

KÍSÉRLETES KÖZLEMÉNY

Magyar Néphadsereg Egészségügyi Szolgálat
és Országos Rheuma- és Fürdőügyi Intézet

A mellékvese funkcióváltozása heveny sugárbetegségben

(III. közlemény: AET adagolására bekövetkező változások)

Írta: **Dávid Gábor** dr. orvosalezredes, **Farádi László** dr. orvosvezérőrnagy,
Tanka Dezső dr.

Előző közleményeinkben (1, 2) részletesen vizsgálat tárgyává tettük a sugárbetegség korai stádiumában bekövetkező mellékvese funkcióváltozásokat. Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy döntő jelentőségű lehet a sugárbetegség korai stádiumában (1—10. nap) bekövetkező mellékvese funkcióváltozás, illetve a mellékvesék funkcionális állapota.

A modern sugárvédő vegyületek közül — ez idő szerint — legjelentősebb radioprotektív hatással az aminoetilizotiuronium (AET) rendelkezik. Az AET hatásmódja még nem tisztázott. Főleg szerkezeti kutatások tisztázták az aminoalkil-izotiuroniumok molekuláris szerkezete és a protektív hatás közötti összefüggéseket. A protektív hatásért nem az izotiuronium-csoport önmagában felelős, jelentős sugárvédő hatás csak az 1—3 tagú szénláncot tartalmazó vegyületekkel érhető el. A legutóbbi évek vizsgálatai szerint bizonyosra vehető, hogy az AET sugárvédő hatása nem szisztémás effektussal magyarázható, hanem fiziko-kémiai kölcsönhatás eredménye, hiszen sejtszuspenziókban, sőt makromolekuláris rendszerekben *in vitro* is jelentős sugárvédő hatással rendelkezik. Arra még nincsenek meggyőző bizonyítékok, hogy ez a fiziko-kémiai sugárvédő hatás a szabad gyökök inaktiválása, vagy a biológiailag aktív molekulák ideiglenes védelme, illetve restitúciója révén valósul-e meg (4, 5, 6).

Célszerűnek láttuk megvizsgálni, hogy az AET, részben önmagában, részben pedig sugárvédő vegyületként alkalmazva, azaz a kísérleti állatot ért sugárbehatással kombinálva, milyen funkcióváltozást okoz a mellékvesék működésében. Az AET besugárzást közvetlenül megelőzően közzismerten jó védelmet biztosít. Újabb irodalmi adatok szerint (3, 5) ez az effektus még fokozható, ha az AET adását a besugárzás után az első napon megismételjük. Ezen adatokra támaszkodva alkalmaztuk kísérleteinkben az AET-t.

Methodika

Kísérleteinkhez 140—180 g súlyú azonos törzsből származó Wistar eredetű, komplett szintetikus étrenden tartott him patkányokat használtunk.

A következő állatcsoportokat képeztük:

1. 240 patkánynak csak AET-t adagoltunk, éspedig 200 mg/kg-ot intraperitoneálisan, majd 24 óra múlva 100 mg/kg-ot, ugyancsak intraperitoneálisan, neutrális vizes oldatban.

2. 240 patkány egésztest röntgenbesugárzást kapott, a $DL_{50/30}$ -nak megfelelő sugáradaggal (800 r levegődózis, 180 kV, 10 mA, 0,5 mm Cu szűrő).

3. 240 patkány 30 perccel a $DL_{50/30}$ dózisú egésztest röntgen besugárzás előtt 200 mg/kg AET-t, majd 24 óra múlva újból 100 mg/kg AET-t kapott intraperitoneálisan.

4. Kontroll gyanánt 60 db egészséges, be nem sugárzott, AET-vel kezelt, azonos törzsből származó, azonos étrenden tartott hím patkány szolgált.

Valamennyi csoportban az állatok feldolgozása a besugárzás után 24, 48, 120, 240 óra múlva történt. (Természetesen az 1. és 3. csoportban a 24 óra múlva esedékes második AET injectiót az állatok nem kapták meg.)

Az adott időpontokban elvégeztük:

a) A mellékvesevénából elfolyó vér kortikoszteron tartalmának kvantitatív meghatározását (*in vivo* kísérletek).

b) A mellékvesék kortikoszteron szintetizáló képességének vizsgálatát (*in vitro* kísérletek).

c) Az a) kísérletsorozatból származó állatok mellékveséjét szövettanilag is feldolgoztuk.

Valamennyi kísérletünk metodikájára nézve utalunk előző közleményeinkre. (1, 2).

1. sz. táblázat

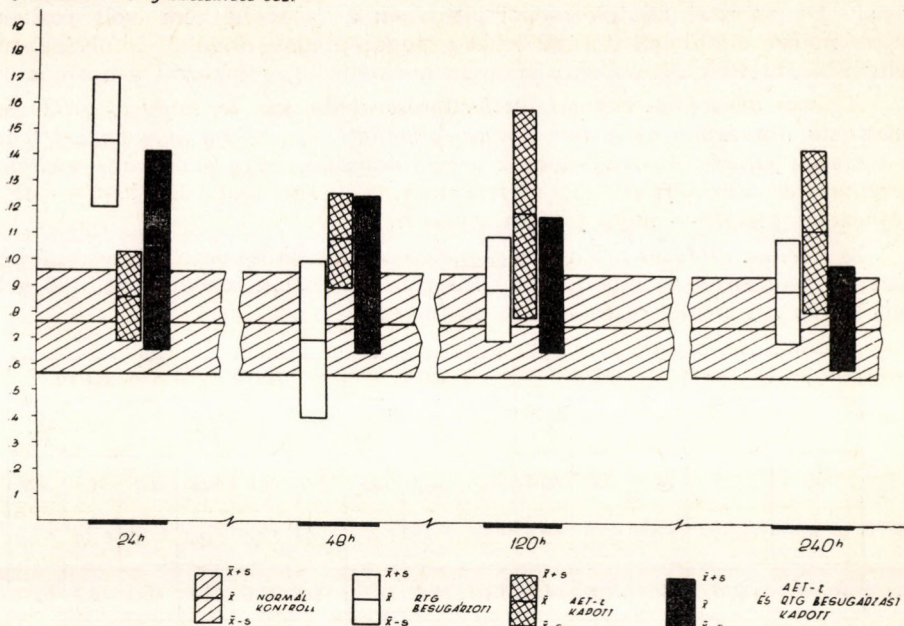
	NORM. KONTROLL	24 h			48 h			120 h			240 h			
		RTG	AET	AET+ RTG	RTG	AET	AET+ RTG	RTG	AET	AET+ RTG	RTG		AET	AET+ RTG
											a.	b.		
\bar{x}	6,6	5,5	6,0	10,5	6,9	6,9	10,9	10,8	8,8	12,6	5,9	1,6	6,5	10,9
$\pm s$	$\pm 1,4$	$\pm 1,0$	$\pm 2,9$	$\pm 4,0$	$\pm 0,8$	$\pm 3,5$	$\pm 3,4$	$\pm 1,4$	$\pm 3,9$	$\pm 5,0$	$\pm 1,2$	$\pm 0,9$	$\pm 2,2$	$\pm 3,9$
$\bar{x}+s$	8,0	6,5	8,9	14,5	7,7	10,4	14,3	12,2	12,7	17,6	7,1	2,5	8,7	14,8
$\bar{x}-s$	5,2	4,5	3,1	6,5	6,1	3,4	7,5	9,4	4,9	7,6	4,7	0,7	4,3	7,0
n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	35	25	60	60
p		50(p<40)	50(p<60)	1(p<0,1)	80(p<90)	50(p<60)	1(p<0,1)	1(p<0,1)	5(p<10)	p<0,1	10(p<20)	p<0,1	80(p<90)	1(p<0,1)

Eredményeink és azok megbeszélése

a) Az 1. sz. táblázat mutatja a mellékvesevénából elfolyó vér kortikoszteron tartalmát $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot 100 \text{ g testsúly}^{-1}$ -re számítva, mind a normál kontroll, mind csak az AET-t kapott, a csak röntgen besugárzott, továbbá az AET-t kapott és besugárzott állatok esetében.

Az 1. sz. ábra pedig az előbbi táblázat adatait grafikusán tünteti fel.

A mellékvesevénából elfolyó vér kortikoszteron tartalmát vizsgálva azt látjuk, hogy az AET önmagában 24 és 48 óra múlva lényegesen nem változ-



1. sz. ábra: A mellékvesevénából elfolyó vér kortikoszteron tartalmának változása egésztett rtg. besugárzott, AET-vel kezelt, továbbá AET-vel előkezelt és egésztett rtg. besugárzott patkányokban (in vivó kísérletek)

tatja meg az ürített hormonmennyiséget. 120 óra múlva kis fokú hormonürítés fokozódás észlelhető, amely a szignifikancia határán van. 240 óra múlva a meghatározások eredményének szórása ismét a normál zónán belül van.

A besugárzott és AET-vel kezelt állatok hormonürítése már 24 óra múlva szignifikánsan emelkedett a normál és a csak besugárzott kontrollhoz képest, ugyancsak 48 óra múlva a helyzet lényegében ugyanez. A legfeltűnőbb a 120 és 240 óra múlva észlelt magas kortikoszteron érték. 120 óra múlva ugyanis, mind a csak AET-vel, mind a besugárzott és AET-vel előkezelt állatok kortikoszteron *valamennyi állat klinikailag jó állapotban maradt és a csoport hormonürítése az összes kontrollcsoportok ürítési értékeit kifejezetten meghaladta.* Már előző közleményünkben felhívtuk a figyelmet, hogy a 240. órában észlelt hormonürítése, de különösen az utóbbi csoporté, jóval a normál kontrollszint felett van. Itt szeretnénk utalni előző közleményünkben (1) észlelt jelenségre: ugyanis már akkor megállapítottuk, hogy sugárbetegségben a besugárzástól számított 120 óra múlva a kortikoszteron ürítés erősen fokozott. Jelen kísérlet-sorozatunkban is hasonló jelenséget észlelhettünk, és még ehhez viszonyítva is fokozott volt az AET-vel előkezelt és besugárzott állatok kortikoszteron ürítése. *Tehát besugárzott kezeletlen és AET-vel kezelt besugárzott állatokban a kortikoszteron ürítés jelentős fokozódása egyaránt fellelhető.*

240 óra múlva — mint ezt az előbb idézett közleményünkben ugyancsak megállapítottuk — érdekes jelenség volt észlelhető, nevezetesen a sugárbeteg állatok a hormonürítés szempontjából két csoportra voltak oszthatók. Az egyik csoport, amelyben az állatok klinikailag jó állapotban voltak, a hormonürítés normális viszonyait tükrözte, a másik csoport állatai klinikailag súlyos állapotban voltak, hormont alig ürítettek. Jelen kísérletsorozatunkban *az AET-vel*

kezelt besugárzott állatok csoportjában ez a jelenség nem volt észlelhető: ürítés mérve döntő jelentőségű lehet a sugárbetegség további lefolyásában, jólnek tekintettük, ha ebben a szakban normális vagy fokozott a hormonürítés.

A fenti adatokból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az AET sugárprotektív hatásában az ismert tényezők mellett, egy eddig nem ismert tényező is szerepet játszik: az AET-nek az a tulajdonsága, hogy a patkány mellékvese kortikoszteron ürítő funkcióját mérsékeltén, a besugárzott állatban — elő- és utókezelés esetén — nagy fokban serkenti.

b) A 2. sz. táblázat mutatja a mellékvesék kortikoszteron szintetizáló képességének változását az előbb vázolt kísérleti feltételek mellett, $\mu\text{g. } 100 \text{ g test-súly}^{-1} \cdot 100 \text{ mg mellékvesesúly}^{-1}$ -re számolva.

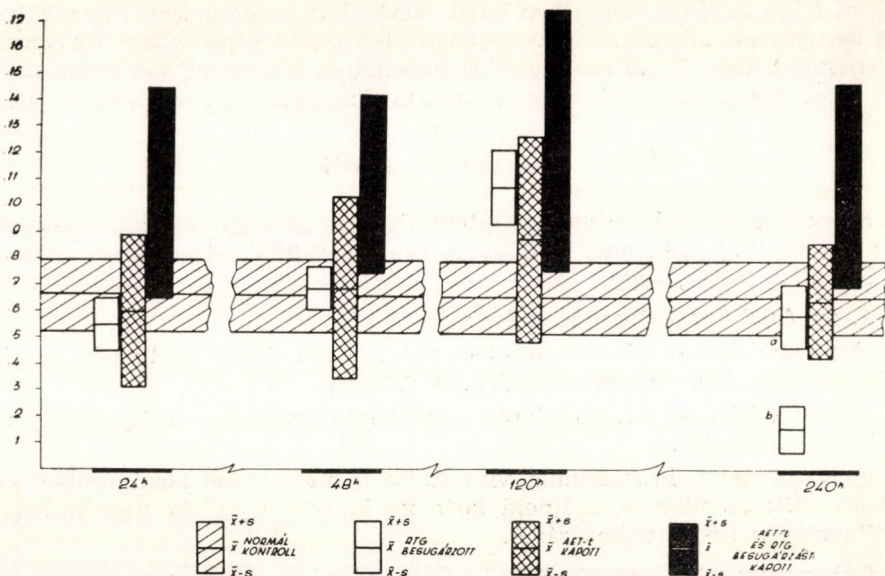
	NORM. KONTROLL	24 h			48 h			120 h			240 h		
		RTG	AET	AET+ RTG	RTG	AET	AET+ RTG	RTG	AET	AET+ RTG	RTG	AET	AET+ RTG
\bar{x}	7,6	14,5	8,6	10,4	7,0	10,8	9,5	9,0	11,9	9,2	9,0	11,3	8,0
$\pm s$	$\pm 2,0$	$\pm 2,5$	$\pm 1,7$	$\pm 3,8$	$\pm 3,0$	$\pm 1,8$	$\pm 3,0$	$\pm 2,0$	$\pm 4,0$	$\pm 2,6$	$\pm 2,0$	$\pm 3,1$	$\pm 2,0$
$\bar{x} + s$	9,6	17,0	10,3	14,2	10,0	12,6	12,5	11,0	15,9	11,8	11,0	14,4	10,0
$\bar{x} - s$	5,6	12,0	6,9	6,6	4,0	9,0	6,5	7,0	7,9	6,6	7,0	8,2	6,0
n	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
p		p < 0,1	30 < p < 40	5 < p < 10	60 < p < 70	1 < p < 0,1	20 < p < 30	20 < p < 30	2 < p < 5	20 < p < 30	20 < p < 30	1 < p < 0,1	60 < p < 70

A 2. sz. ábrán pedig a 2. sz. táblázat adatait grafikusán szemléltetjük.

A csak AET-vel kezelt patkányok mellékveséjének kortikoszteron szintetizáló képessége már 48 óra múlva a normál kontrollhoz viszonyítva fokozódott. Ez a fokozódás 120 óra múlva a legkifejezettebb, de 240 óra múlva is jelentős. A csak besugárzott állatokon jellegzetes a korai (24. óra) szintézis fokozódás, amelyet a további periódusokban a kezeletlen kontrollal egyező értékek követnek.

A besugárzott és AET-vel kezelt állatok hormonszintetizáló funkciója a 24. órában a szignifikancia határán álló fokozódást mutat. A továbbiakban némi — nem szignifikáns — szórásnövekedéstől eltekintve, a hormonszintetizáló funkció a normál zónában marad. Tehát a besugárzott és AET-vel kezelt állatokban a hormonszintézis csak annyiban tér el a kezeletlen besugárzott csoporttól, hogy az utóbbiakban törvényszerűen bekövetkező korai szintézis fokozódás AET-re mérséklődik. Ezt a jelenséget úgy értékeljük, hogy ez nem az AET-nek a mellékvesére közvetlenül kifejtett hatása, hanem az AET okozta sugárvédő effektus következménye. Az AET védelemben — véleményünk szerint — a mellékvesére olyan stimulus nem hat, amely a szintézis fokozódást a kezeletlen állatban kiváltja.

Fenti kísérleteink adatai alapján, anélkül, hogy az AET sugárprotektív hatására vonatkozó irodalmi nézetekkel vitába bocsátkoznánk, arra következtethetünk, hogy ebben a mellékvese is szerepet játszik. Az AET ugyanis fokozza a mellékvese hormonürítő funkcióját és ezáltal a besugárzást követően az



2. sz. ábra: A mellékvese kortikoszteron szintetizálóképességének változása egésztest rtg. besugárzott, AET-vel kezelt, továbbá AET-vel előkezelt és egésztest rtg. besugárzást kapott patkányokban (in vitró kísérletek)

egyébként is fokozott hormonürítéssel reagáló patkánymellékvesét további hormonürítésre serkenti. Ennek a jelentősége különösen a sugárbetegség kritikus időszakában (10. nap) domborodik ki, mert ebben az időszakban AET adagolás esetén egyetlen állaton sem következik be a hormonürítés nagyfokú csökkenése, amely pedig AET kezelés nélkül az állatok kb. felénél törvényszerűen észlelhető. Tekintettel arra, hogy korábbi kísérleteink arra mutatnak, hogy a hormonürítés megszűnt a halálos kimenetel előjele, fel kell tételeznünk, hogy az AET hormonürítés serkentése útján is bizonyos védelmet nyújt az állatoknak az ionizáló sugárzás okozta károsodással szemben.

Az AET önmagában jelentős mértékben serkenti a mellékvese másik, általunk vizsgált funkcióját, a kortikoszteron szintetizáló működést, a korai szak (24 óra) kivételével. Besugárzott állatok AET kezelése esetén viszont azt tapasztaljuk, hogy ez a serkentő hatás nem érvényesül. A besugárzást tipikusan követő 24 órás szintézis fokozódás is — AET kezelés esetén — mérséklődik. A kezdeti szintézis növekedés mérséklődése — véleményünk szerint — nem az AET-nek a mellékvesefunkcióra kifejtett hatásából folyik, hanem valószínűleg egyik részjelensége az AET komplex sugárprotektív hatásának. Jelen kísérleteink alapján arra nem tudunk választ adni, miért maradt el a besugárzott állatban az AET 48 órán túli szintézist serkentő hatása és hogy ez milyen mechanizmus eredménye.

c) A szövettani vizsgálatok azt mutatták, hogy csupán AET adagolás a mellékvese struktúráját nem károsította, a kéregállomány lipoid tartalma pozitív és negatív irányban is változatos képet mutatott, az eltéréseket jelen kísérletsorozatunkban sem sikerült összefüggésbe hozni az ürített kortikoszteron mennyiségével. Az AET-vel kezelt és besugárzott állatok mellékveséjének mor-

fológiai képe az előző csoporthoz teljes mértékben hasonló volt. Ugyanakkor a csak besugárzott állatok mellékveséjének hisztológiai képe azonos volt az előző közleményeinkben (1, 2) már leírt, a funkcionált állapottal, többnyire ugyan-csak nem kongruáló változatos formában jelentkező strukturális elváltozá-sokkal.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők további kísérleteik folytatásaként megvizsgálták, miképpen válto-zik a sugárbeteg patkányok mellékvese funkciója AET adagolására.

Megállapították, hogy:

1. az AET önmagában adagolva:

a) a mellékvese vénából elfolyó vér kortikoszteron tartalmát az AET adagolás után 120. órában mérsékelten fokozza.

b) A mellékvese kortikoszteron szintetizáló funkcióját a 48—240. órában kifejezetten serkenti.

c) Hisztológiai, hisztokémiai vizsgálattal a mellékvese struktúrában értékelhető változás nincsen, a lipid tartalom ingadozik, amely nem arányos a kortikoszteron ürítés változásával.

2. Besugárzott és besugárzás előtt 200 mg/kg i. p. AET-t, a besugárzás útján 24 órával 100 mg/kg i. p. AET-t kapott patkányokban:

a) a mellékvese vénából elfolyó vér kortikoszteron tartalma a kísérlet egész (24—240 óra) lefolyása alatt szignifikánsan emelkedett, mind a normál kontroll, mind a besugárzott kezeletlen, illetve a csak AET-t kapott csoporthoz képest.

b) A mellékvese kéreg kortikoszteron szintetizáló funkciója az AET-vel kezelt besugárzott állatokban annyiban tér el a kezeletlen besugárzott csoport-tól, hogy a kezdeti (24. óra) szintézis fokozódás mérséklődik. A 48. órától kezdve AET-re bekövetkező szintézis fokozódás besugárzott állatokban nem érvényesül.

3. A szerzők azon nézetüket nyilvánítják, hogy az AET sugárprotektív hatásában — nem vitatva a különböző nézetek jelentőségét — egy további tényezőként fel kell tételeznünk a mellékvesefunkcióban érvényesülő hatást is. Ez jórészt nem az AET-nek a mellékvesére kifejtett közvetlen hatásából követ-kezik, hanem részjelensége annak, hogy az AET mint sugárprotektív anyag a szervezet egészében bekövetkező kórélettani folyamatokat, ennek sorában a mellékvese funkciókat is, megváltoztatja. E változás kedvezően érvényesül azáltal, hogy a kezeletlen sugárbeteg állatokban a 240. órában mintegy 50%-ában bekövetkező — kedvezőtlen kimenetelt jelző — csökkent kortikoszteron ürítés elmarad.

Az AET hatásmódja a mellékvese funkcióra és különösen a sugárkárosított szervezet mellékvese funkciójára, még jórészt nyitott kérdés és további kutató-tást igényel.

IRODALOM

1. Dávid, G.—Farádi, L.—Tanka, D.: *Honvéder orvos* 13, 154 (1961).
2. Dávid, G.—Farádi, L.—Tanka, D.: *Honvéder orvos* 13, 285 (1961).
3. Haas, E.: *Arzneimittel-Forschung* 11, 175 (1961).
4. Hernádi, F.: *Orvosi Hetilap* 103, 2222 (1962).
5. Sztanyik, L.: Szóbeli közlés.
6. Várterész, V. szerk.: *Sugárbiológia* (XIII. fejezet, *Sztanyik, L.: Kémiai sugárvédelem*) *Medicina*, Budapest, 1963.

Подполковник мед. службы д-р Г. Давид, генерал-майор мед. службы д-р Л. Фаради,
д-р Д. Танка:

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ
ПРИ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

(3-я часть: изменения под влиянием введения АЕТ)

Dr. G. *Dávid*, Oberstl. d. Med. D., Kandidat d. med. Wissensch.,
Dr. L. *Farádi*, Gen.-Major d. Med. D., Kandidat d. Med. Wissensch.,
Dr. D. *Tanka*:

VERÄNDERUNGEN DER FUNKTION DER NEBENNIEREN IN AKUTER
STRAHLENKRANKHEIT

Mitt. III.: Veränderungen nach AET-Gabe
