

# ISMÉTELT GUANETHIDIN (SANOTENSIN) KEZELÉS HATÁSA A PATKÁNY MELLÉKVESE- VELŐ ULTRASTRUKTÚRÁJÁRA

BENEDECZKY ISTVÁN, BOLLA KÁLMÁN

Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. sz. Kórbonctani Intézete

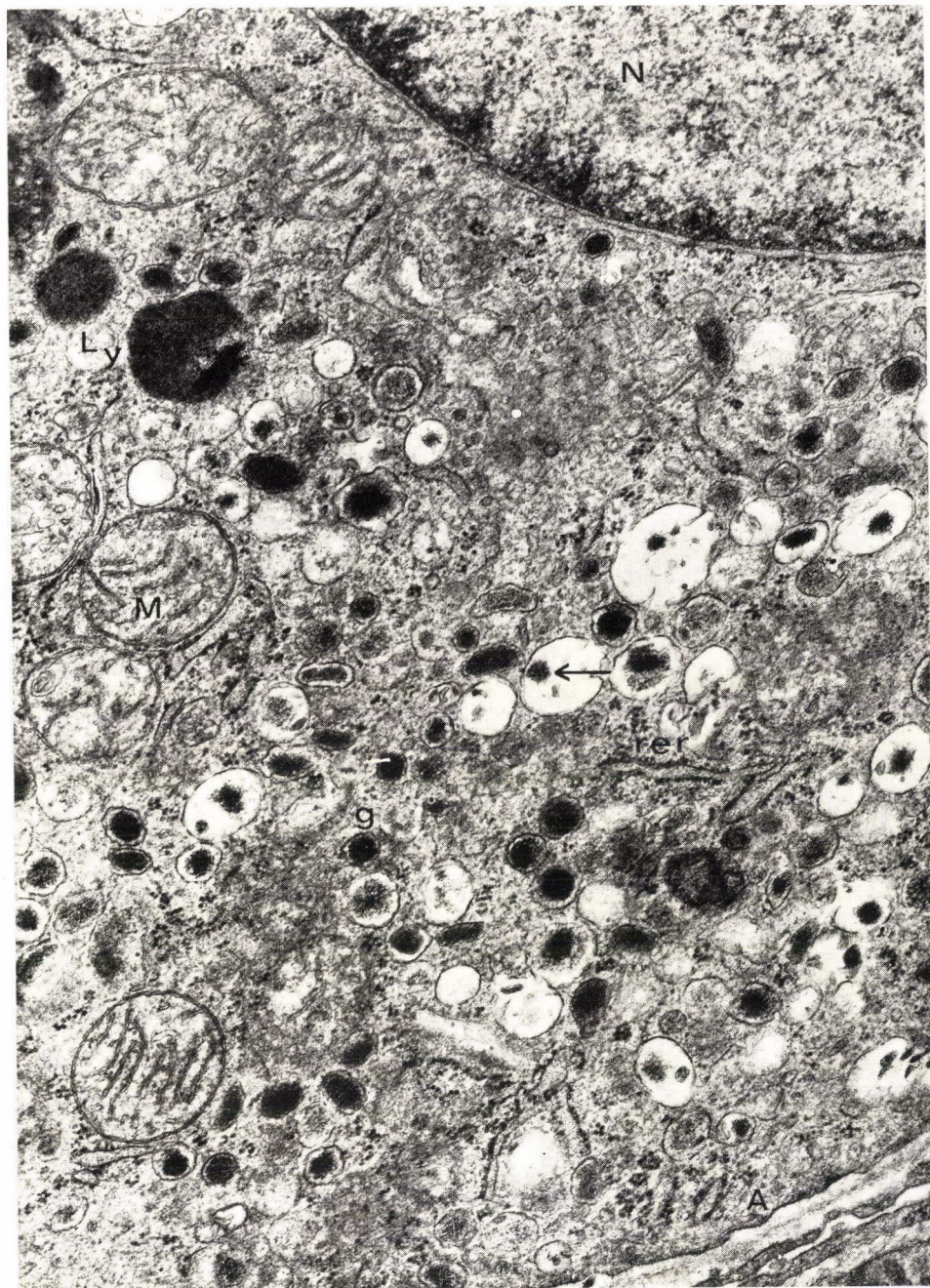
Ismeretes, hogy a guanethidin (Sanotensin) a leghatékonyabb szimpatikus bénítók egyike. Hatásával és hatásmódjával számos farmakológiai és klinikai tanulmány foglalkozott [2, 6, 8, 9, 10, 15, 16, 20]. A hatástani vizsgálatok során megállapítást nyert, hogy a guanethidin átmeneti jelleggel emeli a vérnyomást és a vérnyomáscsökkentő hatás csak azután érvényesül. A gyógyszer hatásmechanizmusára vonatkozóan megállapították [2, 19], hogy a szövetek sejtjeiben a catecholamin-tartalmú raktárak guanethidin kezelést követően kiürülnek, és a mediátor anyag hiányában a szimpatikus aktiváció nem tevődik át az effektor sejtekre.

A guanethidin hatását szubcelluláris szinten viszonylag kevesen vizsgálták [3, 4, 11, 13, 14]. Figyelembe véve azonban azt, hogy a catecholaminok jól definiált szubcelluláris részecskékben, az ún. szekréción szemcsékben tárolódnak, s ezek finom szerkezeti vonásai mind normál, mind indukált szekréción alatt jól detektálhatók, kézenfekvőnek látszott megvizsgálni, milyen változásokat idéz elő a guanethidin a catecholamin tartalmú szekréción szemcsékben. Ezen elgondolásból kiindulva, patkány- és aranyhörcsög mellékvese-velőben tanulmányoztuk a guanethidin által létrehozott ultrastrukturális sejtváltozásokat, hogy ezek birtokában további adatokat kapjunk a gyógyszer hatásmódjára és hatásmechanizmusára nézve.

## Módszer és anyag

Mindkét nembeli, 250 g súlyú 4 hónapos laboratóriumi patkányokat (Lati) i. p. kezeltünk a guanethidin (Sanotensin) 50 mg/kg napi dózisaival 4 napon keresztül, az ivóvíz és táplálék teljes biztosítása mellett. A 4. dózis beadását követően 2 órával az állatok egy részét dekapitálással megöltük, a mellékveséket kettévágtuk és 4% formalin + 2,5% glutaraldehyd tartalmú rögzítőkeverékben előfixáltuk egy éjszakán át 4 °C-on. Az utolsó guanethidin kezelést követő 24, 48 és 168 óra múlva további kísérleti csoportokban vizs-





2. ábra. Patkány mellékvese velősejt részlete 2 órával a  $4 \times 50$  mg/kg guanethidin kezelés után. A sejtmagtól (N) az apikális pólusig (A) terjedő citoplazma részletben kevés catecholamin tartalmú szekréciós szemcsék (g) figyelhető meg. A szekréciós szemcsék közepesen, vagy gyengén elektron-denz anyagot tartalmaznak. Esetenként a tágult vezikulumok üregében csak kevés anyag foglal helyet centrálisan, vagy a membránhoz közel fekvően. → A mitochondriumok (M) erősen duzzadtak, matrixuk világos, a cristák száma kevés. Számos lizoszomaszerű test (ly) és sok durva felszíni endoplazmás retikulum tubulus (rer) látható a citoplazmában  
 $\times 30\ 000$



rondenz szekréción szemcse csak elvétve látható, és a sejt apikális pólusán levő szemcsékben közepesen vagy gyengén elektronrendez anyag mutatható ki (3. ábra). Gyakori jelenség az egymással szomszédos szekréción szemcsék membránjának részleges fúziója, melynek eredményeként súlyzó alakú ún. ikersejtszemcsék jönnek létre. Ugyanezen sejtekben szembetűnő a citoplazma endoplazmás retikulumban való gazdagsága, és a számos, jól megőrzött szerkezetű mitochondrium jelenléte is. Vizsgálva a mirigysejtek Golgi-zónáját (4. ábra), a Sanotensinnel kezelt állatok mellékvese velőjében 48 órával a szer adását követően megállapítható, hogy a szóban levő sejt-komponens viszonylag kis területet foglal el a citoplazmában, vezikulákban gazdag, újonnan formálódó szekréción szemcsékben azonban szegény. A Golgi-apparátus közvetlen szomszédságában számos multivezikuláris test figyelhető meg. A mirigysejtekben elektronrendez- és elektronáteresztő belső állományú szekréción szemcse egyaránt megfigyelhető. Lényegében ez a finom szerkezeti kép jellemző a szer adását követő 168 órában is.

### Az eredmények megbeszélése

Az ismételt guanethidin kezelés hatására létrejövő morfológiai és citokémiai változásokat elsősorban a szimpatikus ganglionokban vizsgálták, s a vizsgálatok többségében súlyos degeneratív elváltozásokat észleltek [3, 7, 11, 13, 14, 17].

Mint ahogy vizsgálatainkban a guanethidin celluláris hatásának és hatás módjának tisztázására törekedtünk, tesztobjektumként a mellékvese velőállományát választottuk, mely a szimpatikus ganglionokkal szemben — véleményünk szerint — több okból kifolyólag is előnyösebbnek látszik. Ezek az előnyök az alábbiakban foglalhatók össze:

A mellékvese velőállományának fény- és elektronmikroszkópos szerkezete és citokémiai sajátossága igen alaposan tanulmányozott és viszonylag jól tisztázottnak tekinthető [1, 5, 12]. A velőállomány által termelt hormonok (adrenalin és noradrenalin) jól ismert szubcelluláris részecskékben, az ún. szekréción szemcsékben tárolódnak, s ezek változásai a guanethidin hatására jól követhetők.

A várakozásnak megfelelően guanethidin kezelés után a mirigysejtek jelentős hányadában számos ultrastrukturális elváltozást észleltünk, s ezek közül a legszembetűnőbbek valóban a szekréción szemcsékben következtek be. A szekréción szemcsék számának csökkenése egyértelműen amellettszól, hogy a guanethidin  $4 \times 50$  mg/kg dózisa a mirigysejtek egyharmadában jelentős hormonliberációt eredményezett. A mirigysejtek nagyobb hányadában a kezelést követő egy hetes időtartama alatt viszonylag nagyszámú szekréción szemcse van, ezek belső állománya azonban elektronáteresztő világos, szekrétumot



alig, vagy egyáltalán nem tartalmaz, s ez a körülmény feltehetően azzal kapcsolatos, hogy a szemcsékbe beépült guanethidin kompetetíve gátolja a megtermelt hormonszubsztanciák akkumulációját. Ellentétben BURNSTOCK és mások adataival [3, 11, 13, 14], súlyosabb degeneráció a sejtorganellumok szintjén nem következett be. A mitochondriumok duzzanata eléggé gyakori volt ugyan (2., 4. ábra), de a sejtek egy részében a mitochondriumok teljesen érintetlennek látszottak. Amíg tehát BURNSTOCK és HEATH [3, 11] a mitochondriális elváltozások súlyosságát és kiterjedtségét hangsúlyozzák a szimpatikus ganglionokban, ugyanez a mellékvese velőállományában nem jelentkezett ilyen mértékben. Ez a különbség azonban a mi esetünkben a rövidebb kezelési idővel (4 nap) is kapcsolatos lehet. Alapvetően fontosnak látszik annak tisztázása is, hogy a guanethidin hormonmobilizáló és hormontárolási folyamatot gátló hatása mellett milyen hatást fejt ki a szer a mirigysejtek szintetikus és granulogenetikus folyamataira. Szemben BURNSTOCK és HEATH [3, 11] adataival, mi nem észleltük a durva felszínű endoplazmás retikulum deplecióját. A Golgi-apparátus pedig a BURNSTOCK és HEATH által vizsgált szimpatikus ganglionokban sem látszott károsodottnak.

Mindezek arra utalnak, hogy a  $4 \times 50$  mg/kg guanethidin kezelés nem okoz súlyos zavart a mirigysejtek metabolizmusában, és a catecholamin újratermelés celluláris feltételei továbbra is adva vannak.

Bár a szimpatikus ganglionokra vonatkozó és saját vizsgálati eredményeink nem teljesen komparabilisek (a legfőbb különbség a kezelés időtartamában van), az a jelenlegi adatok [3, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18] alapján is megállapítható, hogy nagyjából azonos dózisu guanethidin a szimpatikus ganglionokban sokkal súlyosabb degeneratív elváltozásokat idéz elő, mint a mellékvese velőállományában. Ez az egész szervezet catecholamin termelése szempontjából és a szimpatikoadrenalis rendszer működése szempontjából alapvető jelentőségű, ezért az itt nyert kísérletes adatok hasznosíthatók lehetnek a helyes guanethidin terápia beállításánál is.

#### IRODALOM

1. BENEDECZKY, I., SMITH, A. D.: Ultrastructural studies on the adrenal medulla of golden hamster: origin and fate of secretory granules. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* **124**, 367—386 (1972).
2. BOURA, A. L. A., GREEN, A. F.: Adrenergic neurone blocking agents. *Ann. Rev. Pharmacol.* **5**, 183—212 (1965).
3. BURNSTOCK, G., EVANS, B., GANNON, B. J., HEATH, J. W., JAMES, V.: A new method of destroying adrenergic nerves in adult animals using guanethidine. *Brit. J. Pharmacol.* **43**, 295—301 (1971).
4. CLEMENTI, F.: Modifications ultrastructurelles provoquées par quelques médicaments sur les terminaisons nerveuses adrénérgeques et sur la médullaire surrénalle. *Experientia* **21**, 171—176 (1965).
5. COUPLAND, R. E.: *The Natural History of the Chromaffin Cell*. Longmans Green and Co. Ltd. London (1965).

6. DUSTEN, H. P., PAGE, I. H., PONTASSE, E. F., WILSON, L.: An evaluation of treatment of hypertension associated with occlusive renal arterial disease. *Circulation* **27**, 1018—27 (1963).
7. ERÄNKÖ, L., ERÄNKÖ, O.: Effect of Guanethidine on Nerve Cells and Small Intensely Fluorescent Cells in Sympathetic Ganglia of Newborn and Adult Rats. *Acta pharmacol. et toxicol.* **30**, 403—416 (1971).
8. FURST, C. I.: The biochemistry of guanethidine. *Adv. Drug. Res.* **4**, 133—161 (1967).
9. GIFFORD, R. W.: Bethanidine sulfate a new antihypertensive agent. *JAMA* **193**, 901—905 (1965).
10. GULATI, O. D., JAYKAR, S.: Factors affecting the action of guanethidine on adrenergic neurones. *Brit. J. Pharmacol.* **42**, 352—363 (1971).
11. HEATH, J. W., EVANS, B. K., GANNON, B. J., BURNSTOCK, G., JAMES, V. B.: Degeneration of adrenergic neurons following guanethidine treatment: an ultrastructural study. *Virchow Arch. Abt. Z. Zellpath.* **11**, 182—197 (1972).
12. HOLTZMANN, E., DOMINITZ, R.: Cytochemical studies of lysosomes, Golgi apparatus and endoplasmic reticulum in secretion and protein uptake by adrenal medulla cells of the rat. *J. Histochem. Cytochem.* **16**, 320—336 (1968).
13. JENSEN-HOLM, J., JUUL, P.: Ultrastructure of rat sympathetic ganglia following guanethidine. *Acta pharmacol. et toxicol.* **28**, suppl. **1**, 38 (1970).
14. JENSEN-HOLM, J., JUUL, P.: Ultrastructural Changes in the Rat Superior Cervical Ganglion Following Prolonged Guanethidine Administration. *Acta pharmacol. et toxicol.* **30**, 308—320 (1971).
15. JOHNSTON, A. E., PRUCHARD, B. N. C., ROSENHEIM, M. L.: The use of bethanidine in the treatment of hypertension. *Lancet* **2**, 659—661 (1964).
16. KÁLDOR A., POGÁTSÁ G.: Adatok a guanethidin anyagcsere hatásához. *Orv. Hetilap* **114**, 514—515 (1973).
17. MALMOUIST, J., OATES, J. A.: Effects of adrenergic neuronblocking guanethidine derivatives on mitochondrial metabolism. *Biochem. Pharmacol.* **17**, 1845—1854 (1968).
18. MITCHELL, J. R., OATES, J. A.: Guanethidine and related agents. I. Mechanism of the selective blockade of adrenergic neurons and its antagonism by drugs. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **172**, 100—107 (1970).
19. SANAN, S., VOCT, M.: Effect of drugs on noradrenaline content of brain and peripheral tissues and its significance. *Brit. J. Pharmacol.* **18**, 109—127 (1962).
20. SCHANKER, L. S., MORRISON, A. S.: Physiological disposition of guanethidine in the rat and its uptake by heart slices. *Int. J. Neuropharmacol.* **4**, 27—39 (1965).