét vizsgáltuk. Előzetes kísérleteink szerint a vegyület toxicitása szájon át adva jóval kisebb, mint i. p. injekcióban. Félhalálos adagja p. o. 1100 mg/kg, i. p. 620 mg/kg. Következésképpen sugárvédelmi célokra is kétszer nagyobb mennyiségben adható a vegyület. Ennek ellenére a besugárzott állatok mortalitásának maximálisan elérhető csökkenése közel azonos, de a sugárvédő hatás időtartama hosszabb. Kísérleteinkben a sugárbehatás kezdete előtt 10—15 perccel kezelt egereknek egyformán kb. 70⁰/₀-a élte túl a minimális abszolút letális dózisu (800 R) röntgenbesugárzást, függetlenül attól, hogy 280 mg/kg AET-t kaptak-e i. p. injekcióban, vagy 560 mg/kg-ot p. o. Viszont a besugárzás előtt egy órával adott ugyanolyan mennyiségű AET i. p. injekcióban már csak 15⁰/₀-os, p. o. még mindig 40⁰/₀-os túlélést biztosított (*Sztanyik, Sántha*, 1968).

* Elhangzott a Magyar Biofizikai Társaság V. vándorgyűlésén (Szeged, 1968. aug. 28—30.)

Kísérleti anyagok és módszerek

Az intraperitoneálisan adott AET anyagcseréjének vizsgálatához hasonlóan, ezekben a kísérleteinkben is az izotironium-csoport szénatomján C^{14} -el jelzett készítményt használtunk. Az újabb készítmény specifikus aktivitása azonban jóval magasabb volt: $0,88 \mu\text{Ci/g}$. A jelzett vegyület hidrogén AET-vel 1:1 arányban hígítottuk, és fiziológiás konyhasó oldatban, 2 mM/kg mennyiségben adtuk gyomorszondán át. Így az állatonként bevitt radioaktivitás kb. $5 \mu\text{Ci}$ -re tehető.

A vegyület felszívódásának és szöveti koncentrációjának meghatározása céljából két paralel kísérletben, összesen 90 db, 24 g átlagsúlyú, hím, fehér egérnek adtuk azonos mennyiségű C^{14} -AET-t p. o. A beadás utáni 5. perc és 24. óra között ötösével leöltük az állatokat. Vérükből és szövetekből ugyanolyan mintákat készítettünk az aktivitásméréshez, mint előző kísérletünkben, de az i. p. injekció után vizsgált szöveteken kívül meghatároztuk a szív- és vázizom, az agy, a gyomor, a vékonybél és vastagbél falának és tartalmának radioaktivitását is. Egyébként az AET- C^{14} koncentrációjának és relatív specifikus aktivitásának számítása, időbeli változásai ábrázolása azonos az előző közleményben ismertettekkel.

KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK

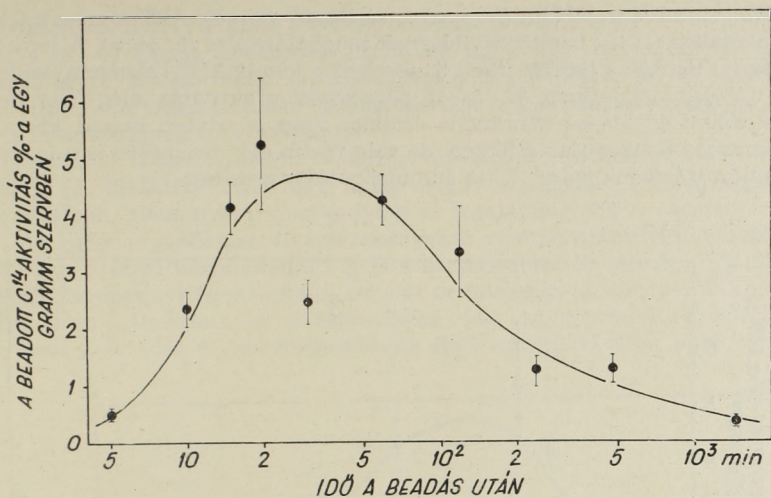
1. A p. o. adott AET- C^{14} koncentrációja a vérben:

A gyomorszondán át beadott AET- C^{14} -nek 5 perc múlva még nem egészen $0,5\%$ -a mutatható ki a *vérplazma* egységnyi térfogatában. A vegyület tehát valamivel lassabban szívódik fel az erek tápcsatornájából, mint a hasüregéből. Koncentrációja azonban gyorsan emelkedik, és a 10–15. perc körül eléri a maximális értéket, a bevitt mennyiség kb. 1% -át. Ezen a szinten marad 20–40 percig, majd fokozatosan, de lassabban csökken, mint i. p. injekció után. Amíg ott a maximális koncentráció az 50–60. percre megfelelőddött, addig a p. o. adott AET maximális plazmakoncentrációjának az 50% -os csökkenése csak a 100–120. perc körül következik be (1. ábra). A tényleges koncentráció a keringésben mindkét beviteli mód esetében nagyjából azonos. I. p. injekció után a plazma egy millilitere a bevitt mennyiségnek közel 2% -át tartalmazza ugyan, de perorálisan az i. p. injiciált adagnak (280 mg/kg) éppen kétszeresét (560 mg/kg) kapják az állatok.

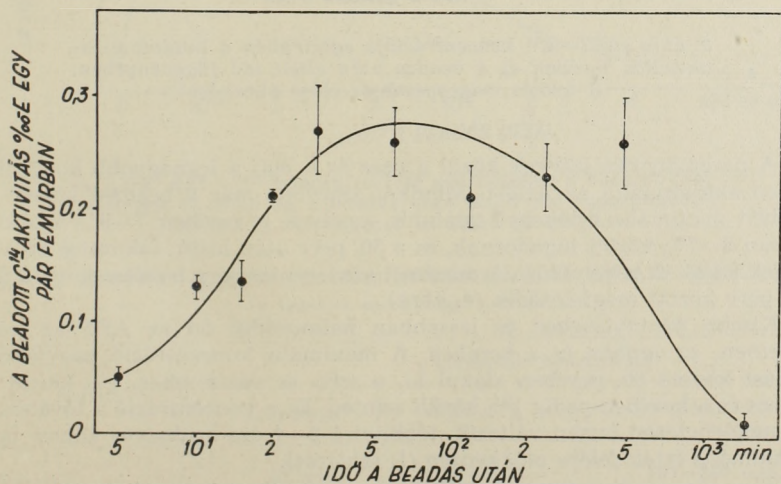
Előző kísérleteinkkel teljesen egybevágó eredményeket kaptunk abban a vonatkozásban, hogy a vérésejtek AET-koncentrációja mindvégig jóval alacsonyabb, mint a plazmáé, soha sem haladja meg annak 25 – 30% -át. A maximális koncentrációk kialakulásának időpontja a sejtekben és a plazmában egybeesik.

2. Az AET- C^{14} koncentrációja a szervekben és szövetekben:

Az előző közleményünkben már ismertettük, hogy a femur radioaktivitásának mérése alapján nem lehet kvantitatív törvényszerűséget megállapítani a csontvelő C^{14} -AET-koncentrációjára vonatkozóan, de a változások irányát és időbeli lefutását megbízhatóan követni tudjuk. A 2. ábrából az látszik, hogy a p. o. adott AET- C^{14} aktivitása a femurban az első félórán fokozatosan nő, majd legalább 2–4 órán át a maximális szint körül ingadozik, de a beadást követő 24. órára gyakorlatilag nullára csökken.

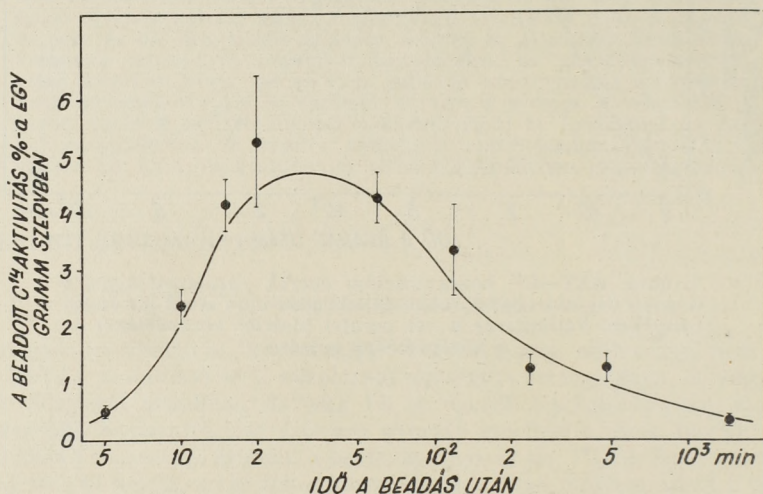


1. ábra. AET—C¹⁴ koncentrációja egerek vérplazmájában a beadott összaktivitás $\%$ -ában és a beadás után eltelt idő függvényében. Feltüntetve a két paralel kísérlet középértékei és a középértékek szórása



2. ábra. AET—C¹⁴ mennyisége egér-csontvelőben a beadott összaktivitás $\%$ ₀₀-ében és a beadás után eltelt idő függvényében. Feltüntetve 5—5 állat mindkét femurjából kimosott csontvelő aktivitásának középértéke és a középérték szórása

Kvantitatíve is jobban jellemzi a vérképző szervek AET koncentrációjának alakulását a lép radioaktivitásának meghatározása (3. ábra). A lépszövet egységnyi tömege a beadás utáni 5. percben a jelzett AET összmenyiségének alig 0,5%-át tartalmazza. Az 5—15. perc között az aktivitás elég meredeken emelkedik a 4—5%-os maximális értékig. Ezen a szinten marad kb. a 60. percig, majd fokozatosan csökken, de még újabb egy óra múlva is a maximális koncentrációnak közel 2/3-a kimutatható a szervben.



3. ábra. AET—C¹⁴ koncentrációja egérlépben a beadott összaktivitás %-ában és a beadás után eltelt idő függvényében. A jelölés megegyezik az előző ábrákéval

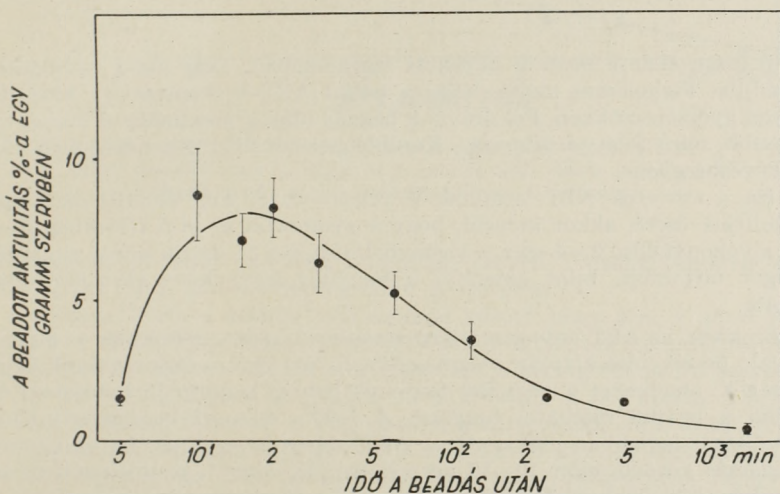
A parenchymás szervek közül a vese és a máj a legnagyobb koncentrációban akumulálja az AET-t. Mindkét szervben már a beadást követő 10. percben maximális értékeket találunk, amelyek a vesében 7—9% között, a májban 5—7% között ingadoznak, és a 30. perc után lassú, fokozatos csökkenésnek adják át a helyüket. A maximális koncentráció a beadást követő 60—120. perc között megfelelődik (4. ábra).

Kisebb mennyiségben és lassabban halmozódik fel az AET az izomszövetben, az agyban és a herében. A maximális koncentráció nagyjából a beadást követő 60. percben alakul ki, a szív- és vázizomban 4% körüli, az agyban és a herében pedig 1% körüli szinten. Ez a koncentráció a továbbiakban meglehetősen lassan változik, többnyire 2—4 óra szükséges ahhoz, hogy a maximális érték felére csökkenjen (1. táblázat).

A p. o. beviteli módra való tekintettel, különösen érdekes az AET koncentrációjának alakulása a tápsatorna tartalmában és falában. A beadást követő első percekben természetesen a gyomorbennék AET-tartalma a legmagasabb. Jóval alacsonyabb a vékonybélé és legalacsonyabb a vastagbélé. Az 5. perc után a gyomortartalomban előbb lassan, majd gyorsabban csökken a

radioaktivitás. Ezzel szemben a vékonybélben a 10—15. percig, a vastagbélben pedig a 15—60. percig emelkedést észlelünk. Így a tápcsatorna alsóbb szakaszaiban egyre később alakul ki a maximális koncentráció (2. táblázat). Az AET eltűnése a tápcsatornából kisebb részben a kiürülésnek, nagyobb részben a felszívódásnak tulajdonítható.

Nagyjából hasonló módon alakul a tápcsatorna falának C^{14} -AET-tartalma is (3. táblázat). Mindvégig igen magas a vegyület koncentrációja a gyomorfalban, alacsonyabb a vékonybél és legalacsonyabb a vastagbél falában. Az egész organizmus sugárérzékenysége szempontjából különösen fontos szerepet játszó vékonybélfal 1 g-ja a beadás utáni 10. percben a radioaktív AET össz mennyiségének közel 20%-át tartalmazza (5. ábra), ami kb. 2 mg AET-t jelent. Ilyenformán a tápcsatorna fala az egyetlen szövetfeleség, amelyben p. o. adás esetén magasabb az AET koncentrációja, mint i. p. in-



4. ábra. AET— C^{14} koncentrációja egérvésében a beadott össz-aktivitás %-ában és a beadás után eltelt idő függvényében. A jelölés megegyezik az előző ábrákéval

A P. O. ADOTT C^{14} -AET MAXIMÁLIS KONCENTRÁCIÓJA NÉHÁNY SZÖVETBEN
(a beadott mennyiség %-ában)

Szövet	A maximális koncentráció		
	időpontja	értéke, %	feleződési ideje
Szívizom	60 min.	4,20 ± 0,55	120 – 240 min.
Vázizom	60 min.	4,08 ± 0,47	240 – 480 min.
Here	60 min.	1,36 ± 0,13	120 – 240 min.
Agy	60 min.	0,87 ± 0,13	120 – 240 min.

1. táblázat.

C¹⁴-AET MENNYISÉGE A TÁPCSATORNÁBAN KLB. IDŐVEL A P. O. BEADÁS UTÁN
(a beadott mennyiség %-ában)

Idő a beadás után	Gyomortartalom	Vékonybél-tartalom	Vastagbél-tartalom	Összesen
10 perc	39,0	17,5	7,1	61,6
15 perc	24,3	13,6	12,6	50,5
1 óra	9,7	4,2	9,7	23,6
4 óra	4,4	2,1	3,4	9,9
8 óra	1,7	1,7	3,3	6,7
1 nap	1,3	0,3	0,5	2,1

2. táblázat.

jekció után, akár a beadott aktivitás százalékában, akár mg/g egységekben számoljuk. Figyelemre méltó, hogy a bélfal AET-koncentrációja kezdetben nagyon gyorsan csökken. Fél órával a beadás után a maximális értéknek már kevesebb, mint felét tartalmazza. Későbbi periódusban a koncentráció-változás kevésbé gyors.

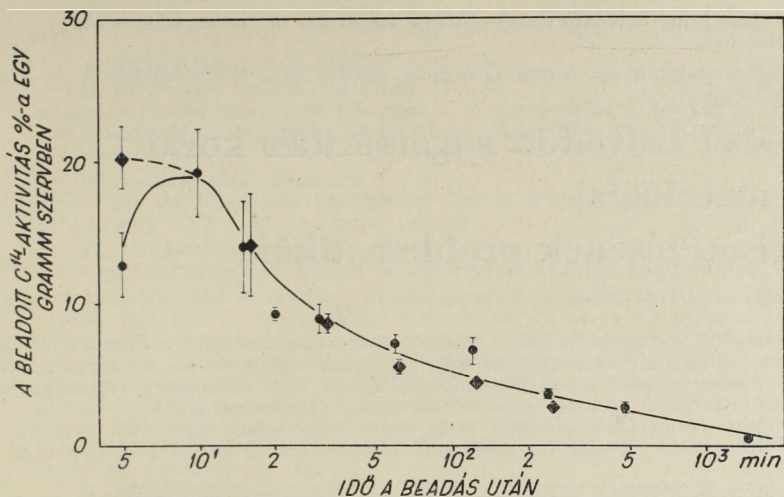
Ha a szövetek AET-tartalmát a relatív specifikus aktivitások alapján hasonlítjuk össze, akkor kiderül, hogy a gyomorfal az első félórában 5—10-szer, a vékonybél 2—4-szer, a vastagbél pedig 2—3-szor annyi sugárvédő anyagot tartalmaz, mint amennyi a vegyület egyenletes eloszlása esetén várható.

Ezeknek, az AET anyagcseréjére vonatkozó újabb adatoknak az előzőekkel való összevetése alapján megmagyarázhatók azok a hasonlóságok és különbségek, amelyeket a vegyület toxicitásában és sugárvédő hatásában észleltünk a bevitel módjától függően. A letális dózissal besugárzott egerek mortalitását legjobban csökkenti az AET abban az esetben, ha az állatok a besugárzás kezdete előtt 10—15 perccel kapják, akár i. p. injekcióban, akár p. o. Ilyen körülmények között ugyanis a 20—30 percig tartó besugárzás éppen abban a periódusban éri az állatok szerveit és szöveteit, amikor legnagyobb koncentrációban tartalmazzák a sugárvédő vegyületet. A hasüregből

A TÁPCSATORNA FALÁNAK C¹⁴-AET-TARTALMA A BEADOTT AKTIVITÁS %-ÁBAN

Idő a beadás után	Gyomorfal	Vékonybélfal	Vastagbélfal	Összesen
5 perc	3,01 ± 0,21	0,70 ± 0,15	0,82 ± 0,13	4,53
10 perc	9,50 ± 1,08	7,14 ± 1,34	5,32 ± 0,86	21,96
15 perc	5,01 ± 0,48	8,32 ± 2,09	7,56 ± 0,26	20,89
30 perc	5,99 ± 0,81	3,91 ± 0,33	5,34 ± 0,57	15,24
60 perc	2,51 ± 0,41	4,06 ± 0,25	5,12 ± 0,59	11,69
2 óra	2,81 ± 0,66	2,88 ± 0,57	2,51 ± 0,14	8,20
4 óra	1,01 ± 0,10	1,67 ± 0,14	1,84 ± 0,23	4,52
24 óra	0,07 ± 0,01	0,31 ± 0,03	0,29 ± 0,02	0,67

3. táblázat.



5. ábra. AET—C¹⁴ koncentrációja a vékonybél falában a beadott összaktivitás %-ában és a beadás után eltelt idő függvényében. A jelölés megegyezik az 1. ábrával.

és tápcsatornából felszívódó AET maximális szöveti koncentrációjának időpontja között nincs több különbség, mint 5—10 perc.

Lényeges eltérés a kétféle beviteli mód között, hogy a p. o. adott AET felszívódása elhúzódóbb. Ennek következtében a bevitt vegyület össz mennyiségének kisebb hányada jelenik meg egyszerre a keringésben és a szövetekben, így az állatok jobban tolerálják. Ez tükröződik a kb. kétszer nagyobb félhalálos adagban. Másrészt a vegyületnek a szövetekből történő kiürülését huzamosabb időn át egyensúlyban tartja a hosszabb időn át végbemenő felszívódás a tápcsatorna felől. Ilyenformán tartósabban biztosított a sugárvédő hatáshoz nélkülözhetetlen szöveti koncentráció. Ezt a feltevést látszanak igazolni azok a korábbi kísérleti eredmények, amelyeket a bevezetőben már említettünk. A p. o. adott AET kétszeres adagjával nem tudtunk nagyobb mértékű sugárvédő hatást elérni, mint az AET kisebb adagjával i. p. injekcióban, de a hatás jóval tartósabb volt.

Következő, utolsó közleményünkben a vegyület kiürülésére vonatkozó kísérleteinket fogjuk ismertetni, és elemezzük az AET-anyagcsere egész kérdését a kémiai sugárvédelem szempontjából, összevetve saját eredményeinket az irodalmi adatokkal.

Станик Л., подполковник м/сл.—Манди Э.

ОБМЕН АЭТ. 2. ВСАСЫВАНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНО ВВЕДЕННОГО C¹⁴ — АЭТ В ОРГАНИЗМЕ МЫШЕЙ

Dr. L. Sztanyik, Erika Mándi:

STOFFWECHSEL DES AET. II. MITT. RESORPTION UND VERTEILUNG PERORAL VERABREICHTEN C¹⁴-AET IM ORGANISMUS DER MÄUSE