

Після проходження чильником підраховували Визначення активності в процентах до введеної

Розподіл і виведення радіоактивного кофеїну в нормі і на фоні кордіаміну

Н. М. Дмитрієва

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 положенні.

Методика

Дослідження проведено 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 судорог.

Радіоактивний кофеїн вводили підшкірно в 1 мл водного розчину активністю 4000—7000 лічильників 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.

Радіоактивність 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 проводились 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.

Щури, 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 лічильників 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 проводилося бутанолом, наасиченим водою. Потім проводили лугування рідини розчином аміаку

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

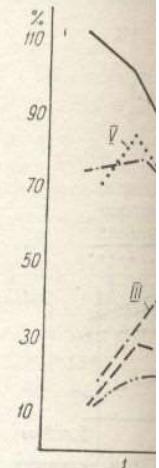


Рис. 1. Динаміка розподілу радіоактивного кофеїну в органах і тканинах

через 30—40 хв., у інші 25 до 35% введеній кількості.

Велика кількість розподілу. Через 1—1,5 год. починається зниження активності C^{14} ще визначається у деній активності.

Динаміка розподілу радіоактивного кофеїну

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 проводилось на 1 г тканини і в процентах до введеної активності на 1 г живої ваги тварини.

Результати дослідження

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

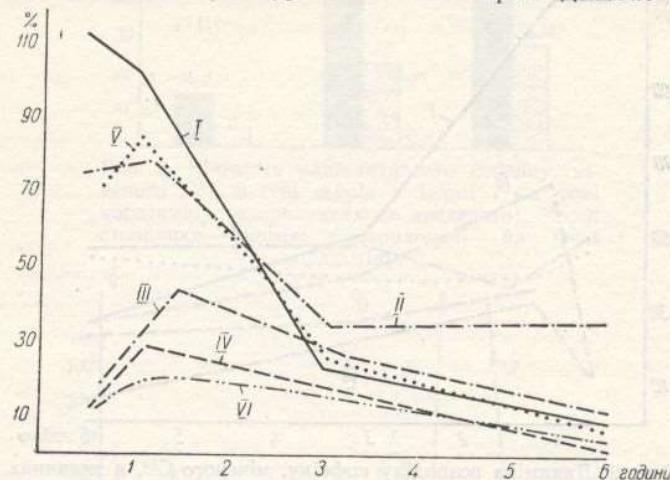


Рис. 1. Динаміка розподілу кофеїну, міченого C^{14} , в тканинах і органах щурів:

I — кров; II — тканина нирок; III — серцевий м'яз; IV — великий 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 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. ¹
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, міченій 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. Е. Шнолем. В спеціальній серії дослідів щурів за 10 хв. до введення міченого кофеїну провадили підшкірну ін'єкцію кордіаміну з розрахунком 0,1 мл 25%-ного розчину на 100 г ваги (табл. 2, рис. 2).

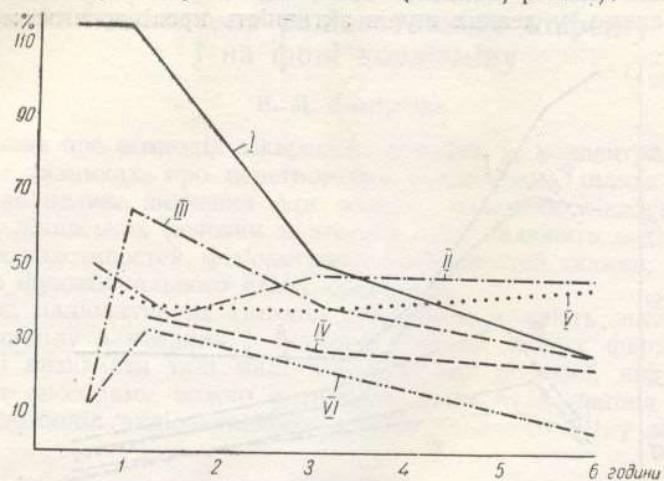


Рис. 2. Динаміка розподілу кофеїну, міченого C^{14} , в тканинах і органах щурів на фоні кордіаміну. Позначення кривих таке саме, як і на рис. 1.

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 введеній 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 ін'єкційній речовині, в той C^{14} , введеного на 1 г та

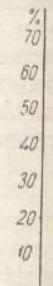


Рис. 3. Криві розподілу міченого C^{14} в тканинах і органах щурів на фоні кордіаміну

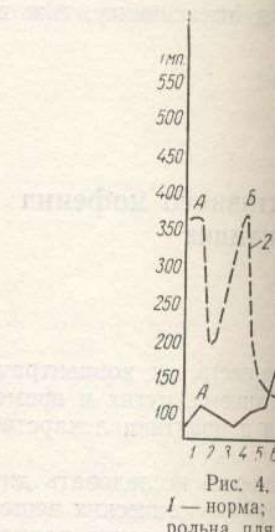


Рис. 4. Розподіл міченого C^{14} в тканинах і органах щурів на фоні кордіаміну

Чим можна пояснити введені міченого кофеїну радіоактивними тканинами?

Дослідження, проведені на піддослідних тваринах, містилися сліди C^{14} , який був введений на фоні кордіаміну і через 24 год.

Дослідження радіоактивності у контролювань тварин показали, що у контролювань тварин виявлено високу активність в тканинах і органах щурів.

У піддослідних тварин виявлено високу активність в тканинах і органах щурів.

Як відомо з наведених

серце-
ми C^{14} ,
окіль-
пікуль
вою і
ведення
шунку

2
10.
5
1
0.
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

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.

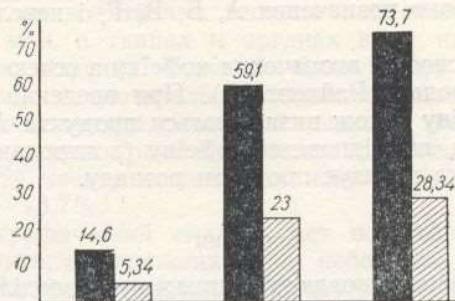


Рис. 3. Кількість радіоактивного кофеїну, міченого C^{14} , в сечі щурів в нормі і на фоні кордіаміну (в процентах до введеного). Чорні стовпчики — норма; заштриховані — на фоні кордіаміну.

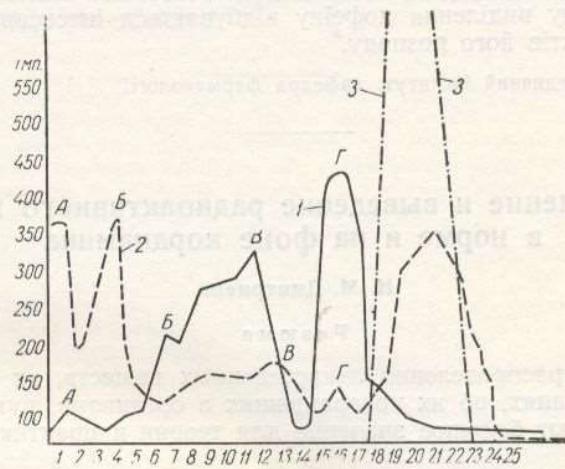


Рис. 4. Радіохроматограма сечі щурів:
1 — норма; 2 — на фоні кордіаміну; 3 — контро-
льна пляма (кофеїн). А, Б, В, Г — продукти,
що містять C^{14} .

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 містилися сліди C^{14} , в той час як у тварин, яким мічений кофеїн був введений на фоні кордіаміну, активність тканин усіх органів визначалася 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-

чається значно менше виділення радіоактивних речовин. Цікаво відзначити, що не тільки загальна активність, а й кількість продуктів розпаду кофеїну на фоні кордіаміну змінюється (рис. 4).

У контрольних щурів (суцільна лінія) знайдено чотири продукти, що містять C^{14} , умовно позначених А, Б, В, Г, і невелика кількість кофеїну (1,5—2,2%).

При хімічному способі визначення кофеїну з сечею виділяється 0,5—1,5% (дані Аксельрода і Райхенталя). При введенні міченого кофеїну на фоні дії кордіаміну також визначаються продукти А, Б, В і Г (див. рис. 4), проте пляма, що відповідає кофеїну (контрольна пляма), значно більша за пляму, яка показує продукти розпаду.

Висновки

1. Одержані дані встановлюють динаміку розподілу радіоактивного кофеїну, міченого C^{14} , і продуктів його розпаду в організмі щурів.

2. На фоні різкого збудження тварин (кордіамін) виведення продуктів розпаду кофеїну сповільнюється: протягом доби виводиться значно менше речовин, що містять радіоактивний вуглець.

3. За допомогою радіохроматографії вдається відзначити, що на фоні кордіаміну виділення кофеїну відбувається інтенсивніше, ніж виділення продуктів його розпаду.

Київський медичний інститут, кафедра фармакології.

Распределение и выведение радиоактивного кофеина в норме и на фоне кордиамина

Н. М. Дмитриева

Резюме

Данные о распределении лекарственных веществ, их концентрации в органах и тканях, об их превращениях в организме, путях и времени выведения имеют большое значение для теории и практики лекарственной терапии.

Метод радиоактивных изотопов дал возможность исследовать динамику наличия в органах и тканях животных фармакологических веществ в самых малых количествах. Нами изучалось распределение радиоактивного кофеина, меченого C^{14} в восьмом положении. Изучение распределения кофеина проводилось на крысах в норме и на фоне предварительного введения стимулятора центральной нервной системы — кордиамина в дозе 0,25 г на 1 кг веса.

Радиоактивный кофеин вводили подкожно в 1 мл водного раствора активностью 4000—7000 импульсов на 1 г живого веса.

Радиоактивность органов и тканей исследовалась через 30—40 мин., 1—1,5 часа, 3, 6 и 24 часа после введения кофеина. Количество выделившихся радиоактивных веществ определялось в моче через 6 и 24 часа. Для исследования брали кровь, печень, почки, большие полушария головного мозга, мышцу сердца и скелетную мышцу. В моче производилось измерение радиоактивности в сочетании с хроматографическим анализом.

Исследования показали, что радиоактивный кофеин максимально накапливается в органах и тканях к 1,5 часам после введения, затем

активность постепенно ся-
и тканях остается небол-
лее активны ткани почек

При введении радиоа-
тер распределения радио-

Через 60—90 мин. в
маленькое количество кофе-
трольными животными
печени, почках, мышце сер-
шарий мозга подопытных
выделившихся за 24 часа
а у контрольных — 73,7%

Радиохроматографиче-
моче четыре продукта, со-
на — 1,5—2,2%. На фон-
пятно, соответствующее к
его распада.

Полученные данные у-
активного кофеина и про-
резкого возбуждения жив-
дуктов его распада замед-

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.