

# KÍSÉRLETES KÖZLEMÉNYEK

---

A Magyar Néphadsereg Egészségügyi Szolgálatára és az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet (igazgató: Dr. Sztanyik B. László, kandidátus) közleménye

**Dr. Sántha András orvos ezredes, kandidátus,**  
**Mándi Erika,**  
**Dr. Zaránd Pál**

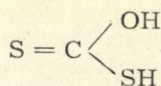
## **Bázikus xantogénsav-származékok toxicitása és sugárvédő hatása állatkísérletben**

Napjainkban erőteljes kutatás folyik az ionizáló sugárzás és az SH-tartalmú vegyületek kölcsönhatásainak további tisztázására. Ennek kettős oka van: egyfelől a szulfhidril-gyököt tartalmazó biomolekulák fontos szerepet játszanak a sejt felépítésében, anyagcseréjében és működésében, a sugárérzékenység szempontjából pedig döntő jelentőségűek; másfelől az eddig ismert leghatékonyabb sugárvédő vegyületek szintén az SH-vegyületek közé tartoznak. Ismeretes, hogy az ionizáló sugárzás ártalmas biológiai hatásainak kivédését legelőször ugyancsak SH-tartalmú aminosavval, a ciszteinnel sikerült elérni (*Patt és mtsai, 1949.*). Ciszteinszármazékokkal sokan végeztek azóta is széles körű és eredményes kísérleteket: így sugárvédőnek mutatkozott a ciszteamin (merkaptotilamin, MEA: *Bacq és mtsai, 1951.*), valamint számos származéka, köztük az AET (S-béta-amino-etyl-izotiouonium: *Doherty és Burnett 1955.*). Hazánkban ciszteinnel (*Hernádi és mtsai, 1961, 1962.*) folynak bakteriológiai, az AET-vel pedig kiterjedt állatkísérletes vizsgálatok (*Sztanyik és mtsai, 1959—1970., Sántha és mtsai, 1971—74.*). Sajnos, a kéntartalmú sugárvédő vegyületek közös hátránya, hogy sugárvédő hatásuk erősségével egyenes arányban toxikusak: minél hatékonyabb valamely vegyület, annál kisebb a terápiás indexe (helyesebben: profilaktikus indexe). Ha a molekula célszerű átalakításával csökkenteni tudjuk a vegyület toxicitását, ezzel egyenes arányban gyengül sugárvédő hatása. Ez igazolódott az AET-re vonatkozóan is (*Sztanyik, 1965; Sántha és Sztanyik, 1971.*). Ha azonban az AET toxikus mellékhatásait megfelelően kiválasztott farmakológiai antagonistákkal elensúlyozzuk, ezzel nem jár együtt a radioprotektív hatás mérséklése. A profilaktikus index növelésének ez az útja mégsem járható, mivel az antagonisták iránti egyéni érzékenység széles határok között ingadozik, ami nem teszi lehetővé a nagy tömegek profilaxisa megkövetelte sematizált kezelést.

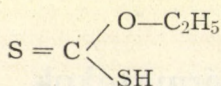
Ilyen meggondolások készítettek minket arra, hogy az AET-vel némileg rokon, de más molekula-felépítésű, tehát feltehetőleg más támadás-

pontú vegyület-csoport után kutassunk. Az irodalomból ismeretes a ditiokarbamátok és a tritiokarbamátok sugárvédő hatása, ilyenekkel *Sztanyik* (1965) is foglalkozott, sőt értekezésében kitér néhány xantogenáttal nyert tapasztalatára is. Mindhárom vegyületcsoport közös hibája a bomlékonyság és az aránylag nem nagy hatásosság volt. Figyelmünket olyan xantogenátok előállítására és vizsgálatára fordítottuk, amelyek stabilitása megbízható, sugárvédő hatása pedig kielégítő. Így jutottunk el a bázikus alkil-xantogenátok csoportjához.

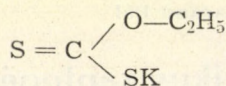
A xantogenátok a xantogénsav alkil-származékai, ez pedig a ditioszénsav etilésztere. A szénszulfid ugyanis az alkoholos alkáliákkal könnyen reagál a ditioszénsav származékaivá, amelyekben a hidroxilhidrogén helyén alkilgyökök, a szulfhidrilhidrogén helyén pedig fémek szerepelnek:



ditioszénsav



etil-xantogénsav



K-etil-xantogenát

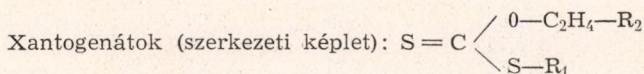
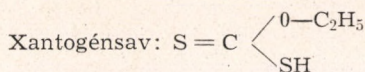
Saját vegyületeink K-etil-xantogenátból származnak olyan módon, hogy az etil-gyökhöz valamilyen bázikus csoportot (dimetilamino, dietilamino, piperidin, pirrolidin), a K-atom helyébe pedig egyszerű alifás, ill. ciklikus csoportot helyettesítünk be. Ilyenformán állítottuk elő az 1. sz. táblázaton feltüntetett vegyületeket.

Mind a kilenc vegyület fehér, kristályos, enyhén kénzagú anyag, vízben és biogén közegben jól oldódik, exszikkátorban, szobahőmérsékleten jól eltartható. E kedvező fizikai tulajdonságaik következtében alkalmasak biológiai vizsgálatra. A tesztelést két szempontból, a toxicitás és a sugárvédő hatás szempontjából végeztük el.

## Módszerek

Kísérleteinkhez a LATI outbred tenyészetéből származó, CFLP-törzsű, 18–22 g súlyú, hím fehéregereket használtunk. A vegyületek toxicitását *Litchfield* és *Wilcoxon* (1949) módszerével vizsgáltuk a 24–72 órás elhullás alapján. Referencia-vegyület az AET volt, melynek effektív sugárvédő adagja egéren 1 mM/kg (280 mg/kg). A sugárvédő hatást az Orsz. Sugárbiológiai Intézetben szokásos standard körülmények között végzett röntgenbesugárzással (800 és 1000 rad, THX—250 mélyterápiás készülék, 250 kV, 15 mA, 0,5 mm Cu-szűrő, 60 cm fókusztávolság, plexiüveg kaloda, egyszerre 15 állatból álló csoportokat sugaraztunk be, 45,4 R/min levegő dózisteljesítménnyel), ill. a Központi Fizikai Kutató Intézet Reaktor Üzeme WWR—SM típusú kísérleti reaktorának biológiai csatornája kevert neutron-gamma sugárzásával kezelt egércsoportokon tanulmányoztuk. A reaktorsugárzás dozimetriájával és a biológiai csatorna átépítésével kapcsolatos adatokat több közleményben (pl. *Sántha* és mtsai, 1971.) és előadásban ismertettük. Itt csupán annyit említünk meg, hogy a dózis-intenzitást és a sugárnyaláb kvalitását (neutron—gamma arány) különböző rétegvastagságú bizmut-bórkarbid szűrők közbeiktatásával tudjuk változtatni. A radioprotektorok hatásosságát négyféle sugárkvalitás

## Xantogenátok kémiai szerkezete



Szám	Kód-szám	R <sub>1</sub>	Szubsztituált gyökök R <sub>2</sub>
1.	N-1351	-CH <sub>3</sub>	-N $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
2.	N-1353	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$
3.	N-1354	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-N $\begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{cases} \text{CH}_2$
4.	N-1355	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-N $\begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{cases}$
5.	N-1358	-CH <sub>3</sub>	-N $\begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{cases} \text{CH}_2$
6.	N-1359	-CH $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	-N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$
7.	N-1360	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$
8.	N-1361	-CH $\begin{cases} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{cases} \text{CH}_2$	-N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$
9.	N-1362	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-N $\begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$

szerint is teszteltük. Minthogy a megvizsgált 9 xantogenát nem egyformán hatásos, a reaktorsugárzás elleni védőhatását csak annak a három, ill. négy vegyületnek vizsgáltuk meg, amelyek röntgensugárzással szemben a leghatásosabbak voltak. (Az 1. sz. táblázaton ezek kód-számát emeltük ki aláhúzással).

## Eredmények és megbeszélés

a) *Toxicitás.* Az akut toxicitási vizsgálatok eredményét mutatja a 2. sz. táblázat.

A vegyületeket az előző táblázat sorrendjében kód-számmal és molekulásúlyukkal tüntettük fel. Látható a 24 órás LD<sub>50</sub>adagjuk mg/kg-ban és mM/kg-ban, intraperitoneális injekció után, mely 72 óra elteltével sem

## Xantogenátok akut toxicitása egéren

Kód-szám	Mol.-súly	LD <sub>50/24-72h</sub>	
		mg/kg	mM/kg
AET	281,08	580	2,06
N—1351	215,77	765	3,54
N—1353	257,85	750	2,91
N—1354	269,86	830	3,07
N—1355	255,83	905	3,54
N—1358	255,83	815	3,18
N—1359	271,87	790	2,91
N—1360	271,87	805	2,96
N—1361	311,93	815	2,61
N—1362	285,90	825	2,88

változott. A táblázat adatai szerint a xantogenátok kivétel nélkül kevésbé toxikusak, mint az AET. Ekvimoláris mennyiségben beadva toxicitásuk mindössze annak 58—79<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-át éri el.

b) *Sugárvédő hatás.* A röntgenbesugárzás előtt 15 perccel ip. injekcióval beadott vegyületek védőhatását láthatjuk a 3. sz. táblázaton:

3. sz. táblázat

## Xantogenátok különböző adagjainak sugárvédő hatása 800, illetve 1000 R dózissal röntgenbesugárzott egereken

Vegyület	Dózis mM/kg	800 rad			1000 rad		
		n'/n	túlélés %-a	S	n'/n	túlélés %-a	S
Kontroll	—	0/75	∅	0,18	0/45	∅	0,12
AET	1,00	43/90	47,8	0,72	6/60	10,0	0,35
N—1351	2,32	12/29	41,4	0,68	0/15	∅	0,20
N—1353	1,55	10/30	33,3	0,61	0/15	∅	0,15
N—1354	0,98	4/45	8,9	0,36	0/30	∅	0,21
	1,48	19/30	63,3	0,78	0/15	∅	0,26
	1,96	17/45	37,8	0,58	0/30	∅	0,29
N—1355	0,98	12/45	26,7	0,51	1/30	3,3	0,25
	1,95	22/45	48,9	0,73	6/30	20,0	0,43
	2,19	25/30	76,7	0,88	1/15	6,7	0,33
N—1358	0,98	10/45	22,2	0,44	0/30	∅	0,27
	1,95	38/75	50,7	0,79	4/45	8,9	0,38
N—1359	1,47	6/30	20,0	0,56	0/15	∅	0,19
N—1360	0,97	11/45	24,4	0,49	1/30	3,3	0,24
	1,47	15/30	50,0	0,75	0/15	∅	0,28
	1,95	28/45	62,2	0,78	4/30	13,3	0,38
N—1361	1,60	14/30	46,7	0,69	1/15	6,7	0,32
N—1362	0,87	5/45	11,1	0,35	0/30	∅	0,20
	1,40	9/28	32,1	0,53	1/15	6,7	0,25
	1,75	15/45	33,3	0,59	1/30	3,3	0,28

A táblázat első számoszlopáról leolvasható a vegyületek alkalmazott adagja mM/kg súlyegység szerint. A következő oszlopokon a 800 és 1000 rad dózissal röntgenbesugárzott kontroll és AET-vel, mint referencia-vegyülettel, valamint a kilenc xantogenát különböző adagjaival előkezelt

egerek túlélésére jellemző adatokat tüntettük fel. Mindkét dózis esetében megadtuk a kísérletbe állított (n), és a 30 napos vizsgálati periódust túlélő állatok (n') számát, a túlélés %-os értékét, valamint a Kaluszyner-féle túlélési koefficiens (S), mely kifejezi a vizsgálat időtartama alatt az elhullás intenzitását és az átlagos túlélési időt.

Számítása az alábbi képlet szerint történik:

$$S = \frac{n_1 + n_2 + n_3 + \dots + n_{30}}{n_1 \cdot 30}$$

ahol  $n_1, n_2, \dots, n_{30}$  jelenti az életben levő állatok számát az 1, 2, ..., 30. napon.

Értéke annál nagyobb, minél későbbi időpontban következik be az elhullás és minél kevesebb az elpusztult állatok száma. Maximálisan 1,0, ha valamennyi állat túlél.

A feltüntetett adatok alapján a következtetés egyértelműen az, hogy az AET-hez hasonlóan a xantogenátok sem rendelkeznek megbízható védőhatással a szupraletális sugárdózisok tartományában, bár a táblázaton kiemelt 4 vegyület közül kettő (N—1355, N—1360) tendenciaszerűen még itt is hatásosabbnak látszott. További következtetésként megállapítható, hogy az AET-vel egyenlő vagy kedvezőbb védőhatást csak a xantogenátok kb. kétszeres moláris adagjával lehet elérni. Igaz, viszont, hogy a kisebb toxicitás következtében ezt az adagot káros mellékhatások nélkül is be lehet vinni.

Azokat a fizikai paramétereket, amelyek a magyar kísérleti atomreaktor biológiai csatornájára jellemzőek voltak kísérleteink ideje alatt, a 4. sz. táblázaton foglaltuk össze:

4. táblázat

**Az atomreaktor biológiai csatornájának jellemző adatai**

Szűrő mm Bi	neutron rad/sec	gamma rad/sec	neutr. + gamma rad/sec	n/γ	neutr.%	LD <sub>50/30</sub> rad
70	3,90	2,76	6,66	1,41	59	440
95	2,95	1,40	4,35	2,11	68	300
120	2,25	0,75	3,00	3,00	75	330
145	1,54	0,44	1,98	3,50	78	240

A táblázat első oszlopa a változó Bi-rétegvastagságú szűrőket jelzi (a bórkarbid egységesen 10 mm volt). Az egyes szűrőknek megfelelő dózisteljesítmény látható a 3 következő oszlopon, külön a neutronra, külön a gammára és a kettő keverékére vonatkozóan. Ezt követi a neutron-dózis és a gamma sugárzás dózisének hányadosa, majd a neutron-dózis %-os részaránya. Végül feltüntettük a kevert neutron-gamma sugárzással felvett dózishatásgörbéből kiszámított félhalálos dózisokat. Az utolsó és az utolsó előtti oszlop értékeinek összevetéséből következik, hogy a kevert neutron-gamma sugárzás biológiai aktivitása a neutron-részarányal nagyjából párhuzamos. (A két középső szűrő esetén ez nem egészen egyértelmű,

azonban a diszkrepanciának dozimetriai okai vannak, amelyekre más alkalommal már rámutattunk: *Zaránd és mtsai, 1971.*) Megjegyezzük, hogy a reaktor fűtőelemeinek öregedésével arányosan módosulnak a megadott paraméterek, amit a dózis-számítás alkalmával korrekció formájában vesszünk figyelembe.

A kevert neutron-gamma sugárzás félhalálos dózisainak, továbbá a xantogenátok tolerancia-dózisainak ismeretében végeztük el ezeketán a sugárvédő effektivitás megállapítására irányuló kísérleteinket. A három xantogenát az AET-vel közel azonos méretű túlélést biztosít a reaktor-sugárzásnak kitett állatok számára, ha toxicitási és hatékonysági tényezők figyelembevételével állapítjuk meg adagjukat.

A három vegyület hatását egymással összevetve, leghatásosabbnak az N—1358 kódszámú bizonyult, ebben a bázikus csoport a heterociklikus piperidin-gyűrű, az alkil-komponens pedig egyszerű metil-gyök. A második leghatásosabb az N—1360 jelű vegyület, amelyben dietilamino-, ill. propil-csoport van. Az N—1355 jelű vegyület viszont pirrolidin-, ill. etil-csoportot tartalmaz. Az a tény, hogy a leghatásosabb vegyületek közt két heterociklikus származék is van, bizonyos összefüggésre enged következtetni a molekula struktúrája és a biológiai hatékonyság tekintetében. (5. sz. táblázat.)

5. sz. táblázat

**Xantogenátok dózisredukciós faktora különböző kvalitású reaktorsugárzással szemben**

Vegyület	70 mm Bi 59% neutron		95 mm Bi 68% neutron		120 mm Bi 75% neutron		145 mm Bi 78% neutron	
	LD 50/30 DRF rad	—	LD 50/30 DRF rad	—	LD 50/30 DRF rad	—	LD 50/30 DRF rad	—
Kontroll	440	—	300	—	330	—	240	—
AET	515	1,17	370	1,23	415	1,25	290	1,21
N—1355	520	1,18	330	1,10	410	1,24	280	1,16
N—1358	600	1,36	350	1,16	405	1,22	350	1,46
N—1360	570	1,29	330	1,10	380	1,15	340	1,41

A táblázaton feltüntettük a négyféle neutron-részarányú sugárzással végzett besugárzás során kapott eredményeinket. Valamennyi vegyület és sugárkvalitás esetén dózishatásgörbék alapján határoztuk meg az LD<sub>50/30</sub> értékeket. Az 50%-os elhullást előidéző dózisek arányából számítottuk ki a dózisredukciós faktorokat (DRF). Érdekes összehasonlítás kínálkozik a vízszintes sorok, vagyis a sugárkvalitás változása alapján. Míg az AET értékei a neutron-részarány emelkedése esetén lényegesen nem változnak, (1,17—1,23—1,25—1,21), addig a két leghatásosabb xantogenát értékei emelkedő tendenciájúak (N—1358: 1,36—1,16—1,22—1,46, illetve N—1360: 1,29—1,10—1,15—1,41). *Leszámítva a dozimetria bizonytalansági tényezői okozta szórást, az a tény, hogy a legmagasabb DRF éppen a legnagyobb neutron-részarány (78%) esetében jelentkezik, vitán felül bizonyítja, hogy a xantogenátok az AET-nél jobban védenek a neutron-sugárzás káros biológiai következményeivel szemben.*

Még nincsenek kielégítő kísérleti adataink annak megállapítására, hogy milyen kémiai mechanizmus áll a xantogénsav-származékok hatásának hátterében (kevert diszulfid-kötés, „radical scavenging mechanism” stb.). Anynyit már előre jelezhetünk, hogy az in vitro vizsgálatok szerint a xantogenátok vizes oldataiban szabad SH-gyökök mutathatók ki. Ez az adat véleményünk szerint abból a szempontból különösen figyelemre méltó, hogy a vegyületek eredeti molekulájában az SH-csoportot a behelyettesített gyök árnyékolja. Ha a vizes oldatban mégis szabad —SH jelenik meg, akkor a behelyettesített gyök disszociációja a szervezetben nyilvánvalóan szintén végbemegy. Ilyenformán a hatásmechanizmus egyik lehetősége önként kínálkozik: a bázikus csoportok elősegítik a molekula behatolását a sejt hártján keresztül a sejt belsejébe, ott lehasadnak — esetleg enzimatikusan —, majd a helyreállt SH-vegyület elvégzi gyökfogó feladatát. Ismeretes ugyanis a farmakológiából, hogy a rossz diffúziós állandójú farmakonok penetrabilitását a molekulához kapcsolt egyes bázikus gyökök (köztük a heterociklikus csoportok) igen előnyösen befolyásolják. Véleményünk szerint ez lehet az egyik magyarázata a fent említett sajátosságnak, hogy a leghatékonyabb vegyületek közül kettő is tartalmaz heterociklikus csoportot.

További kísérleteinkkel kívánjuk tisztázni a vegyületcsoport toxikus mellékhatásait, mielőtt humán alkalmazásuk lehetőségeire gondolhatnánk. Eddigi eredményeink szerint a keringést sokkal kevésbé terhelik a xantogenátok, mint az AET, az EKG-eltérések legalábbis erre utalnak. Biztató kísérleteink folynak a xantogenátok és más radioprotektorok kombinációjával is, eredményeinkről később számolunk be.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Új típusú sugárvédő vegyületcsoporttal, a xantogénsav bázikus alifás származékaival végzett állatkísérleteink eredményeiről számolunk be. Az általunk elsőként vizsgált csoport minden tagja többé-kevésbé sugárvédő hatású, három pedig még az AET hatásosságát is eléri. Bár ekvimoláris mennyiségben az AET-nél kevésbé hatásosak, alacsonyabb toxicitásuknál fogva adagjuk az optimális szintre emelhető. A toxicitás és a sugárvédő hatás összevetéséből adódóan az N—1355, 1358 és 1360 kódszámú vegyület az AET-nél kedvezőbb, ugyanígy alakul e vegyületek DRF-értéke is. Különösen jelentős eredménynek mondható, hogy ezek a xantogenátok a neutron-besugárzás következményeivel szemben az AET-nél hatásosabbak, bár a supraletális sugárdózis-tartományban a különbség már nem jelentős. További kísérleteink hivatottak tisztázni a tanulmányozott vegyületek hatásmechanizmusát, nemkívánatos mellékhatásait, kombinált bevitelük lehetőségeit és végül humán alkalmazási perspektíváit. Munkánk jelentőségét abban látjuk, hogy olyan új sugárvédő vegyületcsoportot találtunk, amelyben az SH-csoportot sikeresen árnyékoltuk ahhoz, hogy biztosítsuk a szükséges stabilitást és penetrabilitást a toxicitás növelése nélkül. A csoport ennyiben eltér a kéntartalmú radioprotektorok többségétől, amelyekben a toxicitás csökkentése együttjár a sugárvédő hatékonyság mérséklésével.

## IRODALOM

1. Bacq Z. M., Herve A., Lecomte J., Fischer P., Blaiver J., Dechamps G., Le Bihan H., Rayet P.: Arch. Intern. Physiol. 59:442. (1951) — 2. Doherty D. G., Burnett W. T.: Proc. Soc. exp. Biol. 89:312. (1955) — 3. Hernádi F., Ferencz A. stb.: Kísér. Orvostud. 13:613. (1961) — 4. Hernádi F.: Orvosi Hetilap. 103:2222. (1962) — 5. Litchfield J. T. jr., Wilcoxon J.: J. Pharm. exp. Ther. 96:99. (1949) — 6. Mozzsuhin A. Sz., Racsinszki F. Ju.: Himicseszkaja profilaktyika ragyiacionnüh

porazsenyij. Atomizdat, Moszkva. (1964) — 7. *Patt H. M., Tyree E. B., Siraube R. S.*: Science 110:213. (1949) — 8. *Sántha A., Sztanyik L., Várterész V., Mándi E.*: V. Conf. Hung. Ther. et Investigationne in Pharmacologia. Soc. Pharm. Bpest. 1971. 491. — 9. *Sántha A., Sztanyik L.*: Honvédorvos. 23:109. (1971) — 10. *Sántha A., Sztanyik L., Várterész V.*: Ea. I. Nemzetk. Farmakol. Kongr. Bpest. (1971) — 11. *Sántha A., Várterész V., Mándi E., Nádor K., Zaránd P.*: VII. Int. Congr. Chemother. Prague. 1971.; Vol. II. Avicenum, Prague, 1972. pp. 843. — 12. *Sántha A., Sztanyik L., Mándi E., Várterész V., Makra Zs., Zaránd P.*: Honvédorvos. 24:46. (1972) — 13. *Sztanyik B. L.*: Kand. értekezés. Bpest. 1965. — 14. *Sztanyik B. L., Sántha A., Várterész V.*: IV. Int. Radiobiol. Congr. Evian. 1970. Abstr. — 15. *Sztanyik B. L.*: Kémiai sugárvédelem. In: Sugárbiológia. Szerk.: Várterész V. Medicina, Bpest. 1963. — 16. *Zaránd P., Makra Zs., Sántha A.*: Phys. Med. Biol. 16:479. (1971)

*A. Шанта, полковник м/с, Э. Манди, П. Заранд:*

### ТОКСИЧНОСТЬ И ПРОТИВОЛУЧЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ЩЕЛОЧНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КСАНТОГЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОПЫТАХ НА ЖИВОТНЫХ

Авторы сообщают о результатах опытов на животных, проведенных с применением новой группы радиозащитных соединений — щелочных алифатических производных ксантогеновой кислоты. Все соединения этой группы, исследованной первыми авторами, имеют более или менее выраженное противолучевое действие, а 3 из них достигает даже противолучевой эффективности АЭТ. Хотя в эквимольном количестве соединения менее эффективными, чем АЭТ, в силу их более низкой токсичности, доза может быть повышена до оптимального уровня. Сравнение токсичности и противолучевого эффекта у соединений N—1355, 1358 и 1360 дает более благоприятные результаты чем у АЭТ, и это относится также к значениям ФУД соединений. Особенно важным результатом считается, что эти ксантогенаты против последствий нейтронного облучения более эффективными, чем АЭТ, хотя разница в пределах сверхлетальных доз незначительна.

Задачей дальнейших исследований является выяснить механизм действия соединений, их неблагоприятные побочные действия, возможность их комбинированного введения и, наконец, перспективы их применения на человеке.

Значение проведенной работы в том, что авторами обнаружена такая группа соединений противолучевого действия, в которой SH-группа достаточно экранирована для того, чтобы обеспечить необходимую устойчивость и проницаемость без повышения токсичности. В этом отношении исследованная авторами группа соединений отличается от большинства серистых радиопротекторов, при которых уменьшение токсичности сопровождается умерением противолучевой эффективности.

*Dr. A. Sántha, Oberst des Med. Dienstes, Kandidat der Med. Wissenschaften, Erika Mándi, Dr. P. Zaránd:*

### TOXIZITÄT UND STRAHLENSCHUTZWIRKUNG BASISCHER XANTHOGENSÄURE-DERIVATE IN TIERVERSUCHEN

Verfasser berichten über die Ergebnisse ihrer Tierversuche mit einer neuen Gruppe der Strahlenschutzmittel, den basischen aliphatischen Derivaten der Xanthogensäure. Alle Glieder der von den Autoren zum ersten Mal untersuchten Gruppe besitzt mehr oder weniger eine Strahlenschutzwirkung, davon drei erreichen sogar die Effektivität des AET. Obwohl diese in äquimolarer Quantität weniger wirksam sind als das AET, wegen ihrer niedrigeren Toxizität ihre Dosis sich aber auf ein optimales Niveau erheben läßt. Aus dem Vergleich der Toxizität mit der Strahlenschutzwirkung ergibt sich, daß die mit Kodnummern N-1355, 1358 und 1360 versehenen Verbindungen günstiger sind als das AET, ebendas unterstützen auch die DRF-Werte dieser Verbindungen. Es muß als ein besonders guter Erfolg gezeichnet werden, daß diese Xanthogenate auch den Folgen einer Neutronbestrahlung entgegen wirksamer sind als das AET, obwohl



dieser Unterschied im supraletalen Strahlendosisgebiet weniger ausgeprägt ist. Weitere Untersuchungen brauchen den Wirkungsmechanismus, die unerwünschten Nebenwirkungen der untersuchten Verbindungen, ferner die Möglichkeiten ihrer kombinierten Anwendung, schließlich die Perspektiven humaner Verwendung zu erklären. Verfasser messen ihrer Arbeit eine besondere Bedeutung deshalb zu, da sie solch eine neue Gruppe der radioprotektiven Stoffe entdeckten, wobei die SH-Gruppe erfolgreich beschatten war um die notwendige Stabilität und Penetrabilität zu sichern, ohne die Toxizität zu steigern. Dadurch unterscheidet sich diese Gruppe von der Mehrzahl der Radioprotektoren, bei welchen eine Abnahme der Toxizität mit der Ermäßigung der radioprotektiven Wirksamkeit einhergeht.

# GORDOX

*injekció*

**100 000 E**

---

1 ampulla (10 ml) 100 000 E kallikrein-inaktivator-t tartalmaz.

A készítmény a kórosan aktiválódott trypsin, fibrinolytin, plasmint, chymotrypsint és kallikreint inaktiválja, a pancreas kóros enzyimműködését felfüggeszti.

## JAVALLATOK:

Súlyos shockos állapotok.

Pancreatitis, a pancreas post- és praeoperativ medicatioja.

Postoperativ vérzések, hyperfibrinolyticus vérzések, tüdőembóliák, sebgyógyulási zavarok prophylaxisa.

A készítménynek ellenjavallata eddigi ismereteink szerint nincs.

## CSOMAGOLÁS:

25×10 ml-es ampulla.

## GYARTJA:

**KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR**  
Budapest X.