

L'Étude de l'influence des certaines substances sur l'utilisation du fer radioactif chez les animaux irradiés

Par Z. Uray, M. Fărcășanu, G. Ursu, M. Onișor, M. Maniu Institut Oncologique de Cluj, Roumanie (Directeur: Prof. Dr. I. Kiricuta)

Zusammenfassung

Über den Einfluß verschiedener Substanzen auf die Aufnahme von radioaktivem Eisen bei bestrahlten Tieren

Als Test für die Schutzwirkung einiger klassischer Strahlenschutzsubstanzen (AET, MEA) und einiger psychotroper Medikamente (antidepressiv und neuroleptisch) im subletalen Bereich der Röntgenbestrahlung (100 R, 150 R) haben die Autoren die Inkorporation von radioaktivem Eisen in die Erythrocyten verwendet und eine beträchtliche Schutzwirkung dieser Substanzen bewiesen.

Beim Vergleich der Aufnahme von radioaktivem Eisen als Test bei Tieren, die mit einer subletalen Dosis bestrahlt worden waren mit der 30 Tage-Überlebensrate als Test bei Tieren, die eine letale Dosis erhalten hatten, wurde eine gute Parallelität in der Wirksamkeit der benutzten Strahlenschutzsubstanzen gefunden.

Abstract

Studying the radioprotective effect of certain classic radioprotective compounds (AET, MEA) and of some psychotropic drugs (antidepressant and neuroleptic drugs) within the sublethal field of X-ray irradiation (100 R, 150 R), using as test the incorporation of radioiron in the erythrocytes, the authors have demonstrated a significant radioprotective effect of these substances.

In comparing the test of radioiron utilization by animals irradiated with sublethal doses to a 30 days survival test by animals irradiated with lethal doses, we received good parallels concerning the effectiveness of the used radioprotective substances.

EURATOM/INIS DESCRIPTORS

AET	IRON 59
MEA	ERYTHROCYTES
RADIOPROTECTIVE	LETHAL DOSE
SUBSTANCES	MICE
PSYCHOTROPIC DRUGS	BLOOD FORMATION
IMIPRAMINE	METABOLISM
X RADIATION	BIOSYNTHESIS
RADIATION DOSES	TRACER TECHNIQUES
RADIATION INJURIES	LABELLED COMPOUNDS

Introduction

L'incorporation du fer radioactif (^{59}Fe) dans les érythrocytes représente un test très sensible, en indiquant l'intensité de l'activité érythropoïétique dans la moelle osseuse [1; 2].

Ce test a été introduit dans les recherches de radiobiologie par les travaux de Hennessy et Huff [3] qui ont constaté que l'incorporation du radiofer dans les érythrocytes du rat diminue d'une manière significative sous l'action des certaines petites doses de radiations X ou Gamma. Dès lors, ce test est fréquemment utilisé dans l'étude des lésions actiniques des organes hématoformateurs.

Nous avons utilisé cette méthode pour vérifier l'effet radioprotecteur des certaines substances radioprotectrices classiques (AET, cystéamine) et substances neurotropes, dont les effets radioprotecteurs ont été décrits par Uray et colab. [7; 8; 9] dans le domaine des certaines doses critiques des radiations X (100 et 150 R).

La radioprotection chimique a une importance toute particulière à ces doses sousléthales d'irradiation, ayant en vue que dans la majorité des accidents professionnels, la dose reçue est approximativement de 25–200 R [5]. À ces doses, les effets somatiques les plus évidents sont les modifications morphofonctionnelles du système hématopoïétique et lymphatique.

La méthode d'incorporation du radiofer se prête très bien à l'appréciation de la gravité des lésions actiniques et aux

effets radioprotecteurs des certaines substances chimiques ou médicamenteuses, lorsqu'on utilise des doses d'irradiation totale de 25–200 R [4; 5; 6].

Matériel et méthode

Les expériences ont été exécutées sur des souris mâles Swiss de poids 21 ± 1 g maintenues à un régime standard d'élevage.

Les animaux ont été divisés en lots de 20, aux quels on a administré des substances radioprotectrices (les substances et les doses sont présentées dans le tableau 1), après un intervalle optimal ont été irradiés avec 100 R, respectif 150 R rayons X, avec un appareil de radiothérapie Sphérotex (220 kV, 10 mA, C. D. filtre, 1 Cu, dist. F. P. 40 cm, débit 80 R/min). L'irradiation des animaux a été faite dans une boîte en plastique ayant 10 compartiments. 24 heures après l'irradiation, on a administré à ces animaux intrapéritonéal $0,2 \mu\text{Ci } ^{59}\text{Fe}$ sous forme de citrate ferreux-ammoniacal, dilué à 0,3 ml en sérum physiologique. Après un nouvel interval de 24 heures et après pesage individuel, on a récolté 0,1 ml sang du plexus veineux rétroorbitaire. Le sang récolté a été introduit dans des éprouvettes standard, le volume étant ensuite augmenté à 1 ml par adjonction de l'eau distillée, qui outre l'assurance de la stéréométrie, produit aussi la hémolyse.

L'activité des preuves ainsi préparées, de même que les preuves témoins (de la radioactivité injectée) a été mesurée avec un compteur de scintillations prévu avec un cristal creux de NaJ (activé avec Tl) couplé à un compteur électronique Gamma NK 109.

Le volume sanguin a été déterminé indirectement en l'appréciant à 6% du poids des animaux.

L'incorporation du fer radioactif dans les érythrocytes a été calculée selon la formule:

Incorporation ^{59}Fe dans les érythrocytes =

$$= \frac{\text{la radioactivité du volume sanguin total} \times 100}{\text{la radioactivité injectée}}$$

Des groupes de 20 animaux traités avant l'irradiation avec les substances indiqués dans le tableau 1, ont été irradiés dans les conditions susmentionnées avec des doses léthales (800 R) de radiations X et maintenus pendant 30 jours dans des conditions optimales d'élevage, en déterminant le pourcentage de la survivance et le temps moyen de survie. La signification des résultats sera examiné selon le t-Test.

Résultats

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1. Il y en résulte que l'irradiation des animaux avec 100 R réduit d'une manière significative la captation érythrocytaire du radiofer en comparaison avec les animaux témoins. Cette réduction est améliorée d'une manière significative par les substances radioprotectrices utilisées. Les plus évidentes améliorations ont été constaté dans nos recherches chez les animaux traités avec cystéaminé, AET, luvatren, surmontil et avec les associations imipramine + nozinan et imipramine + plégomazine. Les autres substances réalisent une

Tableau 1: Incorporation du fer radioactif (^{59}Fe) dans les hématies des souris irradiées avec 100 R et 150 R (rayons X) et la pourcentage de la survivance et le temps moyen de survie des souris irradiées avec 800 R

No.	La substance	La dose	100 R		150 R		La survivance "u" chez les animaux irradiés avec 800 RX	Le temps moyen de survie (heures)
			L'incorporation du ^{59}Fe dans les hématies %	P	L'incorporation du ^{59}Fe dans les hématies %	P		
1	Témoins non-irradiés		36,3 ± 1,27	—	36,3 ± 1,27	—	100%	720
2	Témoins irradiés	0,2 sér. phys. 15-20' a. irradi.	10,02 ± 0,7	—	5,9 ± 0,7	—	0	201
3	Aminoethyliso-thiouronium (AET)	300 mg/kg i.p. 15-20' a. irradi.	26,3 ± 1,8	< 0,01	18,7 ± 1,0	< 0,01	85	659
4	Cystéamine (MEA)	150 mg/kg i.p. 10-15' a. irradi.	26,8 ± 0,7	< 0,01	19,8 ± 1,4	< 0,01	80	645
5	Imipramine	50 mg/kg i.p. 20-25' a. irradi.	19,6 ± 1,6	< 0,01	14,6 ± 0,9	< 0,01	30	408
6	Desmetil imipramine	50 mg/kg i.p. 20-25' a. irradi.	15,5 ± 1,5	< 0,01	10,5 ± 1,2	< 0,01	20	370
7	Surmontil	50 mg/kg i.p. 20-25' a. irradi.	21,9 ± 0,9	< 0,01	16,4 ± 1,2	< 0,01	50	516
8	Plegomazine	50 mg/kg i.p. 20-25' a. irradi.	18,7 ± 1,4	< 0,01	13,7 ± 0,8	< 0,01	20	391
9	Nozinan	30 mg/kg i.p. 20-25' a. irradi.	19,5 ± 0,7	< 0,01	14,7 ± 0,9	< 0,01	30	405
10	Imipramine + Plegomazine	20 + 25 mg/kg i.p. 20-25' a. irradi.	22,2 ± 1,3	< 0,01	16,3 ± 1,0	< 0,01	40	455
11	Imipramine + Nozinan	20 + 15 mg/kg i.p. 20-25' a. irradi.	21,4 ± 0,8	< 0,01	16,7 ± 0,8	< 0,01	50	470
12	Luvatren	25 mg/kg i.p. 20-25' a. irradi.	22,8 ± 0,8	< 0,01	17,4 ± 0,5	< 0,01	60	559

(Lots 3,4: radioprotecteurs avec soufre; 5, 6, 7: substances anti-depressives dérivés de l'iminodibenzyl; 8, 9: neuroleptiques dérivés de phénothiazine; 12: neuroleptique dérivés de butirophénone)

moins protection, mais significative du point de vue statistique. Chez les animaux irradiés avec 150 R, la captation du radiofer se réduit à 5,9% de 36,3% constatée chez les témoins. Dans ce cas aussi, toutes les substances utilisées augmentent d'une manière significative l'incorporation du radiofer dans les érythrocytes, comparatif avec les valeurs des témoins irradiés et non-traités. Les plus efficaces sont apparus les substances classiques souffrés (AET, MEA) et le luvatren. Les autres substances ont une action plus réduite, mais même à cette dose elles assurent une radioprotection significative du point de vue statistique. Les résultats de nos expériences sur la survie des animaux traités avec des substances radioprotectrices et irradiés avec doses léthales, nous ont montré en ce qui concerne les substances souffrées qu'elles s'encadrent dans les valeurs des données de la littérature de spécialité, et en ce qui regarde les substances neurotropes que celles-ci ont des effets radioprotecteurs remarquables, en special le luvatren et le surmontil.

La discussion des résultats

Nos expériences démontrent que l'incorporation du radiofer dans l'hémoglobine des érythrocytes jeunes est sensiblement influencée par des doses relativement basses d'irradiation. La sensibilité de ce test chez les animaux d'expérience permet l'appréciation des doses reçues (dosimétrie biologique) et de l'utiliser pour tester l'efficacité des substances radioprotectrices.

En comparant l'effet radioprotecteur recherché par le test de captation du radiofer chez les animaux irradiés avec des doses de 100 et 150 R et la survie des animaux irradiés avec 800 R, nous constatons que les résultats sont très concordants; ainsi les protecteurs les plus efficaces à ces deux doses d'irradiations, réalisent aussi la survie pourcentuelle la plus élevée.

La possibilité d'utiliser ce test d'incorporation du radiofer dans les érythrocytes, pour l'étude chez l'homme des doses de radiation reçues, est discutée avec des perspectives positives par certains auteurs [10]. Il y a aussi la perspective de l'application des substances radioprotectrices dans la clinique humaine, spécialement dans la radiothérapie oncologique. Dans ce sens les résultats obtenus nous ont attiré l'attention sur l'effet radioprotecteur du luvatren et du surmontil.

Ayant en vue que l'utilisation dans la clinique humaine des substances classiques radioprotectrices est discutée et même abandonnée par certaines auteurs [11], la perspective de l'utilisation des substances radioprotectrices neurotropes présent un grand intérêt, non seulement par le fait qu'elles assurent à l'organisme un état de radiorésistance et un meilleur équilibre psychique, mais aussi parce qu'elles peuvent avoir une légère action de radiosensibilisation tumorale, même cytostatique, constatée par certains chercheurs [12].

(Reçu le 27. 4. 1971)

References

- [1] Belcher, E. H., J. G. Gilbert, L. F. Lamerton: Brit. J. Radiol. **27**, 387 (1954)
- [2] Najean, I., N. Ardaillou, C. Dresch, M. Tubiana: Rev. Franc. Etude Clin. Biol. IX, 3 (1965)
- [3] Hennessy, T. G., R. L. Huff: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **73**, 436 (1950)
- [4] Koch, R., I. Seifer: Strahlentherapie **127**, 571 (1965)
- [5] Langendorff, H., R. Koch, G. Beisinghoff: Int. J. for Appl. Rad. and Isotopes **16**, 521 (1965)
- [6] Lohman, W., I. L. Glasgow, H. W. Perkins: Amer. J. Physiol. **201**, 6 (1961)
- [7] Uray, Z., T. Holan: Radiobiol. Radiother. **9**, 2 (1968)
- [8] Uray, Z., M. Farcasanu, M. Maniu: Agressologie **11**, 2 (1970)
- [9] Uray, Z., M. Farcasanu, M. Maniu: Agressologie **11**, 4 (1970)
- [10] Koch, R.: Strahlenschutz in Forschung und Praxis. Bd. 6, pp. 91 (1966)
- [11] Candit, P. T. et collab: J. Pharmacol. **122**, 13 (1968)
- [12] Vándor, F., G. Németh, L. Révész: Orv. Hetilap. **2**, 108 (1967)