

Adatok a nitrogénmustár (NM) radiomimetikus hatásához*

Írta: **Dávid Gábor** dr. orvosalezredes és **Fiam Béla** dr. orvosalezredes,
az orvostud. kandidátusa.

A sugárpatológia a II. világháború utáni előrehaladása maga után vont az azon anyagok patofiziológiai hatásainak vizsgálatát, melyek az ionizáló sugárzásához hasonló kóros folyamatokat indítanak meg. Ismerve az ionizáló sugárzások citosztatikus hatását, feltételezhető volt, hogy a citosztatikumok is hasonló kóros folyamatokat indukálnak. Így irányult a figyelem a NM hatásának vizsgálatára, mely név tulajdonképpen egy vegyületcsoportot jelez (etil-bisz-béta-klóretilamin, izopropil-bisz-béta-klóretilamin, metil-bisz-béta-klóretilamin, trisz-béta-klóretilamin). E citosztatikus vegyületek azonban erősen toxikusak, s a kutatások arra irányultak, hogy a citosztatikus hatás megtartása mellett általános toxikus hatásukat csökkentésék. A ma alkalmazott mitózisgátlók java része a NM derivátumai.

A NM radiomimetikus hatásairól 1946 óta több közlemény számolt be (*Anslow, Güllmann, Phillips, Graef, Karnofsky* és munkatársaik), melyekben megegyező és ellentmondó adatokat találhatunk, az alkalmazott dózis, a felhasználási kísérleti állatfaj, vizsgálati időpont stb. eredményeként. Tekintve a nyúlakon végzett kísérletek hiányos voltát, — ez állatfajon a korai sugárhatásra bő tapasztalataink voltak — szükségesnek láttuk a NM korai károsító hatásainak vizsgálatát.

Vizsgálati módszerek:

1. A vizsgálatokhoz 70 db 2600 g átlagsúlyú, vegyestörzsű és nemű nyulakat használtunk fel.
2. Az állatoknak az előzetes toxicitási vizsgálatok alapján egységesen 5 mg/állat trisz-béta-triklóretilamin-HCl-ot adtunk i. v. Az alkalmazott dózis megfelel a DL 50/10 napnak.
3. A vizsgálatokhoz szükséges vért szívpunkcióval nyertük. Az alvadás tényezőinek vizsgálatát a már közölt módszerek szerint (*Fiam*) végeztük.
4. A vörösvértest, fehérvérsejtek, trombociták számának vizsgálatát a szokásos eljárásokkal végeztük.
5. A vér fehérfrakcióit félmikro-papirelektroforezissel határoztuk meg.
6. A kolineszteráz-aktivitás vizsgálata *Dávid—Gyarmati-féle* S-kolineszteráz-meghatározási módszerrel történt.
7. A tranzamináz aktivitást a *Dávid—Gyarmati* által módosított *Dubach* eljárással vizsgáltuk.

* A közlemény az M. N. Központi Kórház 60 éves jubileuma alkalmából tartott tudományos konferencián elhangzott előadás alapján készült.

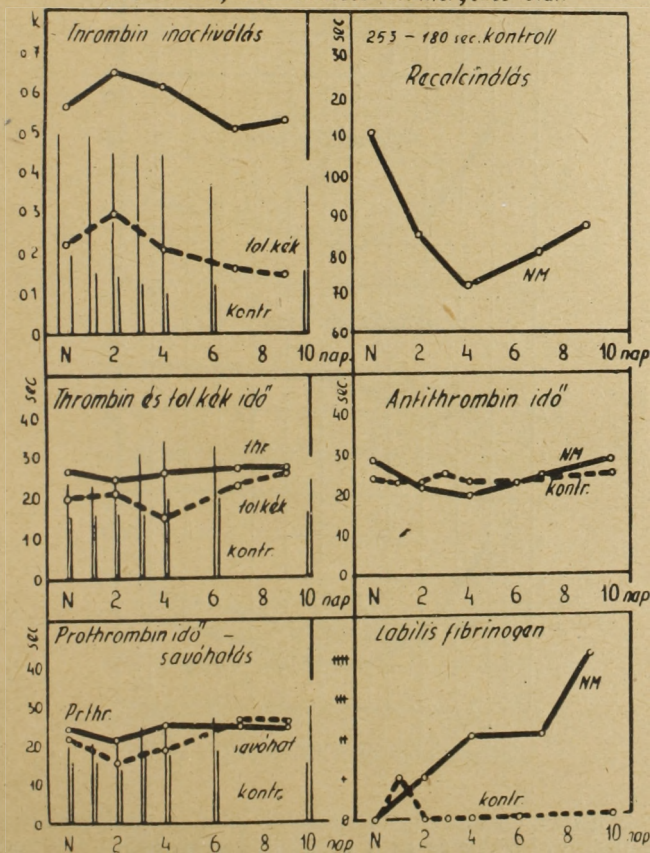
8. A vérsavó —SS—, —SH szintjének meghatározása a Gyarmati által módosított Cságoty módszerrel történt.

9. Állataink egy részét (14 db) az NM mérgezés előtt egy hónapig Flexner IV/a. törzzsel immunizáltuk, az agglutinációs immuntiter meghatározásokat Thiry Lajos dr. o. alez. végezte.

Kísérleti eredmények:

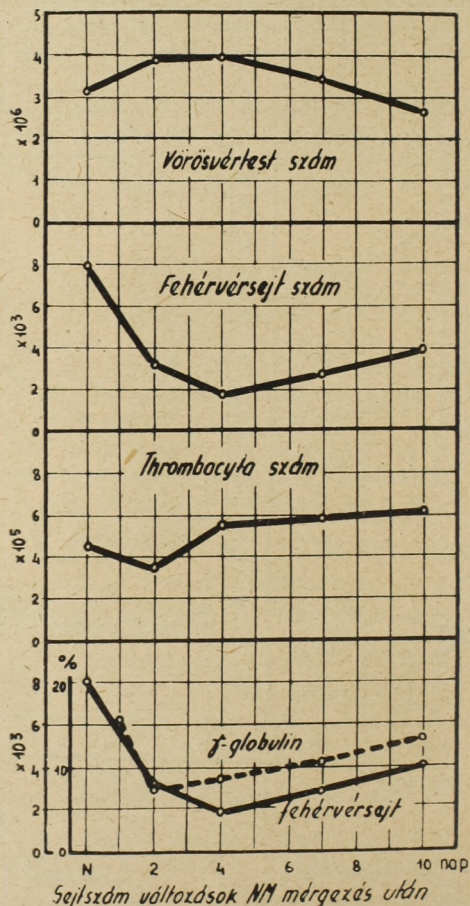
Véralvadás vizsgálatok: A NM-okozta alvadásvizsgálati eredményeinket az 1. sz. ábrában foglaltuk össze. Az eredmények azt mutatják, hogy a véralvadás mechanizmusa alapvető módon nem károsodott. A trombin és toluidinkék idő

Alvadási tényezők változása NM mérgezés után



nagyjából állandó szinten maradt — a kontrollhoz viszonyítva inkább kis fokban gyorsul —, tehát nem tekinthető jelentős változásnak. Az egyfázisú protrombin-ido és a savó protrombin aktiváló hatása változatlan, megegyezik a kontrollal, nem változik az antitrombin-ido sem.

A trombineltűnés sebessége az első négy napban kissé fokozódik, majd a kiindulási értékre tér vissza. Az eltűnési sebesség toluidinkékes befolyásolása lényegében az eredeti értékekkel paralell mozog. Ez arra mutat, hogy a kezdeti fokozódott inaktiválás nem heparinémiás jellegű. A rekalcinálási-idő jelentősen megrövidül és már kezdő értékben is a kontrollonál kisebb, felgyorsult idővel indul. Változásokat kaptunk a béta-naftolos labilis fibrinogen meghatározásokkal is. A labilis fibrinogen, mely ismételt vérvételek esetében csak

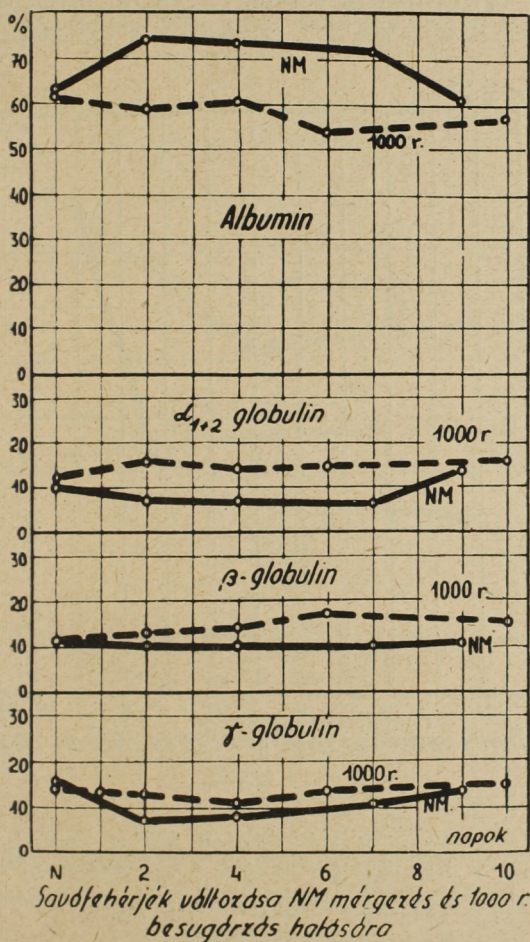


átmenetileg és gyenge pozitívásban jelenik meg a keringésben, NM mérgezés esetén pozitívvá válik és ez a pozitívítás a vizsgálati idő végére magas szintet ér el.

A vér alakos elemeinek kvantitatív változása: A NM az általunk alkalmazott dózisban nem okozott lényegesebb változást a vörösvértest-számban, átmeneti emelkedés után a kísérletek végére kissé csökkenést észleltünk. A kontroll (ismételt szívpunkció) állatokon végzett meghatározások inkább állandó, enyhén csökkenő értékeket adtak.

Az irodalmi adatoknak megfelelően a mérgezés leukopéniát hozott létre, mélypontját a 2—5 nap között érte el. Már itt meg kell említenünk, hogy a fehérvérsejt-szám és a gamma-globulinszint alakulása jellegzetes paralleltást mutat.

Igen érdekesnek tartjuk a vérlemezke-szám viselkedését, mely kezdeti



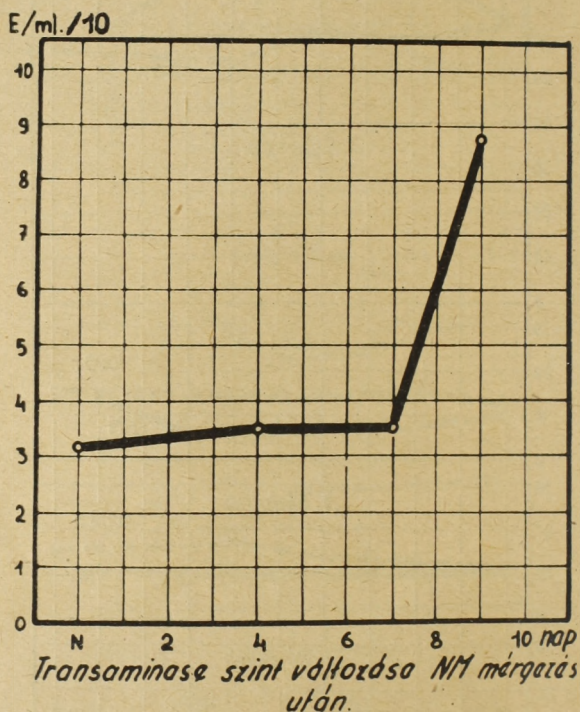
csökkenés után fokozott, lassú emelkedésbe megy át. Talán — bár erre még bizonyítékaink nincsenek — ezzel magyarázható a rekalcinálási idő rövidülése.

A vérfehérvék megoszlásának változása: azt mutatja, hogy a kísérleti idő elején albumin-szint emelkedés, alfa- és gamma-globulinszint csökkenés jelentkezik, míg a kísérleti idő végén mind az albumin, mind az alfa- és gamma-globulin a kiindulási értékre tér vissza. A béta-globulinszint az egész vizsgálati idő alatt változatlan.

Ábránkon összehasonlításul feltüntettük 1000 r. teljест besugárzást kapott nyulak savófehérjéinek változását is.

A nem specifikus kolineszteráz aktivitás a vizsgálatok ideje alatt változatlan maradt.

Tranzamináz vizsgálata: Míg normál állatokon az ismételt szívpunkciók ellenére sem kaptunk S—GOT-aktivitás emelkedést, addig a NM mérgezett állatok tranzamináz-aktivitása a kísérlet elején a normális felső határán mozgott, a kísérlet végére kifejezett kóros emelkedésbe csapott át.



A vérsavó SS-, SH-szintje vizsgálataink szerint kezdeti csökkenés után változatlanul alacsony értékeket mutat, míg a kettőből számított SS/SH kvóciens, tekintve az azonos irányú elmozdulásokat, gyakorlatilag változatlan maradt.

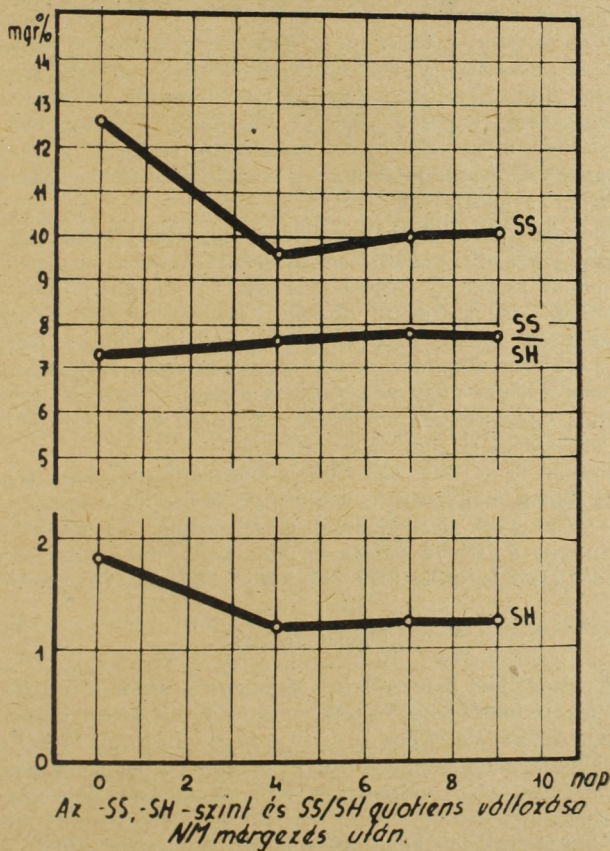
Az antitest-titer a mérgezést megelőzően végzett immunizálás után változatlan maradt, megtartotta az immunizálás befejezésekor kialakult 1:1400 titert.

Az eredmények megbeszélése:

Kísérleti eredményeink egy részükben megfelelnek az irodalmi adatoknak. Bár Jacobson, Spurr és Allen mind radiáció, mind NM hatásként alvadásztálsról számol be, Jegorov és Bocskarijev felhívja a figyelmet, hogy ez csak közel halálos sugárkárosodást követően alakul ki. Fiam hasonló meg-

állapításokra jutott a radiációt követő korai alvadászavar vizsgálatakor. A közölt kísérleti adatok alapján feltételezzük, hogy NM mérgezés esetében is korai alvadászátlás csak nagy dózisok alkalmazása után alakul ki.

Graef—Karnofsky és munkatársaik megállapították, hogy a vörösvértest-szám NM mérgezés után változatlan marad. Eredményeink nem térnek el ettől a megállapítástól, mi a mégis észlelhető növekedést, illetve csökkenést a kezdeti plazmabesűrűsödésnek, majd a szívpunkciók okozta arteficiális anémizálódásnak tulajdonítjuk. A leukopéniára vonatkozó észleléseink



megegyeznek az irodalomban eddig is ismert és leírt eredményekkel. A trombocita-szám az irodalmi adatok szerint kezdetben csökken, majd lassan emelkedik, a normális értéket csak a 10. nap után éri el. Ismertetett adataink ugyancsak korai csökkenést mutattak, de mi már a 4. naptól kezdve emelkedést észleltünk, mely ekkor már túlhaladta a kiindulási értéket. A trombocita-szám és az alvadási értékek, különösen a rekalcinálási idő viselkedése arra mutat, hogy a trombolasztin-képzés és ezen belül a trombocita-komponens szintje és funkciója változatlan.

A vérfehérjék megoszlásában eredményeink a béta-globulinszint változatlansága mellett albumin-szint növekedést, alfa- és gamma globulinszint csökkenést mutatnak. Elektroforézissel NM-al mérgezett nyulak vizsgálati adatairól csak *Solarino* és *Tripodó* számol be. Kísérleteikben kis mennyiségű NM [0,1—0,2 mg/kg] adása után albumin csökkenést és globulin, különösen gammaglobulin emelkedést észleltek. Tekintve az általuk alkalmazott dózis alacsony voltát, a két kísérlet eredményeit nem lehet összehasonlítani, illetve együtt értékelni. A radiomimetikus hatás értékeléséhez ismertettük 1000 r-el besugárzott nyulak adatait a szérum fehérjefrakcióira vonatkozóan, a sugárzással kapott frakcióváltozások megfelelnek az irodalmi adatoknak. Véleményünk szerint az alkalmazott NM dózis nem hozta létre azt a változást mint az 1000 r teljesest besugárzás. Hasonló következtetésre jutottunk már az alvadási viszonyok értékelésekor is. Bár gamma-globulin csökkenést észleltünk, az antitest-titerben nem kaptunk változást. Ez megfelel az ionizáló sugárzások kapcsán észlelt adatoknak. A besugárzás előtt létrehozott antitest-titer a sugárkárosítás után nem változik, vizsgálataink arra mutatnak, hogy ez a megállapítás a NM okozta károsítás esetében is érvényes (*Saslaw, Carlisle, Troickij*).

Az s-kolinesztráz aktivitásában változást nem találtunk, holott *Thompson* tengerimalacokon végzett vizsgálataiban jelentős aktivitás-csökkenésről számol be, kénmustár mérgezés esetében. Ez adattal szemben *Domokos* és *Kelemen* terápiás NM-adagolás során hozzánk hasonlóan nem észlelt aktivitásváltozást. *Thompson* adatait már azért sem fogadhatjuk el összehasonlítási alapul, mert percután alkalmazott 100 mg/kg kénmustár mérgezésről számol be és ez a dózis extrém nagy adagnak tekinthető. Meg kell jegyeznünk még azt is, hogy más kísérletekben egyikünk beigazolta a kénmustár bőr-kolineszteráz bénító képességét (*Dávid—Kenéz*).

A tranzamináz (S—GOT) aktivitás a kísérleti idő végén kóros emelkedést mutatott. Ennek magyarázata véleményünk szerint a megindult és kiterjedt parenchimaszervek destrukciójában keresendő. Ezt mutatja lényegében a labilis fibrinogen pozitívvá válása is, valamint *Tanka* által végzett hisztopatológiai vizsgálatok is, melyekről egy külön közleményben számolunk be

Összefoglalás:

A szerzők vizsgálták 5 mg/állat NM-mérgezés után kifejlődő kórélettani folyamatokat és eredményeiket összehasonlították teljesest besugárzás okozta elváltozásokkal. A vizsgálatokhoz 70 nyulat használtak fel. Megállapították:

1. Az alvadás értékei nem változnak, a labilis fibrinogen pozitívvá válik.
2. A vörösvértest szám változatlan, leukopénia és trombocita szám emelkedés jön létre.
3. A vérfehérje frakciók közül az albumin emelkedik, az alfa- és gammaglobulin csökken, a béta-globulin változatlan marad.
4. Az s-kolineszteráz aktivitás változatlan marad.
5. A tranzamináz aktivitás a 8. naptól fokozott.
6. A savó -SS-, -SH szintje csökken, az SS/SH hányados változatlan.
7. A Flexner IV/a törzsszel kifejlesztett immuntiter az immunizálás után mérgezett állatoknál változatlan maradt.

A szerzők köszönetet mondanak *Thiry Lajos* dr. orvosalezredesnek az immunitási kísérletekben nyújtott segítségével, továbbá a kísérletek lebonyolításában közreműködő *Erdei Mártonné* és *Gaszó Margit* laboratóriumi asszisztensóknak.

1. Allen J. G.—L. O. Jacobson: Science. 105:388, 1947. — 2. Anslow W. P. és tsai.: J. of Pharm. and Exp. Ther. 91:224, 1947. — 3. Cságoty E.: Acta Pharmaceut. Hung. 1957. 6. szám 267. o. — 4. Dávid G.—Gyarmati L.: Kísérletes Orvostudomány. 1960. Megjelenés alatt. — 5. Dávid G.—Gyarmati L.: Nem közölt adat. — 6. Dávid G.—Kenéz I.: Előadás a M. N. Közp. Kórház 60 éves jubileumi kongr. — 7. Fiam B.: Honvédervos. 9:101, 1957. — 8. Fiam B.: Kandidátusi dissz. 1959. — 9. Graef I.—D. A. Karnofsky és tsaik: Am J. Path. 24:1, 1948. — 10. Jacobson L. O. és tsaik: J. Lab. Clin. Med. 33:1566, 1948. — 11. Jegorov A. P.—V. V. Boeskarjev: Vértképzés és ionizáló sugárzás. Medgiz. 1954. Moszkva. — 12. Saslaw S.—H. N. Carlisle: J. Lab. Clin. Med. 53:896, 1959. — 13. Solarino G.—C. Tripodo: Boll. Soc. Ital. biol. sper. 30:737, 1954. — 14. Thompson R. H. S.: J. Phys. 105:370, 1947.

Подполковник мед. службы д-р. Г. Давид и подполковник мед. службы д-р. Б. Фиаи, кандидат мед. наук:

ДАННЫЕ О РАДИОМИМЕТИЧЕСКОМ ВЛИЯНИИ АЗОТИСТОГО АНАЛОГА ИПРИТА (ААИ)

Авторами исследовались патофизиологические процессы, наступившие после отравления животных введением 5 мг/животного ААИ и результаты сравнивались с изменениями после общего рентгеновского облучения. Эксперименты проводились на 70 кроликах. Следующие были установлены:

- 1) Показатели свертывания не изменяются, лабильный фибриноген станет положительным.
- 2) Число эритроцитов без изменений, наблюдается лейкопения и повышение числа тромбоцитов.
- 3) Из фракций белков крови повышается альбумин, снижается альфа- и гаммаглобулин, а бетаглобулин не изменяется.
- 4) Изменения холинэстеразной активности сыворотки не отмечены.
- 5) С восьмью дня усиливается трансаминазная активность.
- 6) Дисульфидный и сульфгидрильный уровень сыворотки снижается, а частное $\frac{SS}{SH}$

остается без изменений.

- 7) Иммунный титр, развитый штаммом Флекснера IV/a оказался неизменным после иммунизации.

Dr. G. Dávid, Oberstl. d. San., Dr. B. Fiam, Oberstl. d. San., Kandidat d. med. Wissensch.:

BEITRÄGE ZUR RADIOMYMETISCHEN WIRKUNG VON STICKSTOFFLOST

Verfasser untersuchten nach durch 5 mg pro Tier Stickstofflostgabe erzeugter Vergiftung auftretende pathophysiologische Vorgänge und verglichen diese mit den nach Ganzkörperbestrahlung wahrnehmbaren Veränderungen. Es sind 70 Kaninchen untersucht worden.

Ergebnisse: 1. Die Blutgerinnungswerte änderten sich nicht, das labile Fibrinogen wurde positiv. 2. Die Erythrozytenzahl war unwandelbar, es traten Leukopenie und Thrombozytenvermehrung auf. 3. Unter den Bluteiweissfraktionen erhöhte sich das Albumin, erniedrigten sich das Alfa- und Gammaglobulin, während das Betaglobulin unverändert blieb. 4. Die Wirksamkeit der S-Cholinesterase blieb konstant. 5. Die Transaminase-Aktivität war vom 8. Tage angefangen erhöht. 6. Der -SS-, -SH-Spiegel des Serums verringerte sich, der SS/SH-Quotient war invariabel. 7. Der gegen Flechsner IV/a-Stamm entwickelte Immunitätstiter war bei nach der Immunisierung vergifteten Tieren unveränderlich.