

DJELOVANJE NEKIH KOMPLEKSONA NA METABOLIZAM RADIOAKTIVNOG STRONCIJA

KRISTA KOSTIAL, S. VOJVODIĆ i TEA MALJKOVIĆ

(Primljeno 17. U 1967)

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada
Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti, Zagreb*

Istražili smo djelovanje novosintetiziranih kompleksona CPDTA (ciklopentandiamin tetraoctena kiselina), DIMEDTA (dimetiletildiamin tetraoctena kiselina) i PDTA (propilendiamin tetraoctena kiselina) na pospješene eliminacije radioaktivnog stroncija iz organizma. Pokusi su izvršeni na ženjkama i mužjacima bijelog štakora. Kompleksone smo primijenili u dozi od 0.8 mmol/kg tjelesne težine štakora kao stroncijeve kelate neposredno nakon parenteralne kontaminacije radioaktivnim stroncijem (^{85}Sr). Rezultati su izraženi u procentu doze stroncija-85 zadržanog u skeletu 72 sata nakon aplikacije. Od istraženih kelatogenih agensa jedino $\text{Na}_2(\text{Sr CPDTA})$, koji ima više apsolutne konstante stabilnosti kelata kalcija i stroncija i povoljniji omjer konstanti stabilnosti tih kelata od ostala dva novosintetizirana kompleksona, izaziva sniženje skeletne retencije radioaktivnog stroncija za oko 20%. Taj je efekt neovisan o dobi i spolu životinje, kao i o načinu parenteralne kontaminacije (supkutana ili intraperitonealna).

Primjena stroncijeva kelata CPDTA, EDTA (etilendiamin tetraoctena kiselina) ili BADE (2:2 bis[di(karboksimetil)amino]dietileter) neposredno nakon oralne kontaminacije štakora radioaktivnim stroncijem (putem želučane sonde) izaziva povišenje skeletne retencije radioaktivnog stroncija od 25–50%. To predstavlja novu dodatnu teškoću u primjeni kompleksne terapije kod interne kontaminacije radioaktivnim stroncijem.

Poznato je da su se kompleksoni pokazali relativno neuspješni u pospješenoj eliminaciji radioaktivnog stroncija iz organizma. Tako su *Vaughan* i *Tutt* (1) primijetili da etilendiamin tetraoctena kiselina (EDTA) ne pospješuje eliminaciju radioaktivnog stroncija kod kunića, a slične su rezultate dobili i *Carlquist* i *Nelson* (2) te *Catsch* i *Melchinger* (3) na štakorima a *Spencer* (4) na ljudima.

Viši homolog EDTA, dietilentriamin pentaoctena kiselina (DTPA), pokazao se znatno boljim od EDTA u terapiji interne kontaminacije mnogim radionuklidima. U slučajevima kontaminacije radioaktivnim

stroncijem pokazao se, međutim, i DTPA bez uspjeha u pospješenoj eliminaciji radioaktivnog stroncija iz organizma (5, 3, 6). Relativno povoljni rezultati u terapiji interne kontaminacije radioaktivnim stroncijem postignuti su do sada jedino primjenom kompleksona 2:2-bis di(karboksimetil)amino dietileter (BADE) (7, 8, 9).

Glavni razlog neuspjehu kelatogene terapije leži u činjenici da svi do sada poznati kompleksoni znatno jače vežu kalcij negoli stroncij u organizmu. Iz tih razloga vrše se kod nas, a i u svijetu, pokušaji sinteze novih kelatogenih agensa s povoljnijim omjerom konstanti stabilnosti prema stronciju u odnosu na kalcij.

U ovom radu istražili smo djelovanje nekih novosintetiziranih kompleksona na metabolizam radioaktivnog stroncija. Ti novosintetizirani kompleksoni: dimetilendiamin tetraoctena kiselina (DIMEDTA), propilendiamin tetraoctena kiselina (PDTA) i ciklopentandiamin tetraoctena kiselina (CPDTA) pokazali su povoljniji omjer konstanta stabilnosti prema stronciju u odnosu na kalcij od EDTA (10). U prijašnjim istraživanjima ustanovili smo da je toksičnost tih novih kompleksona istog reda veličine kao EDTA (11). Pored toga, istražili smo i djelovanje kompleksonske terapije kod oralne kontaminacije štakora radioaktivnim stroncijem.

Iz rezultata možemo zaključiti da od svih novosintetiziranih kompleksona jedino stroncijev kelat CPDTA snizuje skeletnu retenciju radioaktivnog stroncija za oko 20%, i to ako se primijeni neposredno nakon parenteralne kontaminacije. Primjena stroncijeva kelata BADE, EDTA ili CPDTA izaziva u slučaju oralne kontaminacije radioaktivnim stroncijem povišenje skeletne retencije radioaktivnog stroncija.

METODE

Pokusi su izvršeni na ženjkama bijelog štakora dobi 9, 15 i 22 tjedna, i na mužjacima štakora od 15 tjedana.

U toku pokusa životinje su dobivale standardnu štakorsku hranu («Vetserum», Kalinovica) i primale su vodu i hranu ad libitum, osim u pokusima oralne kontaminacije kad su životinje prije primanja radioaktivnih izotopa gladovale 48 sati. U nekim pokusima, gdje smo željeli odrediti količinu radioaktivnih izotopa u ekskretima, životinje smo smjestili u individualne metaboličke kaveze. U ostalim pokusima životinje su boravile u skupnim kavezima.

U svim pokusima primijenili smo stroncij-85 kao radioaktivni izotop stroncija, a u nekim pokusima, u kojima smo pratili komparativni metabolizam kalcija i stroncija, primijenili smo i kalcij-47 kao radioaktivni izotop kalcija. Radioaktivne izotope primjenjivali smo intraperitonealno, supkutano ili oralno (želučanom sondom) u volumenu od 1.0 ml i količini od 0.2 do 0.5 μ Ci stroncija-85 odnosno kalcija-47 po životinji.

Kompleksone smo u većini pokusa primijenili u dozi od 0.8 m mol/kg težine štakora. Otopinu kompleksa priredili smo na dan aplikacije. Kompleksna terapija primijenjena je uvijek nakon interne kontaminacije radioaktivnim stroncijem intraperitonealno.

U nekim pokusima određivali smo radioaktivnost cijele životinje u brojaču za cijelo tijelo (cirkularno postavljeni Geiger-Müllerovi brojači), i to neposredno nakon primjene radioaktivnih izotopa i 72 sata kasnije. U svim pokusima ubijali smo životinje u suvišku etera 72 sata nakon davanja radioaktivnih izotopa. Pošto smo odstranili kožu, mišiće i meke dijelove, mineralizirali smo kosture pokusnih životinja u mufolnim pećima pri temperaturi od 800°C u trajanju od 18 sati. Mineralizirane uzorke skeleta otopili smo u vrućoj solnoj kiselini i nadopunili na željeni volumen. U alikvotnim dijelovima odredili smo aktivnost stroncija-85 odnosno kalcija-47 u scintilacijskom brojaču uz primjenu jednokanalnog amplitudnog analizatora.

Urin sakupljen za 72 sata u metaboličkim kavezima presipan je u porculanski lončić, isparen u sušioniku i zatim spaljen u mufolnoj peći pri temperaturi od 550°C . Mineralizirani uzorci otopljeni su u solnoj kiselini. Uzorci fekalija pripremljeni su za određivanje aktivnosti na isti način kao i uzorci urina.

REZULTATI

Djelovanje stroncijevih dinatrijevih kelata nekih kompleksa na pospješene eliminacije radioaktivnog stroncija

Poznato je da se kelatogene supstancije iz reda aminopolikarbonskih kiselina obično primjenjuju u obliku kalcijevih kelata. Time se sprečava naglo oduzimanje kalcija iz tkiva na mjestu aplikacije, odnosno pad ionskog kalcija u tjelesnim tekućinama. U slučaju primjene kompleksa u svrhu pospješene eliminacije radioaktivnog stroncija pokazali su se kalcijevi kelati većine kompleksa bezuspješni (1, 2, 3, 4). Iste smo rezultate dobili i primjenom kalcijevih kelata nosivih kompleksa DIMEDTA, PDTA i CPDTA (12). Stoga smo pokušali primijeniti te komplekse u obliku dinatrijeve soli stroncijevih kelata sa svrhom da kombinacijom efekta izotopnog razređivanja i kompleksonske terapije dobijemo povoljnije rezultate. *Catsch* je primjenom stroncijeva dinatrijeva kelata kompleksa BADE dobio znatno bolje rezultate negoli primjenom kalcijeva dinatrijeva kelata istog kompleksa (8).

U tim pokusima primijenili smo stroncijeve kelate ovih kompleksa: etilendiamin tetraoctene kiseline (EDTA), ciklopentandiamin tetraoctene kiseline (CPDTA), dimetiletildiamin tetraoctene kiseline (DIMEDTA) i propilendiamin tetraoctene kiseline (PDTA).

Na tablici 1 prikazani su rezultati skeletne retencije stroncija-85 kontrolnih netretiranih životinja i životinja tretiranih neposredno nakon intraperitonealne aplikacije radioaktivnog stroncija stroncijevim kelatom tih kompleksona u dozi od 0.8 m mol/kg. Rezultati su izraženi u postotku primljene doze kao i u postotku skeletne retencije kontrolne grupe životinja. Broj štakora u grupi iznosio je 9–10 životinja, a dob 22 tjedna.

Kod svih testiranih kompleksona jedino stroncijev kelat CPDTA pospješuje eliminaciju radioaktivnog stroncija. To se očituje u sniženju skeletne retencije radiostroncija od otprilike 20%. To sniženje retencije stroncija-85 je statistički značajno. Značajnost razlika testirana je pomoću analize varijance. *F* odnos iznosi 3.44, što je za 43 i 4 stupnja slobode značajno na razini manjoj od 1%. To nam je dalo povoda da detaljnije istražimo mogućnost primjene kompleksona CPDTA u svrhu pospješivanja eliminacije radioaktivnog stroncija iz organizma.

Tablica 1.

Djelovanje stroncijevih kelata nekih kompleksona na retenciju stroncija-85 u skeletu štakora 72 sata nakon intraperitonealne aplikacije

Grupa	Broj štakora (dob 22 tjedna)	Postotak	
		Doze \pm SP*	Kontrole
Kontrolna	10	48.5 \pm 1.23	100
Na ₂ (Sr EDTA)	9	44.8 \pm 1.62	95
Na ₂ (Sr CPDTA)	10	37.2 \pm 2.22	78
Na ₂ (Sr DIMEDTA)	10	45.7 \pm 1.12	94
Na ₂ (Sr PDTA)	10	43.7 \pm 1.23	90

* Standardna pogreška aritmetičke sredine

EDTA = etilendiamin tetraoctena kiselina

CPDTA = ciklopentandiamin tetraoctena kiselina

DIMEDTA = dimetilendiamin tetraoctena kiselina

PDTA = propilendiamin tetraoctena kiselina

Djelovanje stroncijeva kelata CPDTA na metabolizam radioaktivnog stroncija

U toj grupi pokusa istražili smo djelovanje stroncijeva kelata CPDTA u odnosu na dozu kompleksona, spol i starost životinja, te put ulaska radioaktivnog stroncija u organizam. Pored toga, istražili smo i djelovanje CPDTA na komparativni metabolizam kalcija i stroncija.

*Djelovanje Na₂(Sr CPDTA) na metabolizam stroncija-85
u odnosu na dozu kompleksona*

Zbog male količine kompleksona CPDTA kojom smo mogli raspola-
gati, nismo bili u mogućnosti odrediti vrijednost LD₅₀ za stroncijev
kelat tog kompleksona. Iz orijentacionih podataka o toksičnosti Na₂(Sr
CPDTA) mogli smo ipak zaključiti da je već doza od 1.6 m mol/kg
tjelesne težine letalna za neke štakore. Stoga smo u ovim istraživanjima
primijenili doze od 0.2, 0.4 i 0.8 m mol/kg SrNa₂CPDTA, jer su više
doze bile preblize letalnoj dozi.

Otopine kompleksona pripremili smo tako da je svaka životinja pri-
mila volumen od 1 ml na 100 g tjelesne težine. Kompleksonsku terapiju
primijenili smo neposredno nakon intraperitonealne aplikacije radio-
aktivnog stroncija. Rezultati tih pokusa prikazani su na tablici 2 kao
postotak doze stroncija-85 zadržanog u skeletu životinja 72 sata nakon
aplikacije i kao postotak skeletne retencije kontrolne grupe životinja.
Broj životinja u grupi kretao se od 5 do 6, a dob štakora bila je oko
15 tjedana.

Tablica 2.

* Utjecaj doze Na₂(Sr CPDTA) na retenciju radioaktivnog stroncija u skeletu štakora
72 sata nakon intraperitonealne aplikacije

Grupa	Broj štakora (dob 15 tjedana)	Postotak	
		Doze ± SP*	Kontrole
Kontrolna Na ₂ Sr CPDTA	5	65.4 ± 1.60	100
0.2 m mol/kg	6	64.0 ± 2.57	96
0.4 m mol/kg	5	58.1 ± 2.10	89
0.8 m mol/kg	6	53.0 ± 2.65	81

* Standardna pogreška aritmetičke sredine

Maksimalno sniženje skeletne retencije radioaktivnog stroncija po-
stigli smo dozom od 0.8 m mol/kg tjelesne težine štakora. Stoga smo u
svojim daljim istraživanjima primjenjivali tu dozu kompleksona.

Utjecaj dobi i spola životinje na efikasnost Na₂(Sr CPDTA) na pospješenoj eliminaciji radioaktivnog stroncija iz organizma

U ovoj seriji pokusa imali smo dvije grupe štakora u dobi od 9 i 15 tjedana. U grupi štakora od 15 tjedana polovica životinja bili su mužjaci a polovica ženke.

Sve su životinje primile Na₂(Sr CPDTA) (0.8 mM/kg) neposredno nakon intraperitonealne aplikacije stroncija-85. Rezultati su prikazani na tablici 3 na isti način kao i prijašnjim poglavljima.

Tablica 3.

Utjecaj dobi i spola životinja na efikasnost Na₂(Sr CPDTA) u eliminaciji stroncija-85 (Retencija stroncija-85 u skeletu štakora 72 sata nakon intraperitonealne aplikacije)

Dob štakora	Grupe	Broj štakora	Ženke		Broj štakora	Mužjaci	
			Postotak			Postotak	
			Doze ± SP*	Kontrolne		Doze ± SP*	Kontrolne
9 tjedana	Kontrolna	7	64.0 ± 1.20	100			
	Na ₂ (Sr CPDTA) 0.8 m mol/kg	7	52.2 ± 2.19	81			
15 tjedana	Kontrolna	10	48.5 ± 1.23	100	9	49.0 ± 0.78	100
	Na ₂ (Sr CPDTA) 0.8 m mol/kg	10	37.9 ± 2.22	78	9	37.6 ± 1.04	77

* Standardna pogreška aritmetičke sredine

Vidimo da su sve životinje koje su bile tretirane kompleksnom terapijom zadržale oko 20% manje radioaktivnog stroncija u skeletu od kontrolnih životinja. To je djelovanje bilo neovisno o dobi i spolu štakora.

Djelovanje Na₂(Sr CPDTA) na metabolizam radioaktivnog stroncija u ovisnosti o putu ulaska tog radionuklida u organizam i vremenu primjene terapije

Ovi su pokusi izvedeni na ženka štakora od 15 tjedana. Radioaktivni stroncij primijenili smo intraperitonealno, supkutano i oralno. Životinje su primile kompleksnu terapiju (0.8 m mol/kg Na₂(Sr CPDTA) intraperitonealno neposredno nakon kontaminacije, a u slučaju parenteralne kontaminacije neke su grupe životinja tretirane kompleksnom terapijom tek 20, odnosno 60 min. nakon primjene radioaktivnog stroncija. Rezultati su prikazani na tablici 4.

Tablica 4.

Djelovanje Na₂ (Sr CPDIA) na retenciju stroncija-85 u skeletu štakora u ovisnosti o vremenu davanja terapije i putu ulaska radioaktivnog stroncija u organizam
(Retencija stroncija-85 u skeletu štakora 72 sata nakon kontaminacije)

Grupe	Broj štakora (dob 15 tj.)	i. p.		Broj štakora (15 tj.)	s. c.		p. o. (sonda)	
		Postotak	Kontrola		Postotak	Kontrola	Postotak	Kontrola
		Doze ± SP*			Doze ± SP*		Doze ± SP*	Kontrola
Kontrolna	7	64.0 ± 1.20	100	7	49.1 ± 1.29	100	16.6 ± 1.44	100
Na ₂ (Sr CPDIA) istovremeno s izotopom	7	52.2 ± 2.19	81	7	40.5 ± 1.55	82	21.9 ± 1.67	132
Na ₂ (Sr CPDIA) 20 min. nakon izotopa	7	55.0 ± 1.16	86	7	40.1 ± 1.96	82.5		
Na ₂ (Sr CPDIA) 60 min. nakon izotopa	7	60.2 ± 1.26	94	7	44.5 ± 1.47	91		

* Standardna pogreška aritmetičke sredine

s. c. – supkutana kontaminacija

p. o. – oralna kontaminacija

i. p. – intraperitonealna kontaminacija

Vidimo da je kompleksonska terapija to uspješnija što se ranije primijeni, a to je u skladu s nalazima drugih autora (8, 9). Primjena stroncijeva kelata CPDTA bila je jednako uspješna u slučaju intraperitonealne kao i supkutane aplikacije radioaktivnog stroncija. U slučaju oralne kontaminacije životinja, retencija radioaktivnog stroncija u skeletu tretiranih životinja bila je viša negoli u kontrolnih životinja.

Djelovanje Na₂ Sr CPDTA na komparativni metabolizam stroncija i kalcija

U ovim pokusima istražili smo djelovanje kompleksonske terapije na metabolizam kalcija i stroncija životinja od oko 15 tjedana. Radioaktivne izotope stroncija (stroncij-85) i kalcija (kalcij-47) primijenili smo intraperitonealno. Sve su životinje primile kompleksonsku terapiju (0.8 m mol/kg Na₂Sr CPDTA) neposredno nakon primjene radioaktivnih izotopa.

Na tablici 5 prikazani su rezultati skeletne retencije radioaktivnog kalcija i stroncija, te eliminacije tih radionuklida urinom u postotku primljene doze.

Tablica 5.

Djelovanje Na₂ (Sr CPDTA) na metabolizam kalcija i stroncija (Skeletna retencija i eliminacija stroncija-85 i kalcija-47 urinom 72 sata nakon intraperitonealne aplikacije)

Broj štakora (dob 15 tj.)	Grupa	Postotak doze			
		Skelet		Urin	
		⁸⁵ Sr	⁴⁷ Ca	⁸⁵ Sr	⁴⁷ Ca
5	Kontrolna	65.7 ± 3.1	83.1 ± 5.2	25.5 ± 3.4	2.4 ± 0.4
5	Na ₂ (Sr CPDTA) 0.8 m mol/kg	50.5 ± 3.2	54.5 ± 2.5	32.2 ± 5.1	28.4 ± 0.9

Vidimo da je skeletna retencija stroncija-85 kompleksonom tretiranih životinja za oko 24% niža, dok je skeletna retencija kalcija-47 čak 34% niža nego u kontrolnih životinja. Eliminacija stroncija-85 u urinu bila je 1.2 puta viša u tretiranih životinja, dok je eliminacija kalcija-47 bila čak 10 puta viša. Prema tome, vidimo da stroncijev kelat kompleksona CPDTA jače djeluje na metabolizam kalcija negoli stroncija u organizmu.

Djelovanje kompleksne terapije kod oralne kontaminacije radioaktivnim stroncijem

Već su i drugi istraživači zamijetili da primjena kompleksona kod oralne kontaminacije radioaktivnim stroncijem ne daje željeni efekt (9). Iz rezultata prikazanih na tablici 4 možemo zaključiti da je primjena stroncijeve kelata CPDTA kod oralne kontaminacije radioaktivnim stroncijem čak kontraindicirana, jer izaziva znatno povišenje skeletne retencije radioaktivnog stroncija. Ti su pokusi izvedeni sa svrhom da ustanovimo da li se taj zaključak može primijeniti i za neke druge kompleksone.

U ovom smo pokusu životinje tretirali neposredno nakon oralne kontaminacije radioaktivnim stroncijem sa stroncijevim kelatima kompleksona etilendiamin tetraoctene kiseline (EDTA) i 2:2 bis [di(karboksimetil)amino] dietileter (BADE). Kao što smo već prije napomenuli, BADE je jedini kompleksion koji se do sada pokazao uspješan u pospješnju eliminacije radioaktivnog stroncija iz organizma, i to upravo u obliku stroncijeve kelata (8, 9, 4).

Štakori su primili stroncij-85 sandom nakon 48 sati gladovanja. Kompleksone smo primijenili u dozi od 0.8 m mol/kg intraperitonealnom aplikacijom neposredno nakon oralne kontaminacije. Svim životinjama odredili smo aktivnost stroncija-85 neposredno nakon aplikacije radioaktivnih izotopa i 72 sata nakon toga u brojaču za cijelo tijelo. Rezultati su prikazani na tablici 6.

Tablica 6.

Djelovanje nekih kompleksona na retenciju stroncija-85 u cijeloj životinji 72 sata nakon oralne kontaminacije

Grupa	Broj štakora (dob 15 tjedana)	Postotak retencije ^{85}Sr
Kontrolna	8	12.73 ± 0.50
Na ₂ (Sr EDTA)	8	23.91 ± 1.13
Na ₂ (Sr BADE)	6	16.64 ± 1.70

EDTA = etilendiamin tetraoctena kiselina

BADE = 2 : 2 bis di(karboksimetil)amino dietileter

Vidimo da je skeletna retencija radioaktivnog stroncija bila uvijek viša u grupi životinja tretiranih kompleksonskom terapijom. To povišenje iznosi od 25 do 50%.

DISKUSIJA

U posljednje je vrijeme postignut značajan napredak u metodama terapije interne kontaminacije raznim radionuklidima, i to upravo zahvaljujući primjeni kompleksona. Kod interne kontaminacije radioaktivnim stroncijem gotovo svi kompleksoni nisu pokazali nikakvo ili vrlo slabo djelovanje. Tome se ne čudimo kad znamo da su kelati kalcija, i to ne samo oni s aminopolikarbonskim kiselinama, gotovo bez izuzetka znatno stabilniji od kelata stroncija. To znatno otežava mogućnost uspješne primjene kelatogenih supstancija za eliminaciju radioaktivnog stroncija.

Od svih novosintetiziranih kompleksona kojih smo efikasnost za pospješene eliminacije radioaktivnog stroncija testirali, CPDTA je na osnovu fizičko-kemijskih rezultata pokazivao najbolja svojstva. Prema podacima *Webera* (13) efektivne konstante stabilnosti kod pH 7.3 iznose za EDTA $\log K'_{CaY} = 7.71$, $\log K'_{SrY} = 5.64$, a $\log (K'_{CaY}/K'_{SrY}) = 2.07$ izračunane iz vrijednosti *Schwarzenbacha* i *Ackermannna* (14). Za CPDTA te su konstante veće, a ujedno je postignut i povoljniji odnos konstanta stabilnosti kalcijeva i stroncijeva kelata ($\log K'_{CaY} = 8.1$, $\log K'_{SrY} = 6.5$, $\log (K'_{CaY}/K'_{SrY}) = 1.6$). Za ostala dva novosintetizirana kompleksona te vrijednosti nisu tako povoljne (PDTA $\log K'_{CaY} = 8.07$, $\log K'_{SrY} = 6.08$, $\log (K'_{CaY}/K'_{SrY}) = 1.99$; DIMEDTA $\log K'_{CaY} = 5.67$, $\log K'_{SrY} = 2.72$, $\log (K'_{CaY}/K'_{SrY}) = 1.95$).

Za komplekson BADE efektivne konstante stabilnosti kod pH 7.3 iznose $\log K'_{CaY} = 6.33$, $\log K'_{SrY} = 5.62$, $\log (K'_{CaY}/K'_{SrY}) = 0.71$; te su vrijednosti izračunane prema podacima iz literature (15).

Vidimo, prema tome, da postoji određena korelacija između omjera konstanti stabilnosti kelata za stroncij i kalcij i biološkog efekta. Nije dakle čudno da smo najbolje rezultate postigli upravo kompleksanima BADE i CPDTA. Stroncijevi kelati tih kompleksona su za sada jedini kelati koji su se pokazali ma i djelomično uspješnima u pospješenoj eliminaciji radioaktivnog stroncija iz organizma. Oba kompleksona, ako se primijene u dozi od 0.8 m mol/kg neposredno nakon parenteralne kontaminacije, snizuju retenciju radioaktivnog stroncija u skeletu štakora za oko 20%. Sličan efekt u pospješenoj eliminaciji radioaktivnog stroncija iz organizma mogli smo postići i primjenom ekvimolarne doze samog stroncijeva klorida. Dvostruka doza od 1.6 m mol/kg $Na_2(Sr\ BADE)$ ili samog stroncijeva klorida snizuje skeletnu retenciju radioaktivnog stroncija za oko 40% (12, 16). Novi komplekson $Na_2(Sr\ CPDTA)$ nismo mogli primijeniti u dozi od 1.6 m mol/kg zbog znatno više toksičnosti. Dok LD_{50} vrijednosti za $Na_2(Sr\ BADE)$ iznosi oko 8 mM/kg (9), doza od 1.6 m mol/kg $Na_2(Sr\ CPDTA)$ već djeluje letalno za neke štakore. Prema tome je očito da primjena $Na_2Sr\ BADE$ ima određene prednosti pred primjenom $Na_2(Sr\ CPDTA)$ za pospješene eliminacije radioaktivnog stroncija iz organizma. Na osnovu naših re-

zultata možemo, međutim, zaključiti da se isti efekt sniženja skeletne retencije radioaktivnog stroncija može postići i primjenom ekvimolarnih doza samog stroncija klorida (12, 16). O terapiji interne kontaminacije radioaktivnim stroncijem pomoću stabilnog stroncija postoje u literaturi različita mišljenja. Dok npr. *Kidman*, *Tutt* i *Vaughan* (17) nisu našli nikakav efekt stabilnog stroncija na eliminaciju stroncija-90 kod kunića, dotle su *Catsch* i *Melchinger* (3), *Catsch* (8) i naročito *Nelson* (6) uočili izraziti efekt sniženja skeletne depozicije stroncija-90 i stroncija-85 kod štakora nakon primjene stabilnog stroncija. *Nelson* smatra da učinak stabilnog stroncija ne ovisi o dozi, jer je isti efekt našao primjenom stroncija klorida u dozama od 0.5 do 4.0 m mol/kg tjelesne težine. *Catsch* (3), međutim, smatra da postoji odnos između koncentracije stabilnog stroncija i redukcije radioaktivnog stroncija u skeletu, ali samo u ograničenom koncentracionom području. Dalje povišenje količine stabilnog stroncija rezultira, prema mišljenju *Catscha*, u pojačanom ugrađivanju radioaktivnog stroncija u skelet zbog povećanog stvaranja novih koštanih kristala, kao rezultat povišenog ionskog produkta u serumu. Naši rezultati o djelovanju stabilnog stroncija klorida na pospješene eliminacije radioaktivnog stroncija (12, 16) uglavnom se slažu s rezultatima *Catscha* i sur. (3). U našim istraživanjima, međutim, nismo uspjeli potvrditi *Catschovo* mišljenje (8) da se kombinacijom metode izotopnog razređivanja i kelatogene terapije postiže aditivno povoljno djelovanje na eliminaciju radioaktivnog stroncija iz organizma.

Vrlo je teško obrazložiti zašto stroncijevi kelati nekih kompleksona s manje povoljnim omjerom konstanti stabilnosti kelata prema stronciju i kalciju, kao npr. EDTA, DTPA, DIMENTA, PDTA, na neki način sprečavaju uobičajeno djelovanje stroncija klorida.

Drugi kompleksoni s povoljnijim omjerom konstanta stabilnosti za stroncij ne sprečavaju taj efekt stroncija klorida (12, 16) nego ga čak i potenciraju (8, 9). Da li ti rezultati ukazuju na to da pored konstante stabilnosti treba pri određivanju fizičko-kemijskih svojstava obratiti pažnju i nekim drugim svojstvima njihovih kelata, kao npr. njihovoj reaktivnosti odnosno inertnosti, ostaje stvar daljeg eksperimentalnog provjeravanja.

Činjenica da kompleksonska terapija kod oralne kontaminacije radioaktivnim stroncijem ne snizuje nego čak povećava skeletnu retenciju radioaktivnog stroncija, predstavlja još jednu dodatnu poteškoću u primjeni kompleksonske terapije kod interne kontaminacije radioaktivnim stroncijem. Poznato je, naime, da i u slučajevima inhalacione ekspozicije dio radioaktivnog stroncija dolazi u probavni trakt. Na onaj dio radiostroncija koji se nalazi u probavnom traktu kompleksonska bi terapija djelovala negativno povišenjem apsorbirane frakcije. Za sada još nije jasan mehanizam zbog kojeg kompleksonska terapija izaziva povišenje apsorpcije radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta. Taj bi se

fenomen mogao objasniti time što ulaskom kelatogene supstancije u krvotok nastupa djelomično kompleksiranje slobodnih kalcijevih iona. Zbog narušene ravnoteže mobilizira se kalcij iz svih »raspoloživih rezervoara«. Kako je i probavni trakt uključen u taj mehanizam, moglo bi to izazvati povišenu apsorpciju kalcija i stroncija iz probavnog trakta. Pri takvoj interpretaciji mogli bismo očekivati da će primjena stroncija dinatrijeva kelata imati znatno jači efekt od primjene kalcijeva dinatrijeva kelata. Iz dosadašnjih preliminarnih rezultata naših istraživanja vidimo da nije tako (18). Pokusi sa svrhom da se razjasni mehanizam tog djelovanja još su u toku. Poznato je da primjena samog stroncija klorida, doduše, izaziva povišenje veličine apsorbirane frakcije radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta, ali istovremeno izaziva i povišenje eliminacije radioaktivnog stroncija u urinu. Zbog toga veličina skeletne retencije ostaje nepromijenjena (19).

ZAHVALE

Zahvaljujem prof. dru O. V. Weberu, mr. V. Simeonu i ostalim suradnicima Laboratorija za analitičku i fizičku kemiju Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada što su nam stavili na raspolaganje svoje novosintetizirane kompleksone, kao i na pomoći koju su nam ukazivali u toku izvođenja ovih pokusa.

LITERATURA

1. *Vaughan, J. M., Tutt, M. L.*: Lancet, 24 (1953) 856.
2. *Carlquist, B., Nelson, A.*: Acta Radiol., 54 (1960) 305.
3. *Catsch, A., Melchinger, H.*: Strahlentherapie, 99 (1959) 290.
4. *Spencer, H.* u: Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning, I. A. E. A., Beč, 1963, str. 145.
5. *Kriegel, H., Melchinger, H.*: Atompraxis, 5 (1959) 425.
6. *Nelson, A.* u: Diagnosis and Treatment of Radioactive Poisoning, I. A. E. A., Beč, 1963, str. 45.
7. *Kroll, H., Siegel, E.*: Fed. Proc., 18 (1959) 267.
8. *Catsch, A.*: Int. J. Rad. Biol., 4 (1961) 75.
9. *Catsch, A.*: Atomkernenergie, 7 (1962) 65.
10. *Weber, O., Kostial, K., Paulić, N., Purec, Lj., Uojvodić, S.*: Biochem. Pharmacol., Suppl. 12 (1963) 205.
11. *Kostial, K., Maljković, T., Šlat, B., Weber, O.*: Arh. hig. rada, 13 (1962) 295.
12. *Uojvodić, S.*: Disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 1965.
13. *Weber, O. A.*: Problemi radiološke dekontaminacije, Institut za higijenu i socijalnu medicinu, Sarajevo, 1966, str. 217.
14. *Schwarzenbach, G., Ackermann, H.*: Helv. Chim. Acta, 30 (1947) 1798.
15. *Bjerrum, J., Schwarzenbach, G., Sillén, L. G.*: Stability Constants, I dio, Organic Ligands, Chemical Society, London, 1957, str. 84.
16. *Šlat, B., Uojvodić, S., Maljković, T., Kostial, K.*: Saopćenje s II Francusko-Jugoslavenskog kolokvija, Hercegnovi, 1966 – u štampi.
17. *Kidman, G., Tutt, M. L., Vaughan, J. N.*: J. Path. Bact., 62 (1950) 209.
18. *Kostial, K., Maljković, T., Uojvodić, S.*: (1967) – neobjavljeni rad.
19. *Harrison, G. E., Jones, H. G., Sutton, A.*: Brit. J. Pharmacol., 12 (1957) 336.

*Summary*INFLUENCE OF SOME CHELATING AGENTS ON
RADIOSTRONTIUM METABOLISM

The efficiency of newly synthesized chelating agents CPDTA (cyclopentanediamine tetraacetic acid), DIMEDTA (dimethylethylenediamine tetraacetic acid), and PDTA (propylenediamine tetraacetic acid) in influencing the skeletal retention of radiostrontium was tested on rats. The intraperitoneal injection of radioactive strontium was immediately followed by an intraperitoneal injection of the chelating agents applied as disodium salts of strontium chelates at a dose of 0.8 mmole/kg. The retention of strontium-85 in the skeleton was measured 72 hours after the injection. It was found out that only CPDTA with the highest stability constants for calcium and strontium and lowest ratio of constants caused a 20% reduction of radiostrontium retention. The effect was independent of the age and sex of animals and the way of parenteral application of radioactive strontium (subcutaneous or intraperitoneal injection).

Rats treated with strontium chelates of CPDTA, EDTA (ethylenediamine tetraacetic acid), BADE (2 : 2 bis [di(carboxymethyl)amino]diethylether) immediately after an oral application of radioactive strontium by stomach tube showed an increased skeletal radiostrontium retention of 25–50%. The authors consider this as a new additional difficulty in applying the therapy with chelating agents in the case of radioactive strontium contamination.

*Institute for Medical Research,
Zagreb*

*Received for publication
May 17, 1967*

