

Kolozsvári 2. sz. Klinikai Kórház, Nukleáris Orvosi Részleg (vezető: dr. Holan T. egyetemi előadótanár, docens-doktor), Onkológiai Intézet (vezető: dr. Chiricută I. egyetemi tanár, docens-doktor), az RSZK Akadémiájának kolozsvári fiókja (vezető: dr. Pop E. egyetemi tanár, docens-doktor)

## ÖSSZEHASONLÍTÓ KÍSÉRLETEK A LUVATRÉN ÉS TRIPERIDOL GENETIKAI-SUGÁRVÉDŐ HATÁSÁRÓL

Imreh I., dr. Uray Z., dr. Holan T., dr. Lazányi E.

A sejtszervecskék közül a kromoszómák sérülése jár a legsúlyosabb következményekkel a sejt további sorsát tekintve. Bár a sugárvédő anyagok száma igen nagy, csak néhányról említi az irodalom, hogy hatásuk a DNS és a kromoszómák közvetett vagy közvetlen védelmében nyilvánul meg. Mindössze a glutation, cisztein, szerotonin, tiourea, nátriumhiposzulfit, nátriumcianid, nátriumpiroszulfát és az AET (ellentmondásos adatokkal) bizonyultak kromoszómális sugárvédőknek, hatásukat a „target” közvetlen közelében okozott hipoxia, a szabad gyökök befogása, az energiavándorlást segítő komplexumképzés stb. magyarázza. A sugárvédők egy egész csoportja a sugárgenetikusok kutatási körén kívül maradt, mégpedig az ún. neurotróp anyagok. Ezek védőmechanizmusát a központi idegrendszerre gyakorolt hatásukkal magyarázták.

A következő kérdésekre kívántunk feleletet kapni:

1. Kiterjesztik-e hatásukat a neurotróp „szomatikus” sugárvédők a kromoszómákra is?
2. Van-e párhuzamosság a „szomatikus” és a „genetikai” sugárvédőhatás erőssége között?

A válaszokat két butirofenon segítségével kerestük; ezek a Luvatrén (LU) és Triperidol (T). E két anyag lényegesen különbözik egymástól sugárvédő kapacitása szempontjából, hiszen a 700 R-rel (DL<sub>100</sub>) besugárzott egereknek az LU 60%-át, míg a T csak 30%-át tartotta életben. Ez a különbség az Fe<sup>59</sup> és P<sup>32</sup> vörös vértetekbe való beépülési próbájánál is fennáll (1, 2, 7).

Kísérleteinkben a genetikai próbát a *Vicia faba* (lóbab, 2n = 12) mellékgyökereinek merisztéma kromoszómái képviselték.

### Vizsgálati anyag és módszer

A *Vicia faba* var. mikrosperma (Nadwislanski) száraz magvait 24 órán át kezeltük éterrel az élősködők elpusztítása miatt, majd 2 napig duzzadni hagytuk őket csapvízben. Héjuk eltávolítása után Linhardt-féle csíráztatóban maradtak az 1—2 cm-es gyökerecskék megjelenéséig, majd átkerültek egy desztillált víz és babfőzet (0,1%) keverékbe. Itt az állandó buborékszellőztetéses víz pH-ját 6,5—7-re állítottuk pufferfoszfáttal, hőmérsékletét pedig 19—21 C°-ra.

A 2—4 cm-es mellékgyökerű növénykéket (a főgyökerek növekedését 5—6 cm-nél leállítottuk) 150 ml-es poharakban 20—20 percet kezeltük a besugárzás előtt és után a Luvatrén (metilperidol; neperona; p-tolil-4/p-fluorbenzolil/-3'propil/-1 piperinidol-4/klórhidrát, Cilag-Chemie) 1,5 mg<sup>0/0</sup>-os oldatával, illetve a Triperidol (trifluoperidol, 1/3' p-fluorbenzoilpropil/-4-hidroxi-4/3"-trifluormetilfenil/-piperinidol-klorid, Janssen-Düsseldorf) 1,5 mg<sup>0/0</sup>-os oldatával.

A növénykéek besugárzását „Sferoterix” röntgenterápiás készülékkel végeztük a következő körülmények között: 220 kV, 10 mA, 1 mm Cu szűrő, 40 cm F. O., távolság, 83 R/perc teljesítmény, összadag: 100 R.

Mindkét anyag hatásának vizsgálatára 4—4 kísérleti csoportot használtunk:

1. általános ellenőrző csoport (besugárzatlan és kezeletlen);
2. kezeletlen ellenőrző, 100 R-rel besugározva;
3. LU-val vagy T-vel kezelt (besugárzatlan) csoport;
4. LU-val vagy T-vel kezelt és 100 R-rel besugárzott csoport.

Az anyagot jégcet és etanol 1:3 arányú oldatában rögzítettük, 2; 3,5; 5,5; 11,5 vagy 12 órával a besugárzás után. „Squash“ típusú készítményeinket Feulgen módszerrel festettük, és kanadabalzsamba ágyasztuk.

A *Vicia faba* sejtciklusa 18—22 órát tart, és a következőképpen oszlik meg:  $G_1 = 4,5—6$  h;  $S = 6—7,5$  H;  $G_2 = 4,5—8$  h és  $M = 2$  h (5). A legkevésbé sugárérzékeny fázis a  $G_1$ , s ekkor a sugárzás kromoszóma aberrációkat okoz. A sugárérzékenység nő az S fázisban, majd a  $G_2$  végén éri el a maximumot és e fázisokban kromatidaaberrációkat idéz elő (Lea, 1946). Az osztódás sugárérzékenysége hirtelen esik, bár a preprofázis még elég fogékony a sugárhatásra (Mazia, 1961 szerint a profázis elején okozott aberrációk szubkromatidálisak).

A fentiekhez hozzátéve azt, hogy a sugárzás csökkenti az egyes fázisok átfutási sebességét (mitotic delay), továbbá azt, hogy nem zárhatjuk ki a sejtpopuláció dinamikájában az LU és T által okozott változások („shift“) lehetőségét sem, érthetővé válik a különböző időpontokban való rögzítések és a mitotikus indexek kiszámításának szükségessége.

Sparrow és munkatársai (6) feltételezvé, hogy a kromoszómák törésérzékenysége és reuniós képessége különböző mechanizmusok ellenőrzése alatt áll, bevezetik az „F/R ratio“-t (fragmentumok per dicentrikusok és gyűrűk arányát). Lazányi (3) 1965-ben a szulfoguanidin sugárgenetikai hatását vizsgálva, a fragmentum per híd arányt használja „BR-index“-nek nevezve (breakage-reunion index). E dolgozatunkban az RB-indexet a fragmentumok (tört kromatidavégek) reuniós képességének mutatójaként használjuk.

Az ellenőrző csoportoknál kapott különböző eredmények miatt a két anyag hatása nem hasonlítható össze valódi értékeiben. Ezért vezettük be az *aberráció redukciós koeficienset* (ARK), amely az egyszerű besugárzás okozta aberrációk és a besugárzás plusz kezelés okozta aberrációk hányadosa

$$(\text{ARK} = \frac{\text{Aberráció } \% \text{ 100 R}}{\text{Aberráció } \% \text{ kezelés} + 100 \text{ R}})$$

Ez az arány 1, ha a kezelésre használt anyag nem befolyásolja a sugárhatást; 1 alatt van a sugárérzékenyítő, és 1 felett a sugárvédő anyagok használatakor.

### Eredmények

Az 1. táblázat a 100 R-es besugárzás és 1,5 mg Luvatren által okozott aberrációk előfordulását mutatja be. A spontán aberrációk száma 0,77 fragmentum 100 anafázisra, és ezt a százalékot nem növeli lényegesen az LU kezelés. A vízben besugárzott csoportból 1794, míg az LU oldatban besugárzott csoportból 2019 anafázist számláltunk. Míg az előző csoport fragmentumainak átlag előfordulása 89,4, addig az LU-val kezelté csak 48,7. Ehhez képest a reuniók csökkenése kisebb (10,03%-ról 8,2%-ra). E tény befolyásolja a BR-indexet, amely 8,8-ről 6,3-ra esik, kifejezve az LU reuniós képesség növelő szerepét.

A 2. táblázat hasonló adatokat tartalmaz a Triperidolra vonatkozóan. A T kezelés 81,1-ről 58%-ra csökkenti a fragmentumok átlagát. Ez esetben viszont a hidak száma is lényegesen csökken, 10,2-ről 5,6%-ra, maga után vonva a BR-index emelkedését 7,7-ről 9,5-re.

1. táblázat

100 R röntgensugár és 1,5 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub> LU által okozott anafázis aberrációk adatai  
Vicia faba mellékgyökerekben

Kezelés	Rögzítési idő	Számolt anafázisok	Fragmentumok	Hidak	Fragmentum %	Híd %	BR-index
			száma				
100 R	2	451	331	58	73,3	12,8	5,7
	3,5	411	583	43	141,8	10,4	13,5
	5,5	463	384	43	82,9	9,2	8,9
	11,5—12	469	286	36	69,8	7,6	7,9
Összeg Átlag		1794	1584	180	89,4	10,03	8,8
LU 100 R	2	484	122	39	25,2	8,05	3,1
	3,5	555	341	56	61,4	10,1	6,1
	5,5	454	255	30	56,1	6,6	8,5
	11,5—12	526	267	31	50,7	5,9	8,6
Összeg Átlag		2019	985	156	47,7	8,2	6,3
LU	2—12	696	14	3	2,01	0,4	—
O	2—12	518	4	—	0,77	—	—

Az LU és a sugárzás hatását a sejtciklus különböző szakaszaiban az 1. ábrán követhetjük. Első rögzítéskor (2 h) a mitózis elején és a G<sub>2</sub> végén besugárzott anafázisokat kapjuk. A besugárzás után 3,5 órára a G<sub>2</sub> derekán rögzített anafázisokat olvashatjuk. Jól látható e fázis sugárérzékenysége. Az 11,5 órás rögzítés az S fázis végének, ill. a G<sub>2</sub> elejének állapotát tükrözi. Az első rögzítés sejtjei (S és G<sub>1</sub>) sugárérzékenysége kisebb (11,5—12 h). A rögzített csoport állapotát tükröző görbe majdnem párhuzamos a vízben besugárzottal, és nyilvánvaló sugárvédő hatásra utal. Feltűnő, hogy 3,5 óra után sem nő lényegesen az aberrációk gyakorisága. A hidak görbéi nem jelennek túl nagy változásokat, és majdnem párhuzamosak. A 2 órás rögzítéskor jelentkező nagyobb hídgyakoriságot a preprofázisban keletkező szubkromatidális reuniók magyarázzák.

A 2. ábra ugyanazokat a görbéket tartalmazza a Triperidolra vonatkozóan. A 100 R + T fragmentumai által rajzolt görbe nagyon hasonló a 100 R + LU által rajzoltéhoz, viszont sokkal közelebb van a besugárzott csoport fragmentumainak görbéjéhez, gyengébb sugárvédő hatásról tanúskodva. Ugyanakkor a reuniók görbéi világosabban elkülönülnek. A T G<sub>2</sub>-ben is megnövekedti a hidak számát.

A 3. ábra a BR-index változásait követi a különböző rögzítési időpontokban. Amit nem árul el az 1. ábra, az itt nyilvánvalóvá válik: a reuniók számának növekedése a G<sub>2</sub> sejtekre korlátozódik, az S fázis BR-indexe nagyon közelít a kezeletlen csoportéhoz.

2. táblázat

100 R röntgensugár és 1,5 mg T által okozott anafázis aberrációk adatai  
Vicia faba mellékgyökerekben

Kezelés	Rögzítési idő	Számított anafázisok	Fragmen- tumok	Hidak	Fragmen- tum %	Híd %	BR- index
			száma				
100 R	2	222	143	18	64,4	8,1	7,9
	3,5	305	368	41	120,6	13,1	8,9
	5,5	243	192	25	79,2	10,2	7,6
	11,5	202	122	19	60,3	9,4	6,4
Összeg Átlag		972	825	103	81,1	10,2	7,7
T 100 R	2	248	142	16	57,3	6,5	8,8
	3,5	331	258	32	80,9	9,8	8,1
	5,5	226	141	13	62,4	5,7	10,8
	11,5	231	134	13	58,0	5,6	10,3
Összeg Átlag		1036	675	74	64,6	6,9	9,5
T	2—11,5	430	12	3	2,7	0,69	4,0
O	2—11,5	300	2	—	0,66	—	—

A Triperidol (4. ábra) ellenben nem csökkenti a BR-indexet. Míg a G<sub>2</sub> aberrációk közeli BR-indexeket mutatnak, addig az S és G<sub>1</sub> fázisban eltávolodnak, a tört végek reuniós képességének csökkenését jelezve.

Az így kialakult képet a „shift“ nem hamisította meg. Ezt bizonyítja a 4. kísérleti csoport mitotikus indexének ábrázolása 3,5 órára a besugárzás után (5. ábra). Jól látható, hogy az LU (tehát valószínűleg a T is) hatása nem csökkenti jelentősen a mitózisokat, de emeli a kezelt és a besugárzott csoport mitotikus indexét a csak besugárzott csoporthoz viszonyítva.

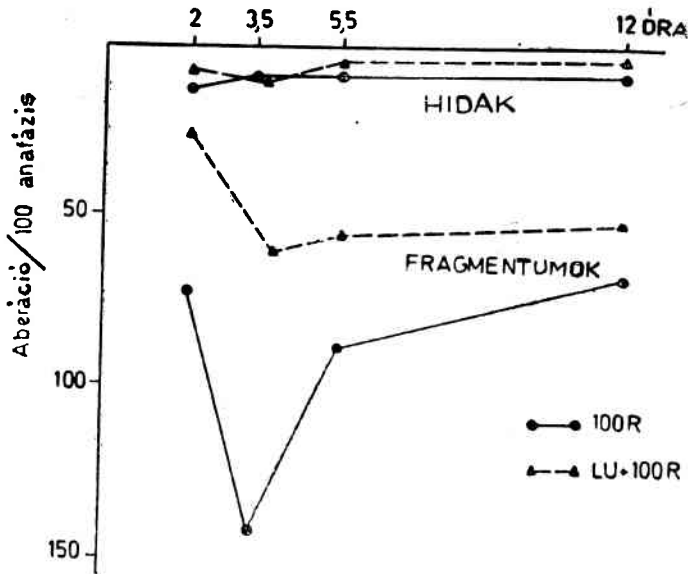
3. táblázat

Az aberráció redukciós koeficiensek (ARK) összehasonlítása Luvatrén és Triperidol által befolyásolt 100 R röntgensugár okozta anafázis aberrációkkal

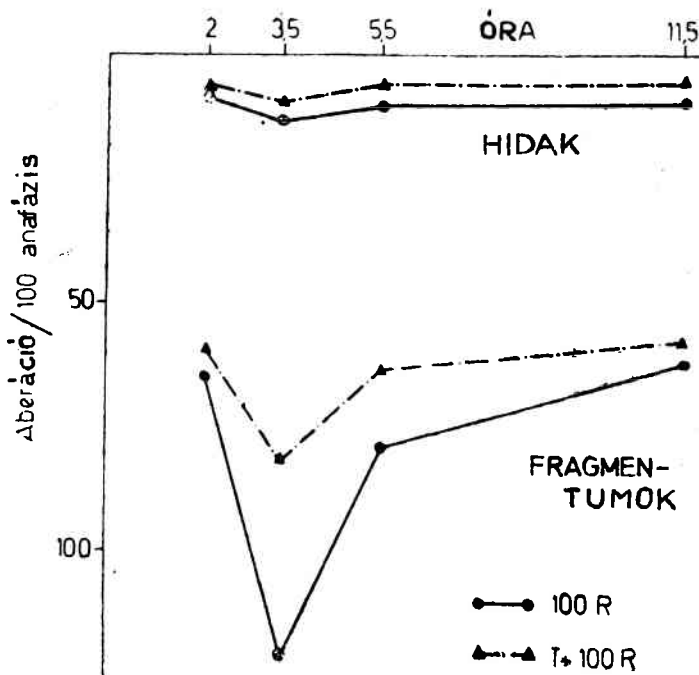
Luvatrén			Triperidol		
Rögzítési idő	Fragmentum ARK	Híd ARK	Rögzítési idő	Fragmentum ARK	Híd ARK
2	2,90	1,83	2	1,18	1,24
3,5	2,30	1,02	3,5	1,49	1,33
5,5	1,47	1,39	5,5	1,27	1,78
11,5—12	1,37	1,29	11,5	1,39	1,68
Átlag	1,83	1,22	Átlag	1,25	1,47



IMREH I. ÉS MTSAI: ÖSSZEHA-SONLÍTÓ KÍSÉRLETEK A LUVATRÉN ÉS TRIPERIDOL GENETIKAI-SUGÁRVÉDŐ HATÁSÁRÓL



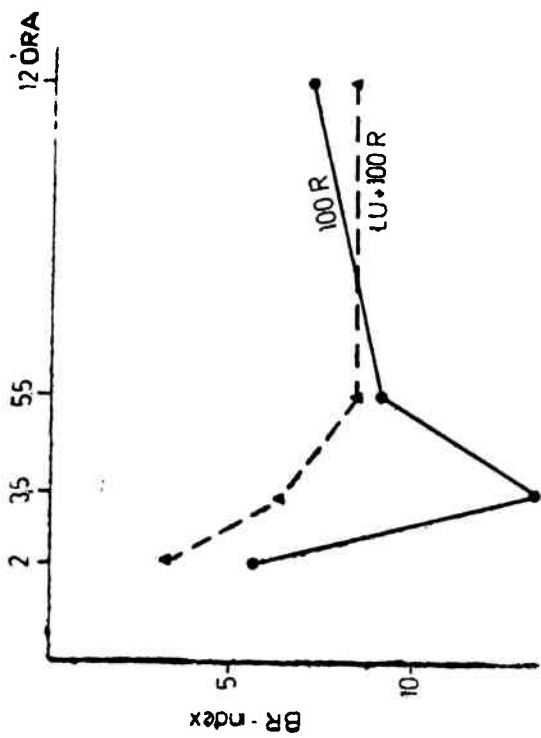
1. ábra



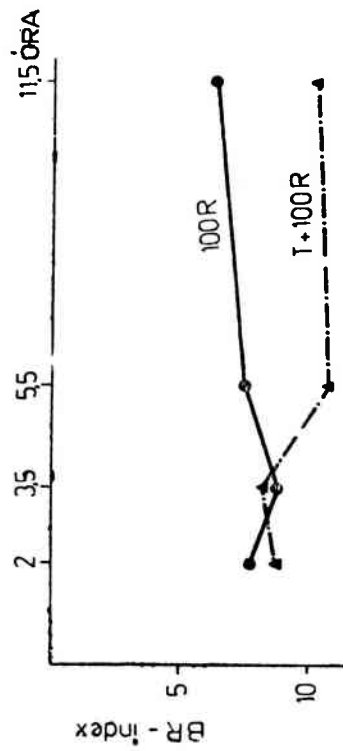
2. ábra

2. ábra: 100 R-x és 1,5 mg% Luvatrén (LU), illetve Triperidol (T) okozta anafázis aberrációk (fragmentumok és hidak) százalékanak dinamikája a különböző rögzítési időpontokban

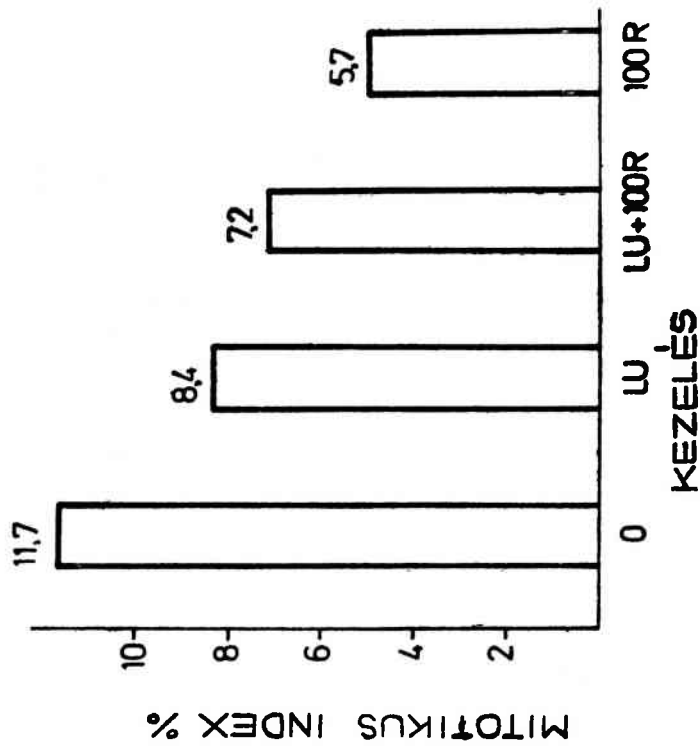
IMREH I ÉS MTSAI: ÖSSZEHAISONLÍTÓ KÍSÉRLETEK A LUVATRÉN ÉS  
TRIPERIDOL GENETIKAI-SUGÁRVÉDŐ HATÁSARÓL



3. ábra



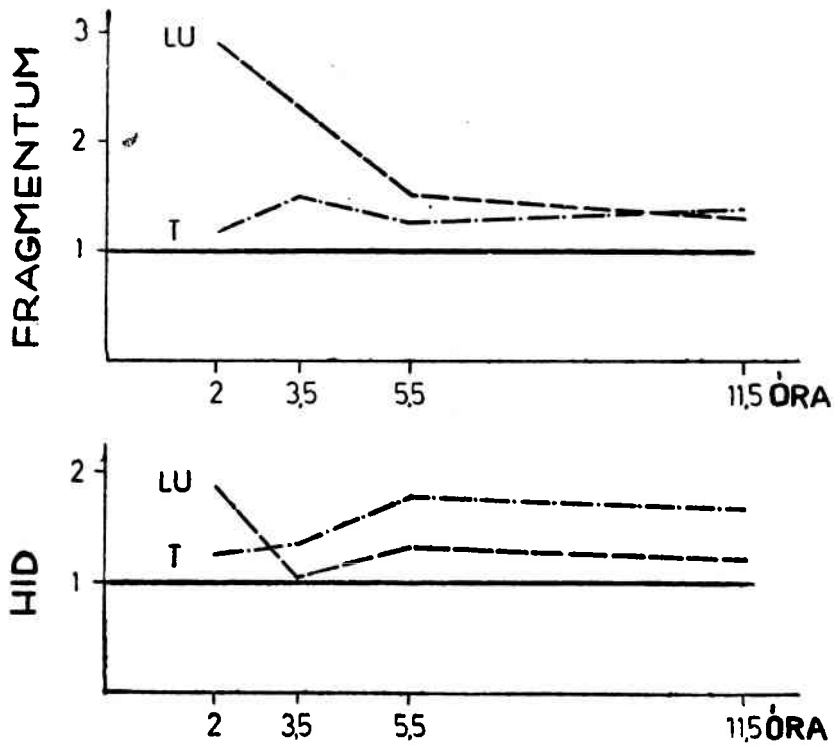
4. ábra



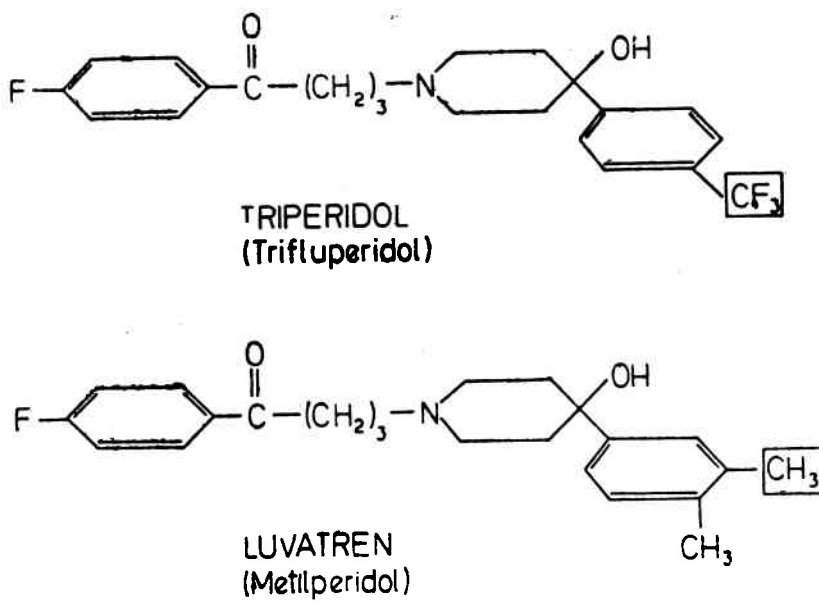
5. ábra: A különböző kezelések hatása a Vicia faba mellégyokérsűcs mitotikus indexére

3—4. ábra: A BR-index dinamikája 100 R-x besugárzás és 1,5 mg% LU, illetve T kezelé; után, különböző rögzítési időpontokban

IMREH I. ÉS MTSAI: ÖSSZEHASONLÍTÓ KÍSÉRLETEK A LUVATRÉN ÉS TRIPERIDOL GENETIKAI-SUGÁRVÉDŐ HATÁSÁRÓL



6. ábra: A két anyag aberráció redukciós koefficiense (ARF) a különböző rögzítési időpontokban



7. ábra: A kísérletek két anyagának szerkezeti képlete



C.D.: 581.1.04

*St. Imreh, Z. Uray, T. Holán, A. Lazányi*

**RECHERCHES COMPARATIVES CONCERNANT L'EFFET  
RADIO-PROTECTEUR DU LUVATREN ET DU TRIPERIDOL**

ORVOSI SZEMLE (1972), XVIII, 3, 307

On a étudié l'action des deux butyrophénones: le Luvatren (LU) et le Triperidol (T) — substances radio-protectrices neurotropes — sur le processus radio-induit de rupture-réunion aux chromosomes de *Vicia faba*. On a constaté que les deux substances baissent la fréquence des aberrations anaphasiques dans les cellules irradiées en G<sub>2</sub>, en S, et un peu moins en G<sub>1</sub>. L'indice BR montre une diminution relative de l'habitabilité de réunion après le traitement. Le Luvatren s'est avéré d'être un radio-protecteur génétique meilleur, fait qui s'exprime aussi dans le CRA (coefficient de réduction des aberrations) pour des fragments de 1,83, par rapport à 1,25 obtenu au Triperidol.

---

исследования (1,25) с применением триперидола.

---

C.D.: 581.1.04

*Št. Imreh, Z. Uray, T. Holán, A. Lazányi*

**COMPARATIVE STUDIES ON THE GENETICAL RADIOPROTECTIVE  
EFFECTIVENESS OF LUVATREN AND TRIPERIDOL**

ORVOSI SZEMLE (1972), XVIII, 3, 307

The action of two butyrophenones: Luvatren (LU) and Triperidol (T) — psychotropic radioprotective substances — on the process radio-induced by breakage-reunion in chromosomes of *Vicia faba* was investigated. It was pointed out that the two substances decreased the frequency of anaphasic aberrations in irradiated cells in G<sub>2</sub>, S and less in G<sub>1</sub>. BR indices presented a relative decrease of the reunion ability after treatment. Luvatren proved to be a better genetical radioprotector, which was expressed in ARC (aberration reduction coefficient) for fragments 1.85 against 1.25 obtained in Triperidol.

---

... (1,25) ... применения триперидола.

---

C.D.: 581.1.04

Имре И., Урай З., Холан Т., Лазани А.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ГЕНЕТИЧЕСКОМУ  
РАДИОЗАЩИТНОМУ ДЕЙСТВИЮ ПРЕПАРАТОВ:  
ДУВАТРЕН И ТРИПЕРИДОЛ

ORVOSI SZEMLE (1972), XVIII, 3, 307

Авторы изучали действие двух нетропных радиозащитных производных бутирофенона (Луватрен и Триперидол) на процесс радиоиндуцированного деления-соединения хромосом *Vicia faba*. Было установлено снижение числа аббераций в анафазе у клеток облученных в G2, S и меньше G1 BR-показатель указывает на относительное снижение способности хромосом к соединению. Луватрен оказывает более выраженное защитное действие, что видно и по коэффициенту снижения числа аббераций (1,83), который выше такового (1,25) от применения Триамперидола.

---