

Dr. Székelyhidiné dr. Bodó Katalin

Sugárvédő vegyületek hatása a besugárzott kísérleti állatok agyi szerotonin metabolizációjára

Napjainkban az alapvető farmakológiai vizsgálatok közé sorolhatjuk a különböző farmakonok, valamint egyes külső tényezők (pl. ionizáló sugárzás) neurotranszmitter szintre, köztük a szerotonin (továbbiakban: SE) szintre gyakorolt hatásainak meghatározását. Ezeknek a vizsgálatoknak sugárbiológiai szempontból különös jelentőségük van, hiszen a szervezetet ért ionizáló sugárzás hatására elsőként a központi idegrendszer mutat működésbeli elváltozásokat, jöllehet maga az idegszövet rendkívül sugárrezisztens. (1) Az ionizáló sugárzás okozta központi idegrendszeri neurotranszmitter szintek megváltozásának tulajdoníthatók a posztirradiációs magatartásbeli és egyéb más fiziológiai változások is. (2, 3, 4)

Ezek a szempontok indokolják azt, hogy a korai sugárreakcióban szükségesnek látszik az agyi SE, valamint metabolitja az 5-hidroxi-indolecetsav (továbbiakban: 5—HIAA) mennyiségi viszonyainak vizsgálata, továbbá annak eldöntése, hogy a fellépő mennyiségi változások milyen mértékben befolyásolhatók különböző farmakonok által.

Kísérleti munkámmal ennek megfelelően az alábbi kérdésekre igyekeztem választ találni:

1. az ionizáló sugárzás etális dózisának hatására hogyan változik a kísérleti állat agyi SE, ill. 5—HIAA tartalma?

2. Egy aminoalkiltiol vegyület az AET és egy endogén kénvegyület a liponsav miként befolyásolja önmagában a kísérleti állat agyi SE és 5—HIAA szintjét?

3. a 2. pont alatt említett, megfelelő dózisban alkalmazott vegyületekkel történő előkezelésekkel sikerül-e kivédeni az ionizáló sugárzás letális dózisának hatására bekövetkezett neurotranszmitter, ill. metabolit szint változást?

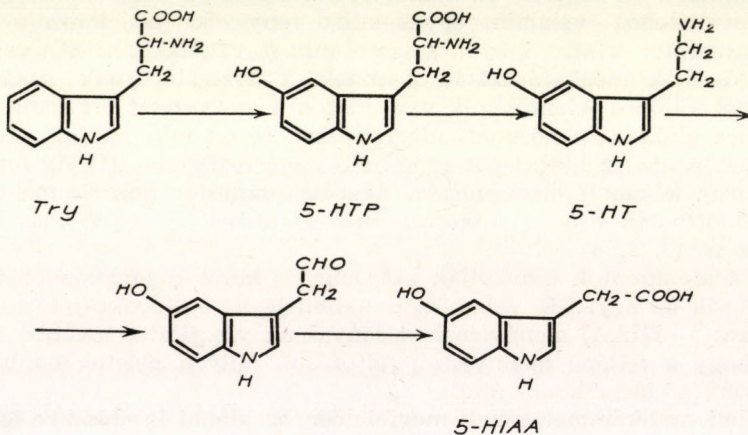
1. A szerotonin központi idegrendszeri funkciója

A SE központi idegrendszeri transzmitter szerepe az utóbbi évtized kutatásai alapján eldöntöttnek tekinthető. *Fuxe és mtsai.* (5, 6) tisztázták a szerotoninergás pályarendszer központi idegrendszeri lokalizációját. Eszerint a felszálló szerotoninergiás pályarendszerek sejt-testjei a mesencephalikus raphe magvakban találhatóak. Az innen felszálló rostokat medialis subcorticalis, és lateralis corticalis szerotoninergiás pályákra lehet osztani. A medialis kötegből

collateralisokat kap a hypothalamus, a preopticus area és az amygdalae területe. A lateralis köteg a corticalis területeket és a hippocampust látja el szerotoninergiás rostokkal. Szerotoninergiás idegvégződéseket ki lehet mutatni többek között a hypothalamusban, a preopticus területben, bizonyos amygdaloid magcsoportokban, valamint a hippocampusban és a septalis területekben.

A szerotoninergiás rendszer feltehetően résztvesz a testhőmérséklet szabályozásában (7), a hypophysis-hypothalamus rendszernél a releasing faktort képző sejtek szabályozásában (8), valamint alapvető szerepet játszik az alvás fiziológiájában (9).

A SE bioszintézise triptofánból (Try) kiindulva, enzimkatalízis segítségével két lépcsőben valósul meg. Az első lépésben a Try-ból a triptofán-5-hidroxiláz nevű enzim segítségével 5-hidroxitriptofán (5-HTP) keletkezik. Ez az első lépés a SE bioszintézisének meghatározó lépése. Az 5-HTP-ből az 5-hidroxitriptofán-dekarboxiláz enzim 5-hidroxitriptamint (5-HT), másnéven szerotonint (SE) képez. A képződött SE-ből a monoamino-oxidáz (MAO) segítségével 5-hidroxiindol-acetaldehid képződik, majd egy aldehid-dehidrogenáz 5-hidroxiindolecetsavvá (5-HIAA) alakítja a molekulát. (10) (1. ábra)



1. ábra

A SE agyi bioszintézishez szükséges triptofán a plazmából a vér-agy gáton keresztül aktív transzport útján jut be az agyszövetbe. Itt történik 5-ös helyzetben a hidroxileződés (5-HTP képzés), majd a dekarboxileződés (SE képzés). A képződött SE synapticus vesiculákban helyezkedik el. Ezekből történik a SE felszabadulás. A kiáramlott SE egy része kötődik a szerotonin receptorokon, másik részét a mitochondriálisan elhelyezkedő MAO elbontja. (10)

2. A szerotonin sugárbiológiai vonatkozásai

A SE egyéb élettani hatásai mellett sugárvédő hatással is rendelkezik. Valószínű, hogy a sugárvédelemben a SE egyik legfontosabb farmakológiai hatása, a vasoconstrictio érvényesül, amely a gastrointestinalis és genitális tractus ereinél a legkifejezettebb. Ennek következtében csökken a szöveti oxigén tenzió, ami a sugárrezisztenciát növeli. Általánosságban megállapítható, hogy jó össze-

függés van a szöveti hypoxia nagysága és a SE sugárvédő hatásának nagysága között. (11)

Számos szerző vizsgálta az ionizáló sugárzás okozta SE szint, ill. MAO aktivitásának változását, bár eredményeik eléggé eltérnek egymástól.

Ershoff és mtsai. (12) patkányok 450—900 rad (4,5—9,0 Gy)-al történt egésztest rtg. besugárzása után különböző időpontokban szignifikáns csökkenést figyeltek meg a vér, a lép, a vékonybél és az agy SE tartalmában. Ezzel szemben nem találtak szignifikáns csökkenést pl. a merkaptóetil-guanidinnal (MEG) előkezelt és 900 rad-dal (9,0 Gy) besugárzott kísérleti állatok szöveti SE szintjében. (13)

A rtg. besugárzás utáni szöveti SE szint csökkenés *Langerdorff és mtsai.* (14) szerint annak az eredménye lehet, hogy csökken a nagyenergiájú foszfátvegyületek koncentrációja, a dekarboxiláz enzimek is károsodnak, és ezért SE szintézise is sérül.

Az előbbiekkal ellentétben, *Paleić és mtsai.* (15) nagydózisú rtg. besugárzás után 1—2 órával nagymértékben megnövekedett SE szintet mértek a központi idegrendszerben. Megállapították, hogy a SE koncentráció növekedését közvetlenül a sugárzás okozta károsodás eredményezi.

Míg az ionizáló sugárzás okozta agyi SE szint változásra számos irodalmi adat található, addig a besugárzást követő MAO aktivitás változásának vizsgálatával csak néhány közlemény foglalkozik.

Pausescu és mtsa. (16) 400 rad (4,0 Gy) 60 CO-besugárzás után 24 órával nyúlagyból határozták meg a MAO enzim aktivitását. Azt találták, hogy az enzim aktivitása 655%-ra növekedett, ugyanakkor az agyi SE szint nem változott.

Catravas és mtsa. (17) neutron besugárzás után nem sokkal, csökkent MAO aktivitást mértek az agyban. γ -besugárzás esetén ugyanennek az enzimnek az aktivitása viszont fokozódott. A szerzők szerint ez az aktivitás növekedés felelős a besugárzás következtében fellépő magatartás-változásokért.

R. Adolfsson és mtsai. (18) a fentiekkel ellentétben besugárzás után 1, 3, illetve 24 órával nem találtak szignifikáns MAO aktivitás változást a patkányok központi idegrendszerében. Adolfsson a különböző szerzők által publikált egymástól eltérő MAO aktivitásokat az enzim konformációs állapotában bekövetkező allosztérikus változásokkal magyarázza, figyelembe véve az enzim turn-over-ének $t_{1/2}$ -ét, amely több mint 10 nap. (19)

D. Kočmierska-Grodzka és mtsai. (20) arra kerestek választ, hogy a besugárzott patkányok magatartása hogyan függ az agyszövet biokémiai változásaitól. Munkájuk alapján a következő eredményre jutottak:

a) a besugárzott kísérleti állatok psychomotoros aktivitása periodikusan változott,

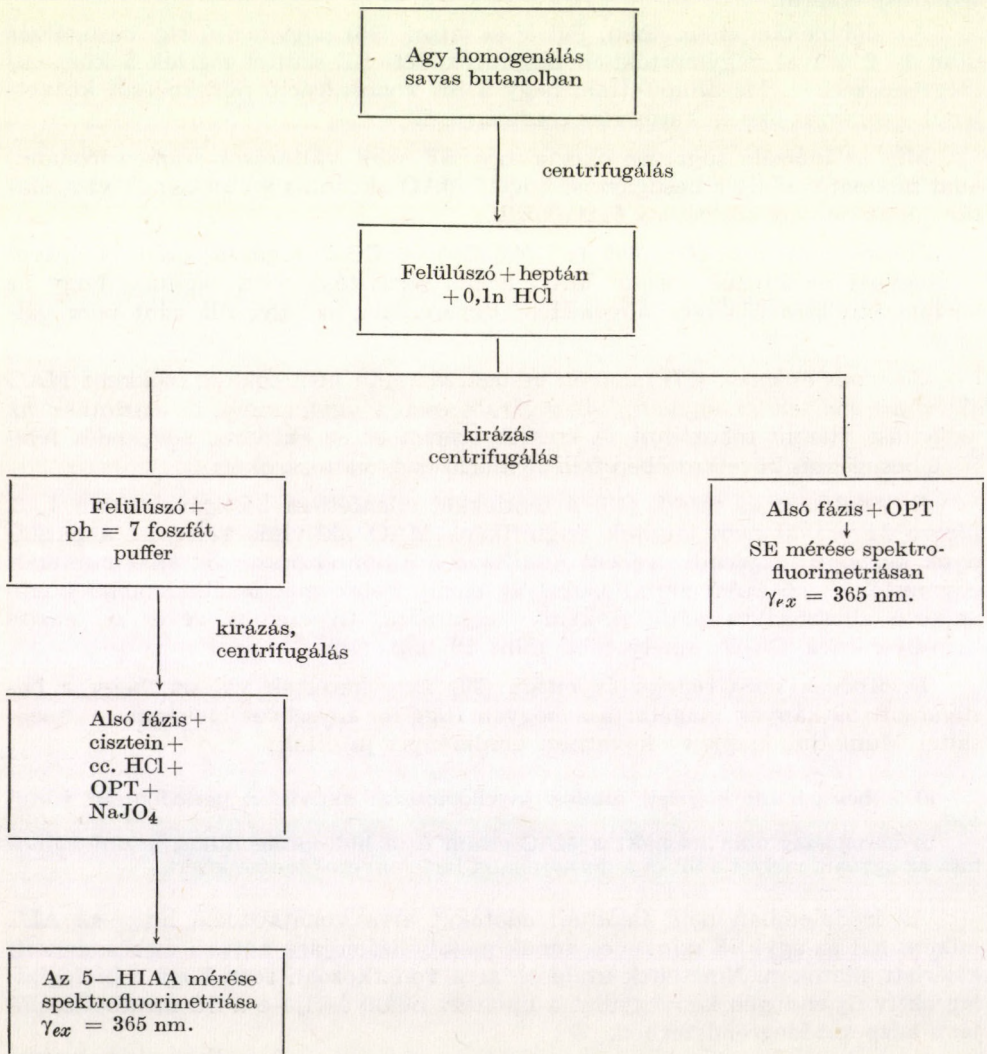
b) besugárzás után megnőtt a MAO-enzim és a hidropoteolitikus enzim aktivitása az agyban, melyet a SE és a noradrenalin tartalom csökkenése kísért.

Az irodalomban nem találtam adatokat arra vonatkozóan, hogy az AET miként hat az agyi SE szintre és annak metabolizációjára normál és besugárzott kísérleti állatokon. Nincsenek utalások arra vonatkozóan sem, hogy a biológiai-lag aktív új endogén kénvegyület a liponsav befolyásolja-e a SE metabolizációját a központi idegrendszerben.

Anyag és módszer:

1. Az agyi szerotonin és 5-hidroxiindolecetsav mennyiségének spektrofiliometriás meghatározása

Kísérleteinket 500 db CFLP törzsű hím albinó egereken (LATI, Gödöllő) végeztük, melyek súlya 20—30 g volt. Az ionizáló sugárzás letális dóziséval történt besugárzás, a különböző kezelések, ill. a kettő együttes alkalmazása után 1^h, 3^h, 5, ill. 24 múlva dekapitáltuk az állatokat. A SE bioszintézisének napszaki ingadozását figyelembe véve (10) kísérleteinket a nap egy meghatározott részében végeztük (délelőtt). A kísérleti állatok agyát amilyen gyorsan csak lehetett eltávolítottuk, majd súlymérés után a meghatározásig —20 C°-on tároltuk azokat. Az agyi SE tartalmat *Maickel és mtsa.* (21), az 5-HIAA-t pedig



2. ábra

Curzon és mtsa. (22) általunk módosított módszerével spektrofluorimetriásan határoztuk meg egy biológiai mintából. A mérés menete a következő volt:

Az agyat 5 ml sósavval telített butanolban (23) elhomogenizáltuk, majd 4000 ford./min-al, centrifugáltuk. A felülúszóból 3 ml-t vettünk ki és ezt 4 ml n-heptán és 0,5 ml 0,1 n sósavval ráztuk ki. Ekkor az agyban levő SE az alsó sósavas fázisba oldódott át. Ismételt centrifugálás után a felső fázisból a továbbiak során az 5-HIAA-t határoztuk meg. Az alsó sósavas fázisból 0,3 ml-t vettünk ki, majd ehhez 1,3 ml 10 n sósavban oldott 0,004% ortoftalaldehidet (OPT) mértünk. Ezután az oldatot 15 percre forró vízfürdőbe tettük, majd hűtés és 20 perc várakozási idő eltelte után mértük a SE-nak az OPT-vel történt kondenzációja során keletkezett, eddig még pontosan nem tisztázott szerkezetű fluorofor termékét 365 nm gerjesztési hullámhosszon SPEKOL spektrofluorimeteren (Zeiss). Kalibrációs görbe segítségével határoztuk meg az egyes minták SE tartalmát. Méréseink során meghatároztuk a SE visszanyerését is, mely 108%-nak adódott. Irodalmi adat: 95—105%. (21)

Az előbb említett felső heptános-butanolos fázisból történt az 5-HIAA mennyiségének meghatározása az alábbiak szerint:

5 ml felülúszót 1 ml pH = 7 foszfát pufferral ráztuk ki. Ekkor a semleges pH-jú vizes fázisba került át az 5-HIAA. Ismételt centrifugálás után a felső fázist leszívtuk, majd 0,5 ml alsó fázishoz hozzáadtunk 50 μ l 1% cisztein vizes oldatát, majd 1 ml cc. sósavat, 50 μ l 0,1% OPT metanolos oldatát, végül pedig 0,02% NaIO₄-t. 15 percre forró vízfürdőbe tettük a mintákat, majd hűtés után azonnal mértük a képződött termék fluoreszcenciáját szintén 365 nm gerjesztési hullámhosszon az előbb említett készüléken. Az egyes minták 5-HIAA-tartalmát szintén kalibrációs görbe segítségével határoztuk meg. A kivonási eljárás során mértük az 5-HIAA visszanyerését is, mely 93%-nak bizonyult. (Irodalmi adat: kb. 95%). (22)

A kivonási eljárás során az általunk történt módosítások a kivonó folyamatok mennyiségében ill. a fluorimetriás mérésre kerülő minták térfogatának megváltoztatásában történtek. Így lehetővé vált, hogy az eredeti eljárások alapján a megfelelő változtatások után a Zeiss gyártmányú fluoriméteren is mérni tudjunk agyi SE ill. 5-HIAA szinteket.

A kivonási eljárás sematikus vázlatát a 2. ábrán tüntettem fel.

Ezután elvégeztük a mérési eredmények statisztikai értékelését is. Student's féle kétmintás t-próba alapján számoltunk szignifikanciát, 0,5-nél alacsonyabb p értékeket tekintettünk szignifikáns eltéréseknek.

2. Az AET és a liponsav hatása a besugárzott kísérleti állatok agyi szerotonin és 5-hidroxiindolecetsav szintjére

Kísérleteink során 5 kezelési csoportot állítottunk össze:

- 9,0 Gy ⁶⁰Co gamma-besugárzás után ölés 1, 3, 5, ill. 24 múlva,
- 280 mg/kg AET ip. adása után ölés az előző időpontokban,
- 280 mg/kg AET ip. adása után 20 perccel 9,0 Gy ⁶⁰Co gamma-besugárzás után ölés az előző időpontokban,
- 50 mg/kg liponsav ip. adása után ölés az előző időpontokban,
- 30 mg/kg liponsav ip. adása után 9,0 Gy ⁶⁰Co gamma-besugárzás után ölés az előző időpontokban.

AZ AGYI SZEROTONIN-TARTALOM VÁLTOZÁSA A KÜLÖNBÖZŐ KEZELÉSEK

Csoportok	1h				3h			
	Kezelt	Kontr.	%	p	Kezelt	Kontr.	%	p
9,0 Gy ⁶⁰ Co-gamma besugárzás	0,3037 ±0,0053	0,3243 ±0,0057	93,2	< 0,1	0,3483 ±0,0382	0,4228 ±0,0445	82,3	< 0,1
280 mg/kg AET i.p.	0,7682 ±0,0387	0,6275 ±0,0118	122,3	< 0,05	0,6632 ±0,0298	0,5987 ±0,0092	110,9	> 0,5
280 mg/kg AET i.p. + 9,0 Gy ⁶⁰ Co-gamma besugárzás	0,5280 ±0,0128	0,5065 ±0,0103	104,4	> 0,5	0,4979 ±0,0242	0,4880 ±0,0079	98,8	> 0,5
50 mg/kg Lipon-sav i.p.	0,6045 ±0,0428	0,5024 ±0,0103	120,7	< 0,1	0,5634 ±0,0098	0,5024 ±0,0103	112,6	< 0,1
50 mg/kg Lipon-sav i.p. + 9,0 Gy ⁶⁰ Co-gamma besugárzás	0,2148 ±0,0301	0,3024 ±0,0167	71,0	< 0,1	0,3022 ±0,0340	0,3145 ±0,0479	83,5	> 0,5

Megjegyzés: Az értékek µg/l g agyszövetre vonatkoznak ± S.E.

AZ AGYI 5-HIDROXIINDOLECETSÁV-TARTALOM VÁLTOZÁSA

Csoportok	1h				3h			
	Kezelt	Kontr.	%	p	Kezelt	Kontr.	%	p
9,0 Gy ⁶⁰ Co-gamma be-	0,2478 ±0,0165	0,2075 ±0,0053	119,4	—0,5	0,2511 0,0095	0,2037 ±0,0105	123,3	< 0,001
280 mg/kg AET i.p.	0,2405 ±0,0135	0,3518 ±0,0149	68,4	< 0,001	0,2089 ±0,0360	0,3874 ±0,0206	53,9	> 0,001
280 mg/kg AET i.p. + 9,0 ⁶⁰ Co-gamma besugárzás	0,2169 ±0,0284	0,1877 ±0,0069	115,6	> 0,5	0,2517 ±0,0170	0,2368 ±0,0259	106,5	< 0,5
50 mg/kg Liponsav i.p.	0,2892 ±0,0048	0,2574 ±0,0189	95,7	> 0,5	0,2056 ±0,0243	0,3485 ±0,0303	79,9	< 0,05
50 mg/kg Liponsav i.p. + 9,0 Gy ⁶⁰ Co-gamma besugárzás	0,3141 ±0,0516	0,2655 ±0,0756	118,3	> 0,5	0,2358 ±0,0473	0,1881 ±0,0427	125,3	< 0,5

Megjegyzés: Az értékek µg/l g agyszövetre vonatkoznak ± S.É.

HATÁSÁRA AZ IDŐ FÜGGÉSÉBEN

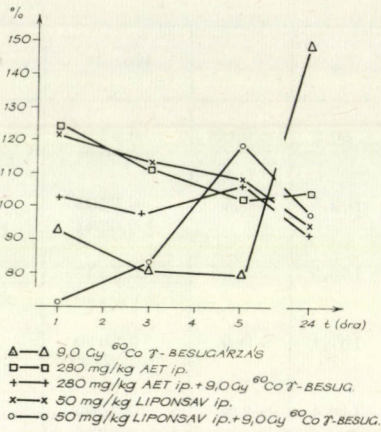
5h				24h			
Kezelt	Kontr.	%	p	Kezelt	Kontr.	%	p
0,3358 ±0,0188	0,4189 ±0,0277	80,2	< 0,05	0,4310 ±0,0088	0,2879 ±0,0099	149,7	< 0,001
0,5916 ±0,0233	0,5717 ±0,0061	103,5	> 0,5	0,6205 ±0,0761	0,5949 ±0,0320	104,3	> 0,5
0,5241 ±0,0112	0,4837 ±0,0066	106,5	< 0,05	0,5436 ±0,0126	0,5898 ±0,0088	92,2	< 0,05
0,5375 ±0,0191	0,5073 ±0,0213	107,4	> 0,5	0,2010 ±0,0433	0,2105 ±0,0207	95,5	> 0,5
0,4087 ±0,0392	0,3512 ±0,0179	116,4	> 0,5	0,3506 ±0,0221	0,3512 ±0,0179	99,8	> 0,5

2. táblázat

A KÜLÖNBÖZŐ KEZELÉSEK HATÁSÁRA AZ IDŐ FÜGGÉSÉBEN

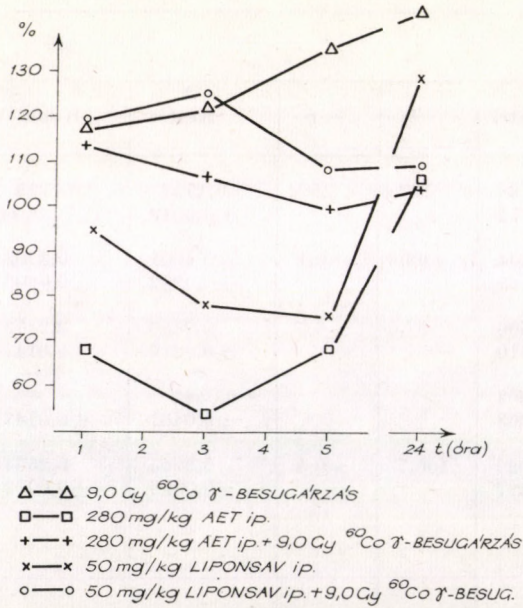
5h				24h			
Kezelt	Kontr.	%	p	Kezelt	Kontr.	%	p
0,2517 ±0,0123	0,1886 ±0,0112	133,5	< 0,001	0,1797 ±0,0049	0,1295 ±0,0034	138,8	< 0,001
0,3029 ±0,0866	0,4404 ±0,0142	68,8	< 0,1	0,4001 ±0,0222	0,3703 ±0,0293	108,0	> 0,5
0,2499 ±0,0298	0,2560 ±0,0310	97,6	> 0,5	0,2656 ±0,0219	0,2473 ±0,0141	107,4	> 0,5
±0,0241 ±0,0241	±0,0303 ±0,0303			±0,0461 ±0,0461	±0,0148		
0,2165 ±0,0748	0,2029 ±0,0287	106,7	> 0,5	0,2945 ±0,0329	0,2564 ±0,0053	110,4	> 0,5

AZ AGYI SEROTONIN SZINT VÁLTOZÁSA
AZ IDŐ FÜGGVÉNYÉBEN



3. ábra

AZ AGYI 5-HIAA SZINT VÁLTOZÁSA
AZ IDŐ FÜGGVÉNYÉBEN



4. ábra

a) 9,0 Gy ^{60}Co gamma-sugárdózissal sugaraztuk be a kísérleti állatokat, melyek előzőleg fizioológias sóoldatot kaptak így. A besugárzást az OSSKI ^{60}Co gamma-besugárzó készülékével végeztük. Az átmérő 50 cm, a légdózis-teljesítmény 0,4649 Gy/min, a besugárzás időtartama pedig 15 min volt. A kontroll csoport tagjai szintén fizioológias sóoldatot kaptak ip., majd a besugárzott egerekkel egyidőben dekapitáltuk azokat. Mivel az egér agyi SE-tartalma normál állapotban 0,3—0,9 $\mu\text{g/g}$, ill. az 5-HIAA mennyisége 0,25—0,35 $\mu\text{g/g}$ (10), ezért a továbbiakban is az egyes kezelési csoportoknál bekövetkezett változásokat a fizioológias sóoldattal előkezelt és a megfelelő időpontokban dekapitált kontroll egerek agyi SE, ill. 5-HIAA tartalmának $\%$ -ában fejeztem ki. A mérési eredményeket az I. és II. táblázatban ill. a 3. és 4. ábrán tüntettem fel.

9,0 Gy ^{60}Co gamma-besugárzás után már egy órával szignifikánsan csökkent az agyi SE szint, mely csökkenés 3 ill. 5 órával a besugárzás után fokozódott. 24 óra múlva viszont csaknem 150 $\%$ -a nőtt meg e biogén amin mennyisége az agyban.

A SE szint csökkenéssel párhuzamosan a besugárzás után már egy órával megnőtt a metabolit mennyisége az agyban, bár ez a növekedés még ebben az időpontban a statisztikai értékelés alapján nem bizonyult szignifikánsnak. 3 óra ill. 5 óra múlva viszont nagyon jelentőssé vált az 5—HIAA mennyiségének megnövekedése az agyban. Érdekesen alakult viszont 24 órával a mennyisége, ugyanis kb. 140 $\%$ -ra nőtt a kontrollhoz képest, ugyanakkor, amikor a SE is egy megnövekedett szintet mutatott.

b) A 280 mg/kg AET-vel intraperitoneálisan előkezelt egerek agyi SE szintje már egy órával a farmakon beadása után igen erősen megnőtt, mely növekedés három óra múlva mérséklődött, öt óra múlva pedig már nem tapasztaltunk szignifikáns változást a kontroll értékekhez képest. Ugyanakkor a sugárvédő vegyülettel előkezelt állatoknál az agyi 5-HIAA mennyisége igen erősen lecsökkent egy órával a beadás után, három óra múlva ez a csökkenés még kifejezettebbé vált. 5 órával az AET beadása után már megfordult a változás iránya, metabolit mennyisége csak kb. 30 $\%$ -kal volt alacsonyabb mint a kontroll érték, 24 óra múlva pedig már nem tudtunk különösebb változást kimutatni sem az agyi SE, sem az 5-HIAA tartalomban.

c) Igen érdekesen alakult a sugárvédő AET-vel előkezelt és besugárzott egerek agyi SE ill. 5-HIAA tartalma az idő függvényében. Úgy tűnik, hogy az AET kivédte az ionizáló sugárzás okozta csökkenést e biogén amin mennyiségében, ill. az 5-HIAA tartalom növekedését, hiszen a 280 mg/kg AET-vel ip. előkezelt, majd 20 perc múlva 9,0 Gy ^{60}Co gammabesugárzott egerek agyi SE és 5-HIAA mennyisége egyik időpontban sem változott szignifikánsan a kontroll értékekhez képest.

d) Az 50 mg/kg liponsavval ip. előkezelt és a megfelelő időpontokban dekapitált kísérleti állatok agyi SE és metabolit-szintjének változása hasonló irányt mutatott, mint az AET-vel előkezeltéké. A liponsav beadása után egy órával tapasztaltuk a legjelentősebb növekedést a neurotranszmitter mennyiségében az agyban, 3 óra múlva már mérséklődött ez a növekedés, míg öt órával a beadás után már nem mutatkozott szignifikánsnak a változás. 24 óra múlva pedig valamelyest alacsonyabb volt a SE szint, mint a kontroll érték. Ugyanakkor az 5-HIAA mennyisége az agyban liponsav adása után egy órával már csökkent, bár nem jelentős mértékben, 3 ill. 5 óra múlva viszont szignifikánsnak bizonyult ez a változás, jöllehet nem érte el az AET okozta csökkenést az 5-HIAA mennyiségében.

Nem mutatkozott viszont az előbb tapasztalt különösebb hasonlóság a két farmakon hatása között akkor, amikor a besugárzás előtt 20 perccel adtuk azokat.

e) Ugyanis 50 mg/kg liponsavval ip. előkezelt, majd 20 perc múlva ^{60}Co gamma-besugárzott egerek agyi SE szintje egy óra múlva szignifikánsan lecsökkent, majd ez három óra múlva valamelyest mérséklődött, öt óra múlva pedig meghaladta a kontroll értéket, jöllehet sem a háromórás sem az ötórás változás a statisztikai értékelés során nem bizonyult szignifikánsnak.

Ugyanígy nem volt szignifikáns az eltérés a besugárzás után 24 órával sem az agyi SE szintben.

A neutrontranszmitter metabolitjának mennyisége a besugárzás után egy órával megnőtt, ez a növekedés fokozódott 3 óra múlva, 5 óra múlva viszont már a kontroll értékhez közelített ez a változás. Meg kell jegyezni, hogy az agyi 5-HIAA mennyiségének ezek a változásai még 24 óra múlva sem bizonyultak szignifikánsnak a statisztikai értékelés során.

Eredmények megbeszélése:

Mérési eredményeink alapján megállapítottuk, hogy az ionizáló sugárzás letális dózisének hatására egy-öt óra múlva jelentősen csökken a kísérleti állatok agyi SE szintje, ugyanakkor megnő a metabolit, az 5-HIAA mennyisége. Ez jó összhangban van *Catras* és *mtsai*. (17), valamint *D. Kočmierska-Grodzka és mtsai*. (20) és mások eredményeivel, akik azt tapasztalták, hogy gamma-besugárzás után jelentősen megnő a SE-t bontó enzim, a MAO aktivitása. Feltételezésünk szerint ennek eredménye lehet az, hogy míg az ionizáló sugárzás után lecsökken az agyi SE szint, megnő a metabolit mennyisége.

Érdekesen alakult a besugárzás után egy nappal mért neurotranszmitter, ill. metabolit szintje. Valószínű az általunk tapasztalt megnövekedett értékek az ionizáló sugárzás utáni túlkompenzált bioszintézis és metabolizmus eredménye lehet.

Az AET agyi SE szint növelő hatása a következővel magyarázható: köztudott, hogy az AET a szervezetben merkaptotilquanidinné (MEG) alakul át (24), mely egy szabad szulfhidril csoportot tartalmaz. Ez az SH-csoport eredményezi tulajdonképpen a sugárvédő hatást, ugyanis ez vesz részt a sugárzás hatására keletkező aktív gyökök „eltakarításában”, reverzibilisen kapcsolódik a fehérjék, enzimek SH-csoportjaihoz és képez ún. „vegyes diszulfidokat”, amelyek a sugárzáskor az aktív gyökök hatására felhasadnak és így a fehérjék, enzimek regenerálódnak, míg a sugárvédő vegyületet oxidálódnak. (1)

Az irodalomból ismert, hogy a neurotranszmittert bontó enzim a MAO egy olyan rézközpontú flavoenzim (1 mol flavin L 100 000 g fehérje), mely 7—8 szulfhidril equivalens 10^5 g fehérjét tartalmaz (25,26).

Feltételezésünk szerint az előbbieket alapján az AET MEG-gé alakult termékének SH-csoportja reverzibilisen kapcsolódik ennek a polisulfhidril-tartalmú enzimnek SH-csoportjaihoz, így reverzibilisen bénul a MAO. Ez eredményezhette aztán azt, hogy egy órával az AET adása után szignifikánsan megnövekedett agyi SE szintet mértünk, ugyanakkor a metabolit szintje kb. 30%-kal lecsökkent. Amikor pedig már ez a reverzibilis kötődés megszűnt, a MAO aktivitása a normál szintre állt vissza, eredményezhette aztán azt, hogy 5—24 óra múlva már a SE, ill. az 5-HIAA mennyisége közel a kontroll szintre tért

vissza. Meg kell jegyezni, hogy az 5-HIAA mennyiségének változása jóval nagyobb arányúnak mutatkozott, mint a SE-é.

Az AET-vel történt előkezelés és az ionizáló sugárzás letális dózisének hatására nem tapasztaltunk különösebb változást az agyi SE, ill. 5-HIAA mennyiségében a kontroll értékekhez képest. Feltételezhető, hogy ebben az esetben az ionizáló sugárzás okozta MAO aktivitás növekedés, ill. az AET okozta MAO bénító hatás összegeződhetett, melynek eredményeként kaphattuk ezeket az eredményeket.

A liponsav, amely diszulfid-hidat tartalmazó heterociklusos vegyület, a szervezetben két proton felvételével a heterociklusos gyűrű hidrolizise következtében két aktív SH-csoportot tartalmazó dihidroliponsavvá alakul. Tekintettel arra, hogy az SH-csoportot tartalmazó vegyületek esetében, így az AET esetében is, mint azt már tudjuk, a sugárvédő hatás egyik lehetséges okaként a fehérjékkel (enzimekkel) alkotott „vegyes diszulfid” képzést tartják, feltételezhető, hogy a kívülről bejuttatott liponsav dihidroliponsavvá alakulva hasonló mechanizmus szerint fejtheti ki radioprotektív hatását. A liponsavval történt ip. kezelés után tapasztalt SE szint emelkedés, ill. 5-HIAA szint csökkenés az agyban ennek megfelelően a MAO enzim dihidroliponsav által történt reverzibilis gátlásnak is tulajdonítható. Természetesen e feltevés helyességét csak a MAO enzim aktivitásának hasonló körülmények között történt mérésével lehet igazolni.

Ugyanakkor a liponsav nem mutatta azt a védőhatást a központi idegrendszerben az ionizáló sugárzás letális dóziséval szemben, mint az AET. Ugyanis a besugárzás utáni csökkent SE szint még alacsonyabb lett ezeknél a kísérleti állatoknál, ugyanakkor az 5-HIAA mennyisége megnőtt 1—3 óra múlva. 24 óra múlva azonban már a liponsav is kivédte az ionizáló sugárzás okozta túlkompenszált bioszintézist és metabolizmust.

Feltételezhető, hogy az ionizáló sugárzás hatására a liponsav-dihidroliponsav reverzibilis redoxrendszere (27) megbomlik és így nem képes a MAO-val „vegyes diszulfid” kötésre, aminek következtében nem befolyásolta a sugárzás okozta neurotranszmitter szint csökkenést néhány órával a besugárzás után. 24 óra múlva viszont már kivédte az AET-hez hasonlóan azokat a nagyarányú szintváltozásokat, melyek a SE, ill. 5-HIAA mennyiségében következtek be.

Röviden összefoglalva, megállapítható, hogy az ionizáló sugárzás okozta MAO aktivitás növekedés eredményeként a neurotranszmitter és metabolit szintjének szignifikáns változásait az AET kivédte. Ebből a szempontból a liponsavval történt előkezelés nem mutatkozott ilyen hatékonynak.

A különböző sugárvédő vegyületek ill. az ionizáló sugárzás okozta SE és 5-HIAA szint változására pontosabb választ a MAO enzim aktivitásmérése után kaphatunk. A szerotonin és metabolitja agyi szintjének mérése besugárzott állatokon, valamint ezen szintek változásai azért különösen fontosak, mert rámutatnak — indirekt módon — az ionizáló sugárzás okozta teljesítőképesség változásokra.

Köszönetemet fejezem ki dr. Benkő György tudományos osztályvezetőnek az anyag konzultálásáért és Tóth Imrénének lelkes, odaadó munkájáért.

1. *Várterész V.*: Sugárbiológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1963.
2. *Kramer, M. V., S. M. Michaelson*: Radiat. Res. 49. 1972. 563.
3. *Catravas, G. N., McHale, C. G.*: Radiat. Res. 58. 1974. 462.
4. *Nair, V.*: Nature 208. 1965. 1293.
5. *Fuxe, K., Hokfelt, T., Kugerstedt, U.*: Principles of Pharmacology., Ed.: Clark, W. G., Acad. Press. New York 1970.
6. *Fuxe, K., Johnsson, G.*: Serotonin; New Vistas, Advances in Biochemical Pharmacology, Eds.: Costa, E., Gessa, G. L., Sandler, M., Raven Press., New York, 10. 1974. 1.
7. *Feldberg, W., Mayers, M. D.*: J. Physiol. 239. 1965. 177.
8. *Wurtman, R. J.*: Neurosci. Res. Prog. Bull. 2. 1971. 9.
9. *Jouvet, M.*: Science 32. 1969. 163.
10. *S. Garattini, L. Valzelli*: Serotonin Elsevier Publ. Comp. 1965.
11. *Bacq, Z. M.*: Chemical protection against ionizing radiation. Springfield Ill. Ch. Thomas 1965.
12. *B. H. Ershoff*: Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med. 110. 1962. 536.
13. *B. H. Ershoff, E. M. Gal*: Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med. 108. 1961. 160.
14. *Langendorff, H., Melching, H. J.*: Strahlentherapie 110. 1959. 505.
15. *Paleic, Dj., Randic, M.*: Int. J. Rad. Biol. Vol. 6. 1963. 241.
16. *Pausescu, E., Chirvasie, R.*: Strahlentherapie 145. 1973. 76.
17. *Catravas, G. N., C. G. McHale*: J. Neurochem. 24. 1975. 673.
18. *R. Adolffson, B. Eckert, C. G. Gottfries, L. Oreland, A. Wiberg, B. Winblad*: Strahlentherapie 153. 1977. 431.
19. *Abeles, R. H., A. H. Tashjian*: Biochem. Pharmacol. 24. 1975. 307.
20. *D. Kocmierska-Grodzka, A. Romatowska, A. Szymanski*: Strahlentherapie 150. 1975. 102.
21. *R. P. Maickel, R. H. Cox*: Int. J. Neuropharmacol. 7. 1968. 275.
22. *G. Curzon, A. R. Green*: Brit. J. Pharmacol. 39. 1970. 653.
23. *Cang, C. C.*: Int. J. Neuropharm. 3. 1964. 643.
24. *Sztanyik B. L.*: Adatok az AET szerkezetileg rokon vegyületek sugárvédő hatásához. Kandidátusi értekezés. Budapest. 1965.
25. *V. G. Erwin, L. Hellerman*: The J. of Biol. Chem. 242. 1967. 4230.
26. *L. Hellerman, D. S. Coffey, A. H. Neims*: J. Biol. Chem. 240. 1965. 290.
27. Lipoic acid. Medexport kiadvány, 1980.

Секейхиди Л-не:

ДЕЙСТВИЕ РАДИОПРОТЕКТОРОВ НА МЕТАБОЛИЗМ
МОЗГОВОГО СЕРОТОНИНА ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ОБЛУЧЕННЫХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Frau Dr. Katalin Székelyhidi: Die Wirkung von Strahlenschutzverbindungen auf die Serotoninmetabolisation des Gehirns bei bestrahlten Versuchstieren.