

SZOTE Női Klinika és Számítástechnikai Központ

Emberi magzatburkok permeabilitásának vizsgálata

Kovács László, Huhn Edit

A magzati és az anyai szervezet között igen intenzív az anyagkicserélődés. A fő kapcsolatot a méhlepény jelenti, de számottevő szerepe lehet a magzatburkoknak is az anyagok transzportjában. E tevékenységük in vivo nem vizsgálható, mert az egyidejű lepenyi transzporttól nem különíthető el, ezért in vitro kísérletekben vizsgáltuk meg permeabilitásukat, hogy ebből következtessünk funkciójukra. A kérdést aktuálissá teszi, hogy a szülészeti gyakorlatban egyre nagyobb diagnosztikai jelentősége van a magzatviz összetétele vizsgálatának és a különböző anyagok beadásának a magzatvizbe diagnosztikus vagy terápiás célból.

Vizsgálatainkhoz olyan eszközt készítettünk, melynek két kamráját a vizsgálandó membrán választja el. A kamrákat a vizsgálandó anyagok oldatával töltjük fel és oxigén-szén-dioxid-nitrogén keverékkel áramoltatjuk át, mely egyuttal az oldat keverését is biztosítja. A kísérletekben mindkét kamrából 15 percenként vettünk mintákat és meghatároztuk bennük a vizsgált anyagok koncentrációját.

Normális és kóros terhességből származó teljes magzatburkokat és külön az amniont is vizsgáltuk. A permeabilitás meghatározásához használt anyagok glucose, fructose, fenolvörös és sulfacarbamid voltak. Megvizsgáltuk, hogy monojód-ecetsav és dinitrofenol, továbbá hipertóniás konyhasó és dehidrációval végzett denaturálás milyen módon befolyásolja a

magzatburkok permeabilitását. A magzatburkokon nyert adatokat mesterséges dializáló hártján kapott eredményekkel hasonlítottuk össze.

A magzatburkok mind a négy vizsgált anyagra nézve permeabilisnak bizonyultak. Legnagyobb a glucosera vonatkozó permeabilitás, a permeabilitási együttható átlaga a teljes magzatburok csoportban  $325 \cdot 10^{-5}$ , kisebb a sulfarcamid permeabilitás  $199 \cdot 10^{-5}$ , még kisebb a fenolvörös permeabilitás  $167 \cdot 10^{-5}$  értékkel. Az amnion permeabilitása jelentősen nagyobb a chorio-amnionénál, a sorrend azonos az említett anyagokra nézve, a permeabilitási együtthatók átlagértékei: glucose  $792 \cdot 10^{-5}$ , fructose  $645 \cdot 10^{-5}$ , sulfacamid  $426 \cdot 10^{-5}$  és a fenolvörös  $338 \cdot 10^{-5}$ .

Mesterséges dializáló hártja permeabilitása a vizsgált anyagokra hasonló eredményeket hozott, a permeabilitás glucose, fructose, sulfacamid, fenolvörös sorrendben csökkent, a permeabilitási együttható értékek a chorio-amnion és az amnion értékei közé estek.

Méhenbelül elhalt magzatok születését követően vizsgált magzatburkok permeabilitása jelentősen felülmulta a normális magzatburkok értékeit, míg azokban a kóros terhességekben, amelyekben a magzat élt, csak mérsékelten fokozott permeabilitási értékeket kaptunk.

A kezelési eljárások közül csak a denaturálás és a hypertóniás konyhasó oldat okozott változást: jelentős permeabilitás-fokozódást, míg a monojódecetsav és a dinitrofenol hatástalan volt a permeabilitásra.

A permeabilitás értékek nem különböztek, ha a koncentráció különbséget a magzatburkok két oldalán anya-magzati, vagy magzat-anyai irányban hoztuk létre. Az előbbieken ismertetett eredményekkel egyezően, ez az adat is a magzatburkoknak az anyagtranszportban játszott aktív szerepe ellen szól. A mag-

zatburkok leginkább pórusos semipermeabilis membránként viselkednek, a transzport főképpen a sejtközi csatornák alkotja pórusokon át, részben a sejtmembránokon keresztül zajlik le a koncentráció gradiensnek megfelelően, passzív diffúzió formájában.

Kísérleteink eredményei alapján a magzatburkokat számos anyag átengedésére alkalmas hártyának tekinthetjük. Permeabilitásuk a különböző anyagokra vonatkozóan eltérő. A permeabilitás a membrán jellemzője, pathológiás körülmények között, az ártalom súlyosságától függően a permeabilitás fokozódása következik be. Véleményünk szerint, a magzatburkok az anyai extracelluláris folyadék és a magzatviz között olyan határt képeznek, melyen az anyagok átjutása a koncentráció gradiensnek megfelelően és a membrán permeabilitása által limitáltan zajlik le. Ugy tűnik, hogy a magzatburkok a peteür és az anyai szervezet közötti anyagkicserélődésben fiziológias körülmények között egy szelektív határfelület szerepét töltik be.

A vizsgálatok eredményei a klinikai gyakorlatban az intraamniális terápia számára is hasznosíthatók.

Célszerű minden intraamniális beadásra szánt szert in vitro kísérleti modellünkhöz hasonló módon is megvizsgálni és csak a magzatburkokra hatástalan anyagokat alkalmazni.

A magzatburkoknak a beadandó anyagokra vonatkozó permeabilitását helyes azért is ismerni, mert így előre megítélhető az adott anyag viselkedése a peteürben. Nagy permeabilitás érték esetén a szer gyors kiürülésére számíthatunk, és egyben arra is, hogy csak alacsony magzati koncentrációk alakulnak ki. Kis permeabilitás esetén a burkokon keresztül kicsi lesz a veszteség az adott anyagból, tartósabb, magas magzatviz koncentráció várható. A kiürülés főleg a magzaton keresztül fog bekövetkezni, így jelentősebb magzati koncentrációk és hatások jöhetnek létre. Az in vitro permeabilitás vizsgálat alapján, több alkalmasnak ítélt készítmény közül le-

Tegyük fel, hogy a paraméterek valamely  $A_0, B_0$  közelítését már ismerjük. Ha  $A$  és  $B$  a paraméterek pontos értékei, akkor  $\alpha = A - A_0$  és  $\beta = B - B_0$

korrelációkat kell meghatároznunk.

Ha a korrelációk elég kicsik, akkor az  $f$  függvényt hatványsorba fejtvé elegendő csak az  $\alpha$ -ban ill.  $\beta$ -ban lineáris tagokat figyelembe venni, azaz

$$f(t_j, A, B) \equiv f(t_j, A_0 + \alpha, B_0 + \beta) \sim f(t_j, A_0, B_0) + \alpha \cdot f'_\alpha(t_j, A_0, B_0) + \beta f'_\beta(t_j, A_0, B_0)$$

Ekkor

$$y(t) - f(t_j, A_0, B_0) = \alpha \cdot f'_\alpha(t_j, A_0, B_0) + \beta f'_\beta(t_j, A_0, B_0)$$

A korrelációkat úgy akarjuk meghatározni, hogy

$$\sum_{k=1}^n [y_k^* - f(t_{kj}, A_0, B_0) - \alpha \cdot f'_\alpha(t_{kj}, A_0, B_0) - \beta \cdot f'_\beta(t_{kj}, A_0, B_0)]^2 \rightarrow \min$$

legyen.

Ehhez az alábbi lineáris egyenletrendszert kell megoldani:

$$\alpha \cdot \sum_k f'_\alpha(t_{kj}, A_0, B_0)^2 + \beta \sum_k f'_\beta(t_{kj}, A_0, B_0) f'_\alpha(t_{kj}, A_0, B_0) = \sum_k [y_k^* - f(t_{kj}, A_0, B_0) \cdot f'_\alpha(t_{kj}, A_0, B_0)]$$

$$\alpha \sum_k f'_\alpha(t_{kj}, A_0, B_0) \cdot f'_\beta(t_{kj}, A_0, B_0) + \beta \sum_k f'_\beta(t_{kj}, A_0, B_0)^2 = \sum_k [y_k^* - f(t_{kj}, A_0, B_0) f'_\beta(t_{kj}, A_0, B_0)]$$

Legyen  $\alpha_0, \beta_0$  a rendszer megoldása, ekkor

$$A_1 = A_0 + \alpha_0, \quad B_1 = B_0 + \beta_0$$

a keresett paraméterek egy jobb közelítését adják. Ezek segítségével teljesen hasonló módon újabb korrelációkat határozhatunk meg, stb.

het a legmegfelelőbbet kiválasztani /jelentősége pl. a magzat "intraammualis táplálásában"/.

A jelenség matematikai modelljének a dializist leíró

$$\frac{dy(t)}{dt} = \frac{2FD}{Vd} y(t) \quad |1|$$

differenciálegyenletet vettük, ahol  $y(t) := C_1(t) - C_2(t)$  a koncentrációkülönbség a  $t$  időpillanatban,

$F$  - a membrán felülete,

$D$  - a diffúziós együttható,

$V$  - az egyes kamrák térfogata,

$d$  - a membrán vastagsága.

Először is meg kellett vizsgálnunk, hogy a membránok  $P := D/d$ -vel definiált permeabilitása a három órás kísérlet során állandó marad-e, tehát hogy az |1| típusu differenciálegyenlet, amelynek megoldását bizonyos időpontokban ismerjük konstans együtthatós-e.

E célból korreláció analízist végeztünk, ugyanis a konstans együtthatós differenciálegyenletet az jellemzi, hogy az  $y(t)$  megoldás az időnek exponenciális, azaz a  $z(t) = \ln y(t)$  az időnek lineáris függvénye.

Legyen a  $t_i$  időpontban mért koncentrációkülönbség  $y_i$  ( $i=1, \dots, n$ ). Az analízis eredménye az volt, hogy néhány esettől eltekintve a  $(t_i, \ln y_i)$  pontok egyenesen feküdtek. /A továbbiakban "lineáris tapasztalati" függvény./

Ezek után minden egyes esetben meg kellett határoznunk a membrán permeabilitását. Evégett az |1| egyenlet kimért megoldását

$$y(t) = f(t_i; A, B) = A \cdot e^{-Bt}$$

alakban közelítettük a következő módon.

Megmutatható, hogy ha a nulladik közelítés "elég jó", akkor a fenti iterációs eljárás konvergens.

A nulladik közelítést annak az egyenesnek a paramétereiből számítottuk ki, amelyik a "lineáris tapasztalati függvényt" a legkisebb négyzetek értelmében legjobban közelíti.

Azért választottunk iterációs eljárást, mert szükséges volt a permeabilitás minél pontosabb meghatározása.

A fenti módszert alkalmazva a négyzetes eltérések a nulladik közelítéshez képest 8-10 %-kal is csökkentek, és a kel-  
lő pontosságot minden esetben 10-nél kevesebb iterációs lé-  
pésben elértük.

A B paraméter, a V térfogat és az F membránfelszín ismeretében minden egyes esetben a membrán P permeabilitása kiszámítható.