

Розподіл і виведення радіоактивного кофеїну в нормі і на фоні кордіаміну

Н. М. Дмитриева

Питання про розподіл лікарських речовин, їх концентрацію в різних органах і тканинах, про перетворення в організмі, шляхи і час виведення має велике значення для теорії і практики лікарської терапії. Розподіл лікарських речовин в значній мірі залежить від їх фізичних і хімічних властивостей, фізіологічних особливостей тканин, а також від вихідного функціонального стану організму.

Метод радіоактивних ізотопів створив можливість дослідити динаміку розподілу в органах і тканинах тварин різних фармакологічних речовин і визначати такі малі кількості цих речовин, які звичайними хімічними способами важко визначити. Нам була надана можливість вивчити розподіл радіоактивного кофеїну, міченого C^{14} у восьмому по-

Методика

Дослідження проведені на 46 щурах вагою по 180—220 г. У 18 щурів у контрольних дослідах була вивчена динаміка розподілу кофеїну і його продуктів в органах і тканинах. На 28 щурах досліджено розподіл кофеїну після попереднього введення активного стимулятора центральної нервової системи — кордіаміну в дозі 0,25 г на 1 кг ваги, що викликає рухове збудження аж до судом.

Радіоактивний кофеїн вводили підшкірно в 1 мл водного розчину активністю 4000—7000 лічильних імпульсів на 1 г живої ваги щура з вмістом 0,46 мг кофеїну. Імпульси підраховували за допомогою установки «Б» торцевим лічильником.

Для дослідження брали кров, печінку, нирки, м'язи серця, скелетний м'яз і великі півкулі головного мозку.

Радіоактивність органів і тканин досліджували через 30—40 хв., 1—1,5; 3; 6 і 24 години після введення кофеїну. В сечі через 6 і 24 години визначали виведення кофеїну і продуктів його розпаду.

Радиоактивність у тканинах і органах у більшості дослідів визначали в сирому матеріалі. Не менше 60—70 мг тканини здрібнювали в чашечці з фольги площею 2,4 см², вміщували у вологу камеру і визначали активність. Розрахунок робили, виходячи з 14 мг тканини активного шару. В крові дослідження провадились у тонкому шарі. Для цього 0,1 мл крові вміщували в 1,9 мл дистильованої води, добре змішували до повного гемолізу і 0,4 мл цієї рідини переносили в чашечку. Проби підсушували при температурі 40° і підраховували активність. Отже, на чашечці було 20 мг сирої тканини, або 4 мг сухої.

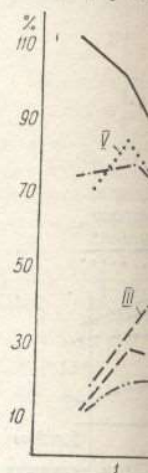
Шурів, що були в досліді 6 і 24 год., вміщували в спеціальні клітки для дослідження обміну, збирали сечу і підраховували активність у тонкому шарі, а також вимірювали радіоактивність у поєднанні з хроматографічним аналізом. Для цього одну краплю досліджуваної сечі наносили на фільтрувальний папір, підсушували і знову наносили краплю сечі (усього 10—12 крапель) до 1500—2000 лічильних імпульсів. Крім цієї плями, наносили контрольну пляму, утворену розчином кофеїну (1 крапля — до 2000 імпульсів).

Решту сечі переносили в мірчу колбу, доводили до 100 мл і 0,4 мл цієї рідини переносили в чашечку з фольги. Активність усієї порції підраховували в процентах до введеної.

Фільтрувальний папір з нанесеними на ньому плямами вміщували в камеру для низхідної хроматографії. Розділення провадилися бутанолом, насиченим водою. Потім проводили лугування рідини розчином аміаку.

Після проходження
 чильником підраховували
 Визначення активнос
 в процентах до введеної

Табл. 1 і рис. 1 до
феїну і його продуктів
Суцільною лінією
крові. Як бачимо, у д



Через 30—40 хв., у інше 25 до 35 % введеної речовини. Велика кількість речовини виводиться з організму ках. Через 1—1,5 год. починається зниження активності C^{14} ще визначається у деної активності.

Динаміка розподілу ра його розпаду

Тканини й органи

Кров
Великі півкулі головного мозку
Печінка
Нирки
Серцевий м'яз
Скелетний м'яз

Після проходження 25—35 см, папір змінювали, підсушували і торцевим лічильником підраховували активність на кожному сантиметрі.

Визначення активності в тканинах і органах провадилось на 1 г тканини і в процентах до введеної активності на 1 г живої ваги тварини.

Результати досліджень

Табл. 1 і рис. 1 демонструють в динаміці розподіл міченого C^{14} кофеїну і його продуктів в органах і тканинах контрольної групи тварин. Суцільною лінією показані дані, що характеризують активність крові. Як бачимо, у деяких щурів активність крові досягає максимуму

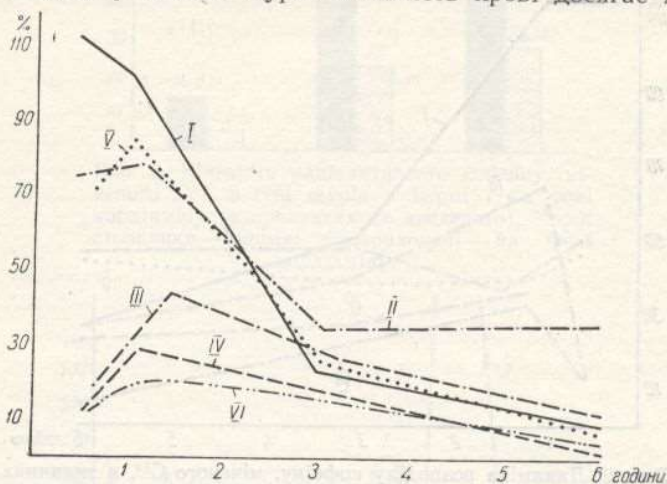


Рис. 1. Динаміка розподілу кофеїну, міченого C^{14} , в тканинах і органах щурів:
I — кров; II — тканина нирок; III — серцевий м'яз; IV — великі півкулі головного мозку; V — печінка; VI — скелетний м'яз.

через 30—40 хв., у інших — через 60 хв., становлячи через 6 год. від 25 до 35% введеної кількості.

Велика кількість радіоактивних речовин міститься в печінці і нирках. Через 1—1,5 год. тканини цих органів максимально активні, потім починається зниження активності, правда, через 6 год. в тканині нирок C^{14} ще визначається у великій кількості, становлячи близько 40% введеної активності.

Таблиця 1

Динаміка розподілу радіоактивного кофеїну (міченого C^{14}) і продуктів його розпаду в тканинах і органах контрольних щурів

Тканини й органи	Кількість імпульсів в % до введеної на 1 г тканини через				
	30—40 хв.	1—1,5 год.	2,5—3 год.	6 год.	24 год.
Кров	80	81	60	27	2,7
Великі півкулі головного мозку . .	18	22	20	16	0
Печінка	65	53	40	32	4,2
Нирки	58	36	50	44	7,7
Серцевий м'яз	23	45	31	14	0
Скелетний м'яз	16	23	22	12	0

Значно менше кофеїну і продуктів його розпаду міститься в серцевому і скелетному м'язах. Найменш активна тканина мозку.

Можна відзначити, що радіоактивний кофеїн, мічений ізотопом C^{14} , розподіляється в організмі більш-менш рівномірно. Найбільша його кількість виявлена в крові, печінці і нирках, найменша — в тканині півкуль головного мозку. Наші дані близькі до одержаних М. І. Усановою і С. Є. Шнолем. В спеціальній серії дослідів щурам за 10 хв. до введення міченого кофеїну провадили підшкірну ін'єкцію кордіаміну з розрахунку 0,1 мл 25 %-ного розчину на 100 г ваги (табл. 2, рис. 2).

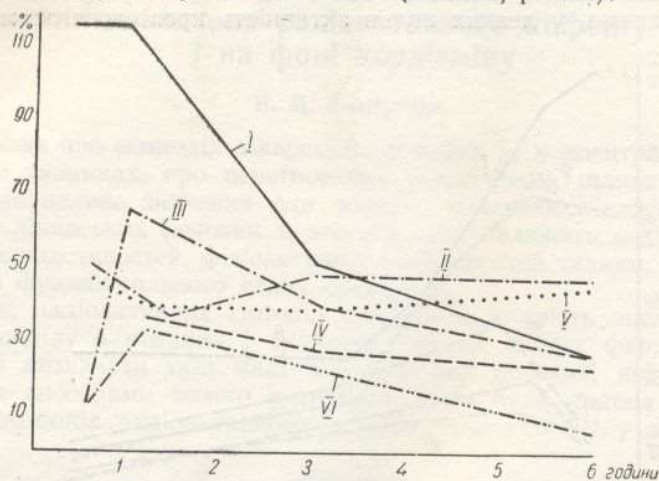


Рис. 2. Динаміка розподілу кофеїну, міченого C^{14} , в тканинах і органах щурів на фоні кордіаміну. Позначення кривих таке саме, як і на рис. 1.

Таблиця 2
Динаміка розподілу радіоактивного кофеїну (міченого C^{14}) і продуктів його розпаду в тканинах і органах щурів в умовах попереднього введення кордіаміну

Тканини і органи	Кількість імпульсів в % до введеної на 1 г тканини через:				
	30—40 хв.	1—1,5 год.	2,5—3 год.	6 год.	24 год.
Кров	94	110	35	25	15
Великі півкулі головного мозку . .	22	48	36	30	20,5
Печінка	55	100	45	48	38
Нирки	52	96	75	70	42
Серцевий м'яз	20	82	52	36	16
Скелетний м'яз	14	38	25	20	18

Як видно з табл. 2 і рис. 2, після введення кордіаміну характер розподілу міченого кофеїну і продуктів його розпаду мало змінюється. Через 60—90 хв. спостерігається максимальна кількість кофеїну в тканинах і органах щурів. Активність продуктів розпаду кофеїну у піддослідних тварин дещо більша, ніж у контрольних тварин. Через 1—1,5 год. у серцевому м'язі, в скелетній мускулатурі, в тканинах нирок і печінки також міститься більше радіоактивного вуглецю. Особливо виразно виявляється різниця між контрольними і піддослідними тваринами через 3 і 6 год. Значно більша активність залишається в печінці, нирках, серце-

вому м'язі, скелетному мозку. Через 6 год. у тивної речовини, в той C^{14} , введеного на 1 г т

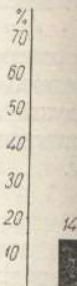


Рис. 3. Крива розподілу міченого C^{14} кофеїну в різних тканинах щурів.

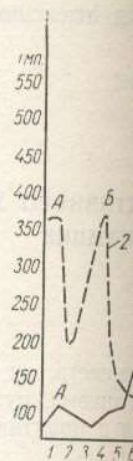


Рис. 4. Динаміка розподілу радіоактивного кофеїну в різних тканинах щурів. I — норма; 2 — рольна пля

Чим можна пояснити введенні міченого кофеїну радіоактивними тканини тварин містились сліди C^{14} був введений на фоні кордіаміну і через 24 год.

Дослідження радіоактивних речовин, за наступні 18 год. — 23%, а в радіоактивних речовин.

Як видно з наведених

вому м'язі, скелетному м'язі і в тканинах великих півкуль головного мозку. Через 6 год. у контрольних тварин визначаються сліди радіоактивної речовини, в той час як на фоні кордіаміну виявляється до 25% C^{14} , введеного на 1 г тканини.

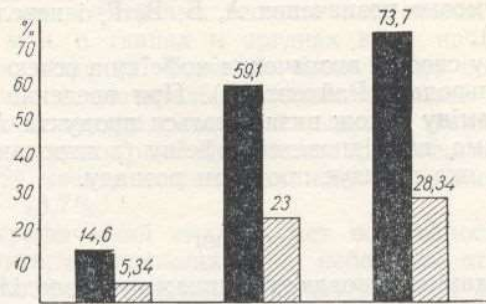


Рис. 3. Кількість радіоактивного кофеїну, міченого C^{14} , в сечі щурів в нормі і на фоні кордіаміну (в процентах до введеного). Чорні стовпчики — норма; заштриховані — на фоні кордіаміну.

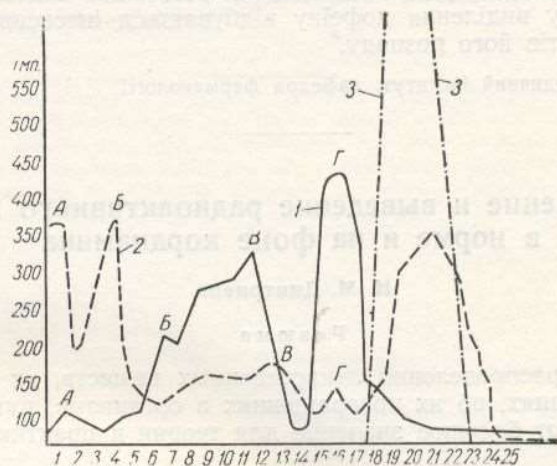


Рис. 4. Радіохроматограма сечі щурів: 1 — норма; 2 — на фоні кордіаміну; 3 — контрольна пляма (кофеїн). А, Б, В, Г — продукти, що містять C^{14} .

Чим можна пояснити велику активність тканин через 3—5 год. при введенні міченого кофеїну на фоні кордіаміну? Як довго залишаються радіоактивними тканини тварини в цих умовах?

Дослідження, проведені через 24 год., показують, що у контрольних тварин містились сліди C^{14} , в той час як у тварин, яким мічений кофеїн був введений на фоні кордіаміну, активність тканин усіх органів визначалась і через 24 год.

Дослідження радіоактивності сечі, виведеної за 6 і 24 год., показує, що у контрольних тварин за 6 год. виділилось 14,6% введених радіоактивних речовин, за наступні 18 год.—59,1%, а всього за 24 год.—73,7%.

У піддослідних тварин за 6 год. у сечі виділилось 5,34%, за наступні 18 год.—23%, а всього за 24 год.—28,34% введеної кількості радіоактивних речовин.

Як видно з наведених даних і рис. 3, на фоні кордіаміну визна-

активность постепенно снижается. К 6 часам после введения в органах и тканях остается небольшое количество радиоактивного вещества. Более активны ткань почек и печени (44—32%).

При введении радиоактивного кофеина на фоне кордиамина характер распределения радиоактивных веществ изменяется.

Через 60—90 мин. в тканях и органах крыс наблюдается максимальное количество кофеина. Через 3—6 часов по сравнению с контрольными животными значительно большая активность остается в печени, почках, мышце сердца, скелетной мышце и тканях больших полушарий мозга подопытных крыс. Количество радиоактивных продуктов, выделившихся за 24 часа у подопытных животных, составляет 28,34%, а у контрольных — 73,7%.

Радиохроматографический анализ дает возможность установить в моче четыре продукта, содержащих C^{14} и небольшое количество кофеина — 1,5—2,2%. На фоне возбуждения центральной нервной системы пятно, соответствующее кофеину, значительно больше пятен продуктов его распада.

Полученные данные устанавливают динамику распределения радиоактивного кофеина и продуктов его распада в организме крыс. На фоне резкого возбуждения животного кордиамином выведение кофеина и продуктов его распада замедляется.