

# HONVÉDORVOS



---

*IX. ÉVFOLYAM*

**3-4**

1957 *MÁRCIUS*  
*ÁPRILIS*

# HONVÉDORVOS

IX. ÉVFOLYAM

3-4

1957 MÁRC. ÁPR.

A MAGYAR NÉPHADSEREG HONVÉDORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRATA

## TARTALOMJEGYZÉK

### GYÓGYÍTÁS — MEGELŐZÉS

- Fiam Béla* t. o. alez. — *Resofszki Pál* t. o. alez: Véralvadási tényezők változása nyulak teljestest röntgenbesugárzása után — — — — — 101  
I. A kísérletek elvi alapjai: alvadásvizsgálatok egészséges állatokon.
- Fiam Béla* t. o. alez. — *Resofszki Pál* t. o. alez: Véralvadási tényezők változása nyulak teljestest rtg-besugárzása után: II. Vizsgálatok 1700 r besugárzást szenvedett állatokon — — — — — 115
- Resofszki Pál* t. o. alez: Fehérje védőhatás akut sugárbetegségben, I. közlemény. Kísérletek egereken casein-etetéssel — — — — — 122
- Resofszki Pál* t. o. alez: Fehérje védőhatás akut sugárbetegségben, II. közlemény. Alacsony energiaértékű takarmány és casein-etetés kombinációja — — — — — 135
- Vincze András* t. m. örgy. — *Binder Gyula* t. m. fhdgy. — *Tanka Dezső* t. o. fhdgy: Röntgensugárzás hatása szérumfehérjékre, I. In vitro besugárzott szérumfehérjék változása — — — — — 143
- Vincze András* t. m. örgy. — *Binder Gyula* t. m. fhdgy. — *Tanka Dezső* t. o. fhdgy: Röntgensugárzás hatása szérumfehérjékre, II. Proteolitikus enzimhatás szerepe az in vitro besugárzott szérumfehérjékben fellépő változásokban — — — — — 150
- Vincze András* t. m. örgy. — *Binder Gyula* t. m. fhdgy. — *Tanka Dezső* t. o. fhdgy: Röntgensugárzás hatása szérumfehérjékre, III. Cukrok hatása in vitro besugárzott szérumfehérjék változásaira — — — — — 157
- Resofszki Pál* t. o. alez: Katonai célpontok éjszakai felismerésének javítása étrendi úton, III. közlemény. (Kísérletek növényi festékekkel és összefoglaló értékelés.) — — — — — 161

### FOLYÓIRATSZEMLE

- L. M. Kapica* és *A. D. Fjedorova* (ref: *Sztanyik László* o. örgy.): Rádióaktív stroncium izotópok hatása a csonttörések konzolidációjára — — — — — 172

## Véralvadási tényezők változása nyulak teljestest röntgenbesugárzása után

I. A kísérletek elvi alapjai: alvadásvizsgálatok egészséges állatokon

Írta: **Fiam Béla** dr. t. orvosalezredes és **Resofszki Pál** dr. t. orvosalezredes

A sugárhatásokat követő postradiations syndroma egyik nagyjelentőségű patológiai tényezője a vérzés. *Fernau-Schramek* és *Zarzycki* (1) már 1913-ban észlelték az erősebb sugárhatást követő vérzési tendenciát, melynek patomechanikai tényezői közül az utóbbi években elsősorban a vér alvadási és antikoaguláns tényezőinek sugárhatást követő viselkedésével foglalkoztak.

Tekintve azt, hogy az elmúlt években a véralvadás folyamatáról való ismeretünk igen sok, sokszor azonos hatású tényezővel bővült, szükségesnek tartottuk a sugárzás véralvadásra gyakorolt hatásának irodalmi ismertetése előtt az alvadás modern koncepciójának rövid ismertetését.

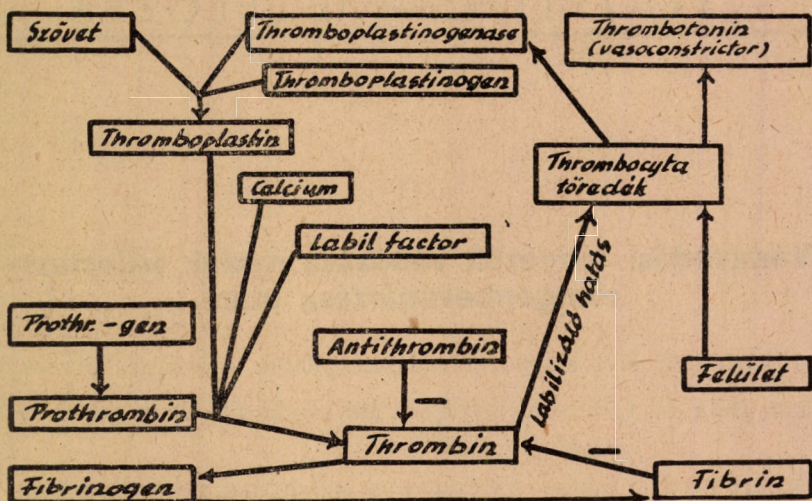
### 1. A véralvadás tényezői:

Az elmúlt 50 év alatt (1905), mióta *Morawitz* (2) az ún. kétfázisos alvadási rendszerét ismertette, (a thrombocytar eredetű thrombokinasé Ca-só jelenlétében aktiválódik, majd a prothrombint thrombinná alakítja át) a véralvadás tényezőinek kérdése jelentős fejlődést ért el mind az alvadás, mind az alvadásgátlás tényezőinek ismeretében. Nem akarjuk az egyes kutatók által felállított alvadási elméleteket és az ezekben szereplő alvadási tényezők szerepét külön-külön ismertetni, ezek helyett inkább mellékeljük a fontosabb modern alvadási teóriák vázlatát (3, 4., 90.) (l. 1.—6. ábra)

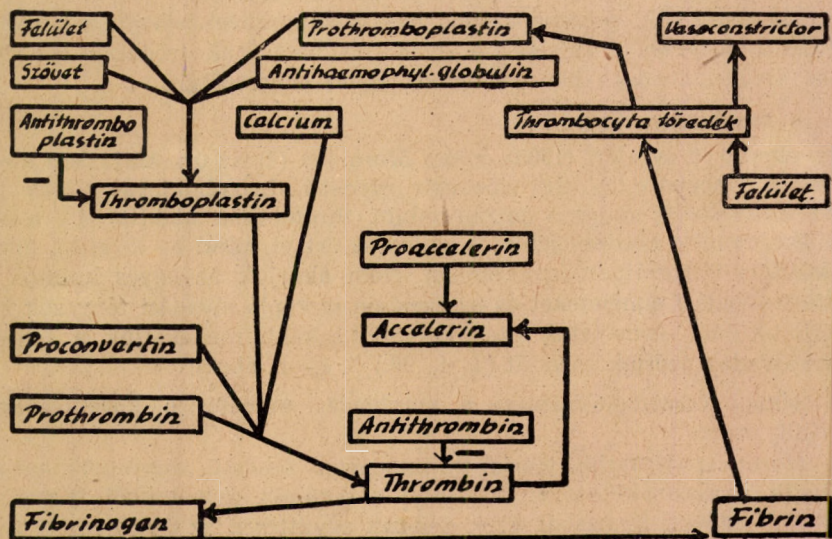
A sémák összefoglalásaként a véralvadás menetét a következőképpen állíthatjuk össze:

A *Morawitz—Schmidt* teória thrombocytar eredetű thrombokinaséja kiegészítődik a plasmakinaseval, valamint a roncsolt szövetekből felszabaduló úgynevezett szöveti kinaseval, ezek képezik együttesen az úgynevezett thromboplastint, mely a prothrombint thrombinná alakítja. A prothrombin-thrombin átalakulást gyorsítja az úgynevezett accelerátorglobulin, vagy Ac-globulin (prothrombin accelerátor, plazma-cofaktor, proaccelerin, V. faktor, vagy Owenfaktor, labil faktor, plazma prothrombin conversion factor). A plazma Ac-globulin és savó Ac-globulin között különbség nincs (serum prothrombin conversion accelerator, co-thromboplastin, stabile prothrombin conversion factor, proconvertin, V. cofactor), mint ahogy nem eldöntött a különbség az Ac-globulin és VII. faktor között sem (5).

A thrombin két fázisban hat a fibrinogénre, peptid-kötéseket szabadít fel és polimerizálja a fibrint (6., 7., 8., 9., 10., 12., 13., 14.), e polimerizáció teszi



1. ábra.



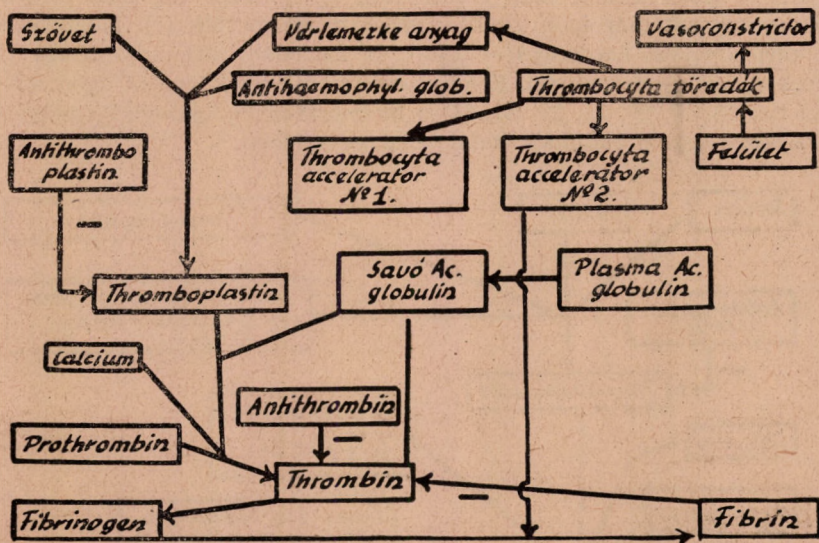
2. ábra.

lehetővé a fibrinmolekulák összekapcsolódását, az úgynevezett fibrinháló kialakulását. Az ionizált Ca jelenléte nemcsak a thrombin, hanem a fibrinképződéshez is szükséges, Ca hiányában ugyanis a fibrin (modellkísérletek szerint) oldott állapotban marad (15).

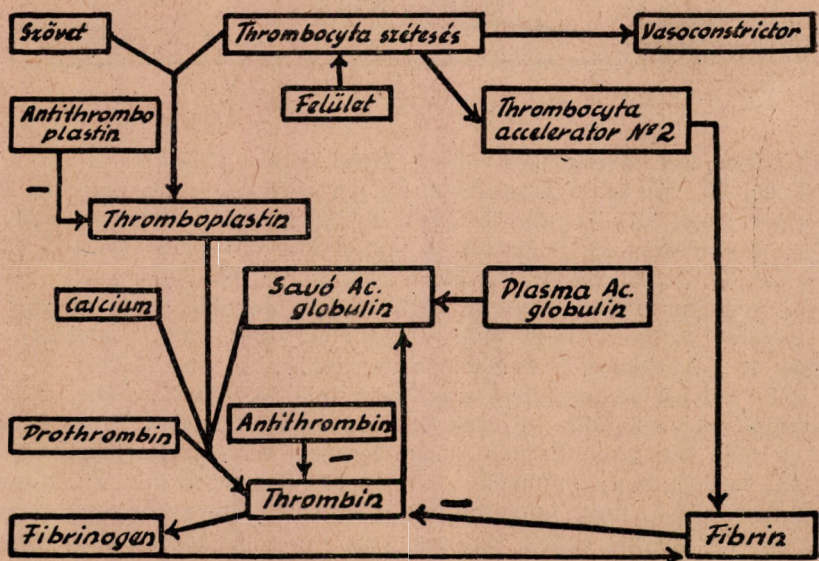
Az alvadással kapcsolatos másik probléma az, hogy miért nem alvad meg a vér. A választ a fiziológias határokon belül három tényezőcsoport foglalja magában:

- a) A thromboplasztin-ellenes anyagok (antithromboplasztinok),
- b) a mucopolysaccharidák csoportjába tartozó thrombinantagonisták (heparin, heparinoidok),
- c) a gelozus fibrin antithrombin hatása.

Pathológiás viszonyok között természetesen a fenti tényezőcsoportok fokozott szerepén kívül domináló szerepet tölthet be a fentebb ismertetett alvadási tényezők bármelyikének hiánya.



3. ábra.

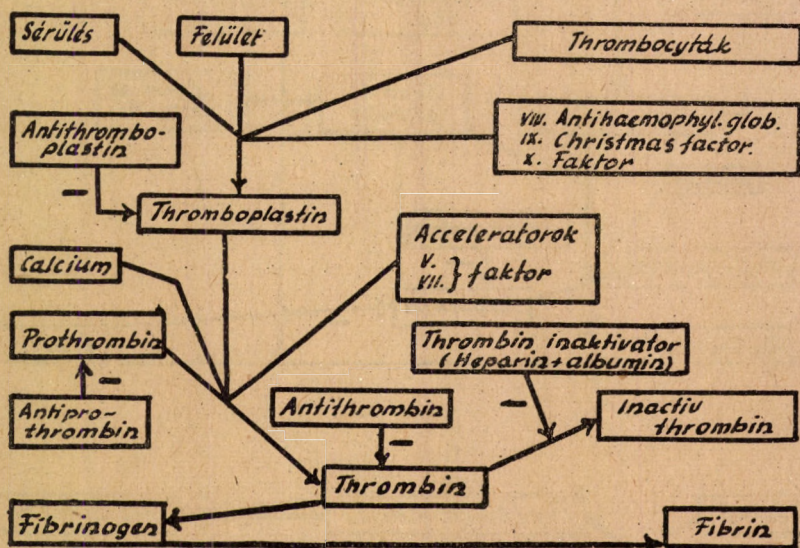


4. ábra.

Mint a fentebbi rövid áttekintésből is láthatjuk, a folyékony állapot és a megalvadás tényezőcsoportok bonyolult egymásrahatása. A következőkben ismertetni kívánjuk azokat az irodalmi adatokat, melyek a sugárzás véralvadásra — illetőleg az egyes alvadási tényezőkre — gyakorolt hatásával foglalkoznak.

2. A postradiációs haemorrhagiás syndroma véralvadásra vonatkozó irodalmának áttekintése.

Mint a bevezetésben már mondtuk, az ionizáló sugárzás vérzékenységet okozó hatását már igen korán, 1913-ban felismerték (1). Megerősítették a korai megfigyelést Lacassagne—Lattes és Lavedan, valamint Kolta (16, 17) embereken nyert eredményei. E korai eredményeket követően igen sok szerző számol be (18, 19, 20, 21, 22, 23, 81) a haemorrhagiás kórképről, melynek igen nagy szerepe van a radiációs halál bekövetkeztében.

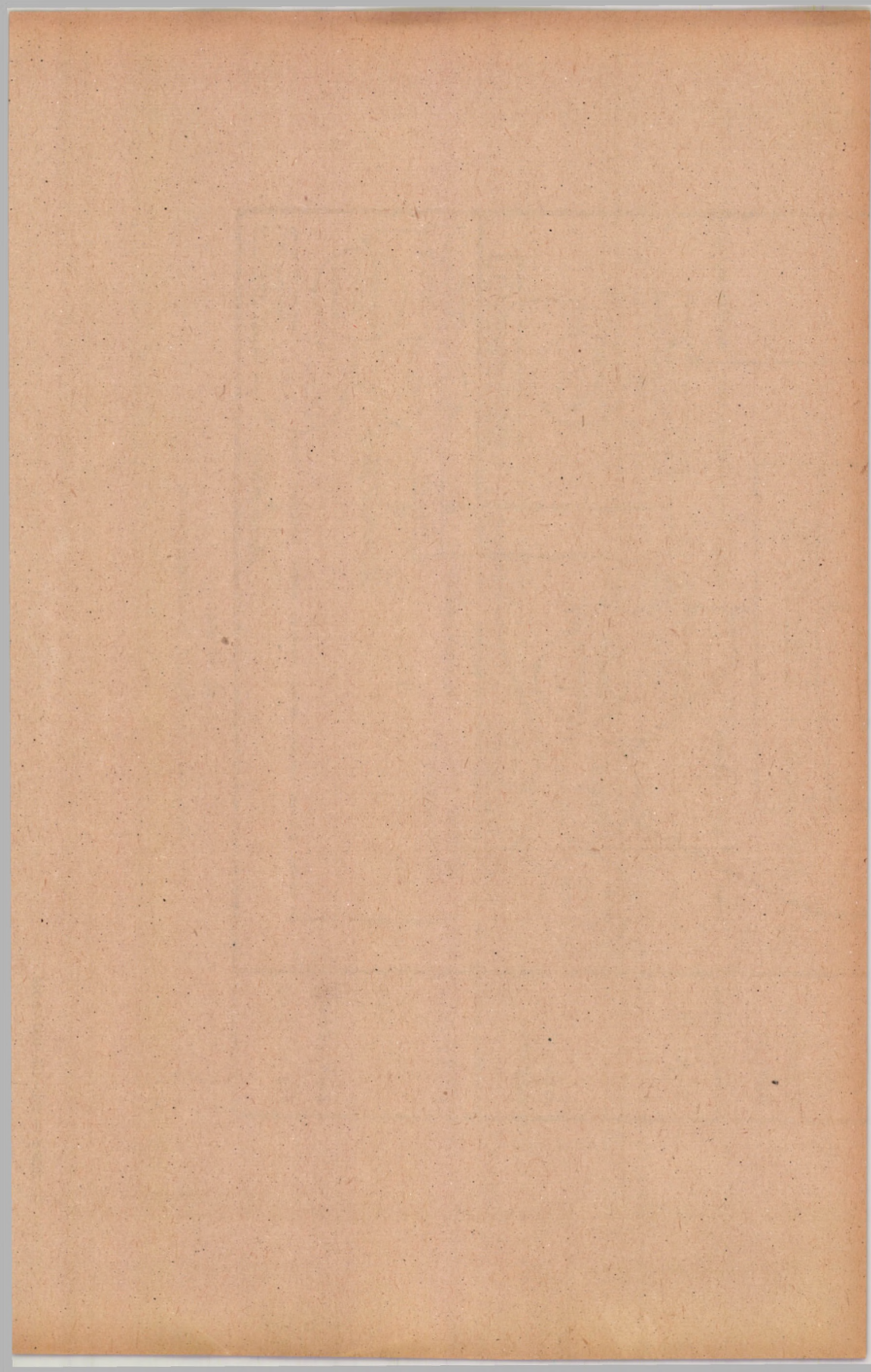


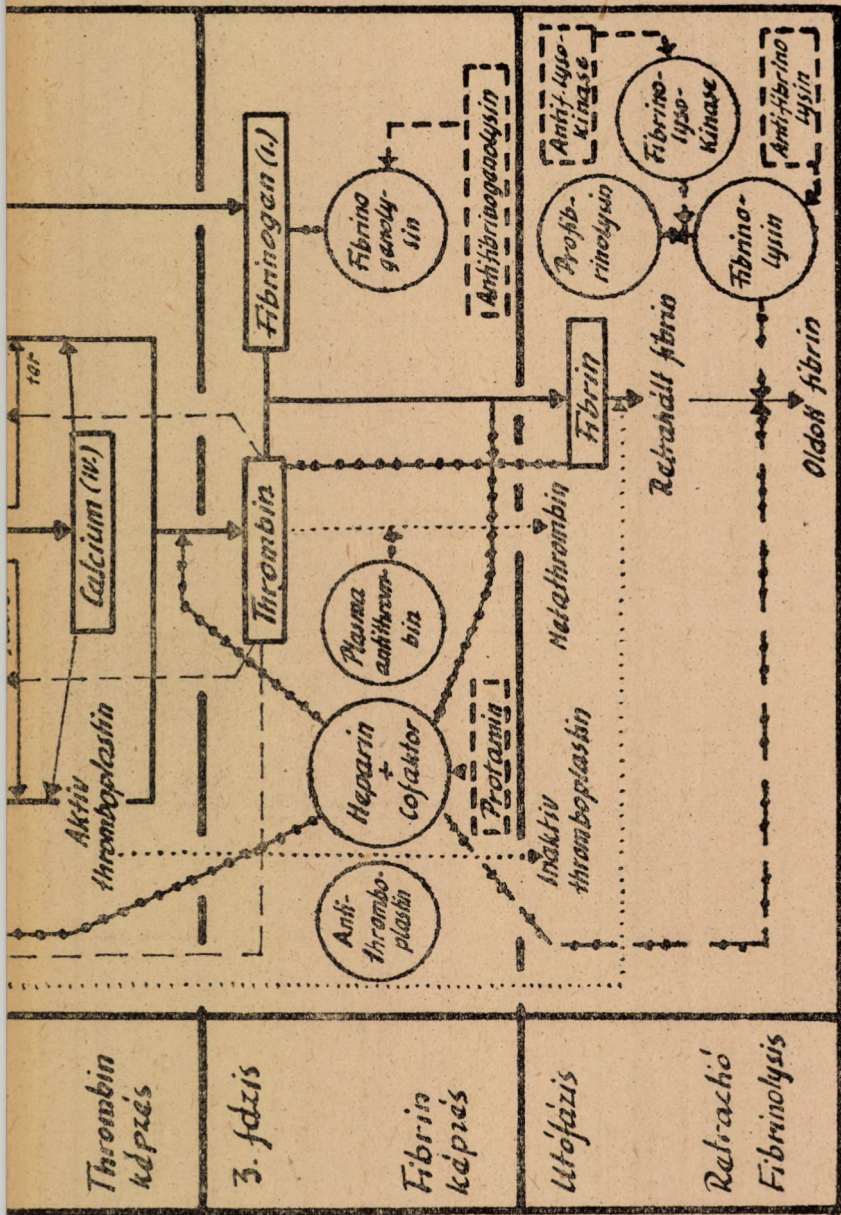
5. ábra.

A „Bikini-test” alkalmából végzett kísérletekben Cronkite és munkatársai (24, 25, 26, 27, 28) újból megerősítették a megfigyeléseket, majd az ezt követő időben nagyarányú kísérletekben megállapították, hogy a sugárhatást követően a vérzékenység fokozódik, a véralvadás károsodást szenved, elnyúlik (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 62, 63).

Meg kell jegyeznünk, hogy az alvadási idő elnyúlása nem mindig jellegzetes. Jegorov és Bocskarijev (42) szerint csak nagy, vagy sublethális dóziséű sugárzás okoz változást a véralvadás mechanizmusában. Holden és munkatársai (43) kutyák sugárkitétele után nem találtak elnyúlt alvadási időt. Ugyancsak hasonló képet kaptak öszvérek ismételt sugárkitételekor Trum és munkatársai is (44, 45) akik leírják, hogy kísérleti állataik haemorrhagiát nem mutattak. Ismert, hogy nyulakon sem lép fel haemorrhagiás elváltozás (38).

A kutatók igen nagy, mondhatjuk túlnyomó része a fokozott vérzékenység, az elnyúlt alvadás okát a thrombocytaszám-csökkenésben látja (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 46, 47, 48, 49, 50, 51;





6. sz. táblázat.

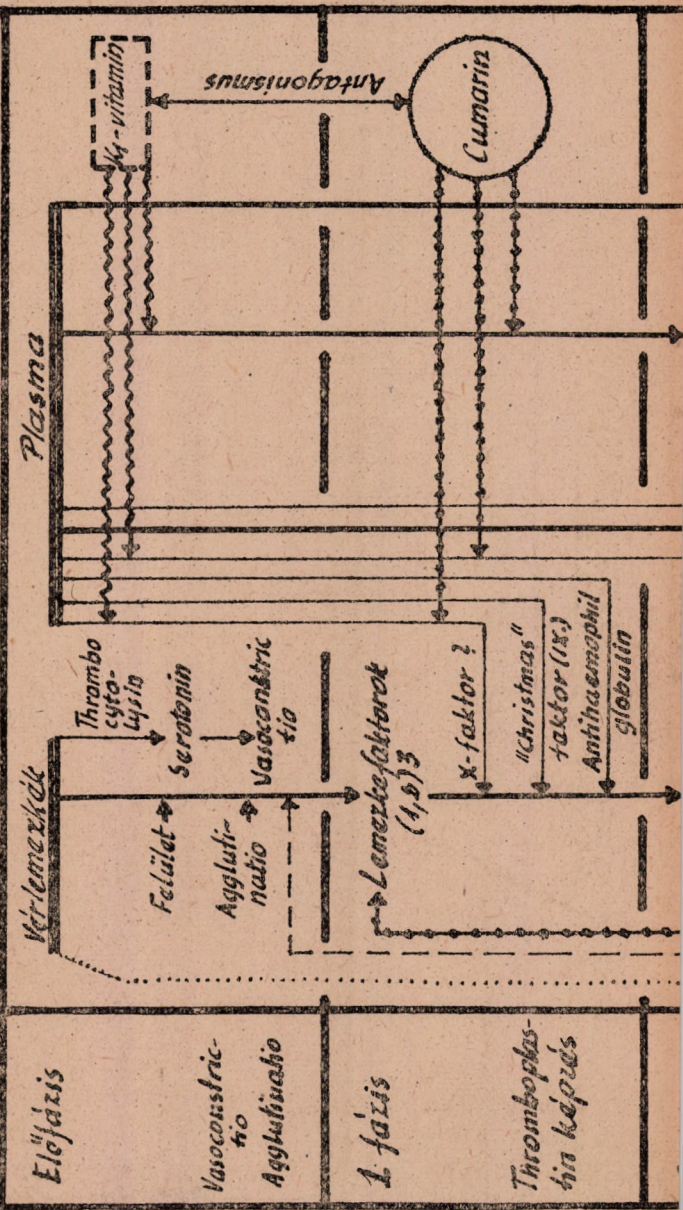
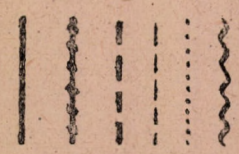
Marbet—Winterstein f. véraladási séma.



Maret - Winterstein

1954

- Klassikus teoria tényezői
- Gátló tényezők
- Antagonizmus
- Autokatalysis
- Mellékreakció
- Faktor képzés

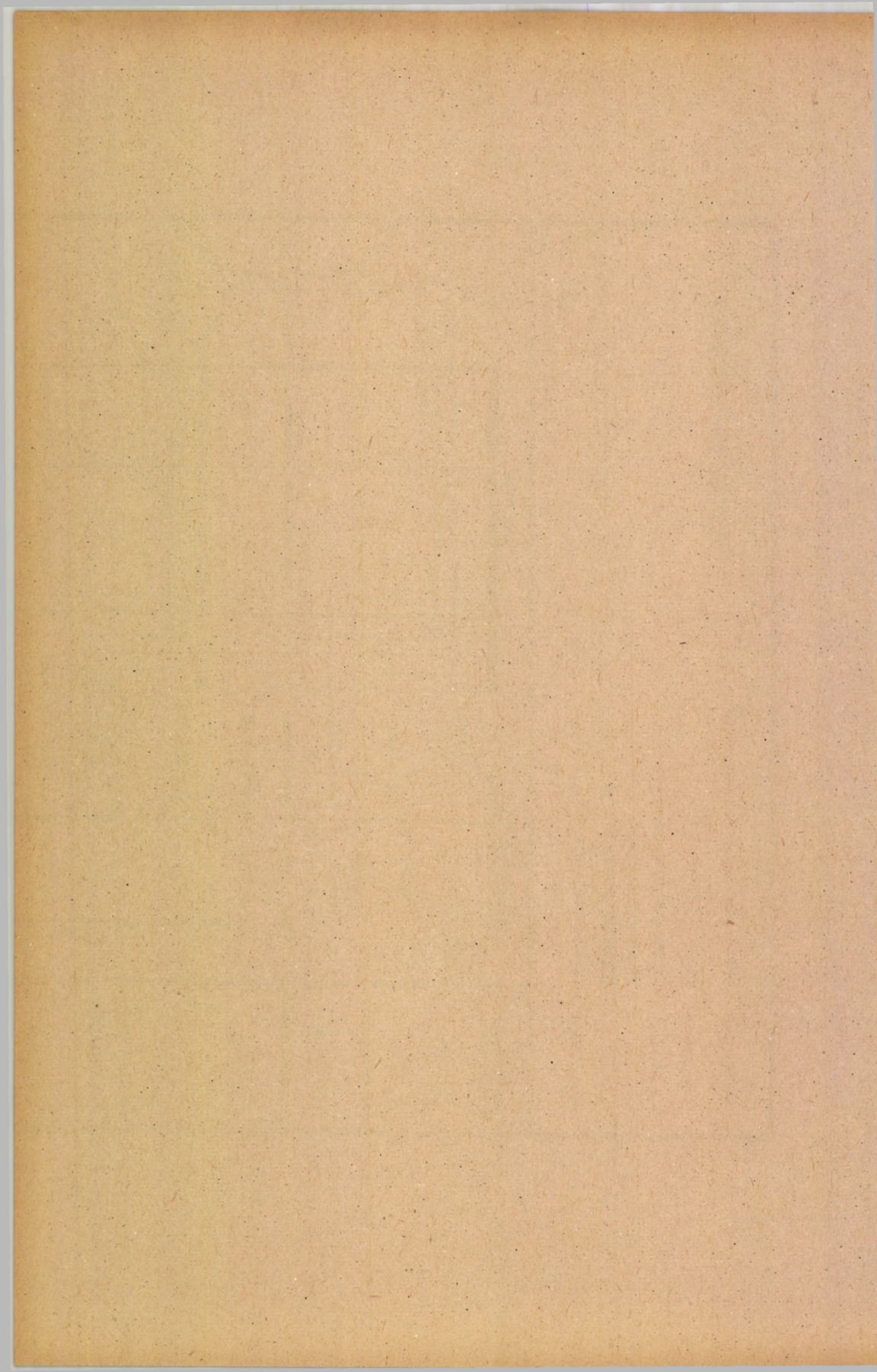


Elejárás

Vasoconstrictor  
Agglutináció

1. fázis

Thrombophobin képzés



52, 53, 54, 55), miután kísérleteikben minden esetben masszív thrombocytaszám-csökkenést észleltek. Thrombocytopenia következik be izolált lépbesugárzáskor is (61). *Trum* (45) adatai szerint öszvérek ismételt teljestest besugárzása után a thrombocytopenia nem jelentős, munkatársának *Rust*-nak későbbi vizsgálatai szerint (84) 200 r/nap besugárzásnál thrombocytopeniát csak a 9. napon (1800 r után) észleltek. *Copley* (51) heparin beadása után a vérben thrombocytopeniát és thrombocytá agglutinátumokat — úgynevezett „fehér thrombusokat” észlelt —, amelyeket megtalált sugárzásnak kitett állatoknál is. Megfigyelését megerősítették *Gesztí—Kovács* és *Noll* (52), akik szerint a thrombocytopenia két fázisban, egy gyors heparinhatásra jelentkező és későbbi, csontvelőkárosodás eredetű formában zajlik le. *Cronkite* és társai (89) kutyákon végzett legújabb vizsgálatai szerint a thrombocytaszám csökkenésének maximumát a tizedik napon észlelték a sugárdózistól függetlenül. A normalizálódás a 35—40. napon következett be. A thrombocytaszám csökkenéssel kapcsolatban a sejtekben degeneratív jelenségek is észlelhetők voltak.

Megtalálható a thrombocytaszám csökkenés röntgenológusok krónikus sugárártalmában is, mint ezt *Kauffmann* és *Peirce* (81) igen alapos feldolgozása ismertette. *Davis* és társai (88) patkányokon égés és sugárzás kombinációjával mind 100, mind 500 r esetében észlelte a thrombocytopeniát, míg a csak égetett állatoknál inkább kismértékű thrombocytaszám emelkedés volt észlelhető.

Egységes típusú változást, elnyúlást mutat a thrombocytaműködéssel kapcsolatos retrakciós idő viselkedése is (38, 39, 54, 55, 81).

Amíg a thrombocytaszám csökkenés megállapításánál az eredmények megerősítik egymást, az egyéb alvadási tényezők vizsgálatánál kapott kép már korántsem ilyen egységes. *Cronkite* és munkatársai a bikini kísérlet kapcsán sertésen, kecskén, kutyán, patkányon, tengerimalacon, egéren és ökrön vizsgálva (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33) az alvadási idő elnyúlását észlelték. Megnyúlt alvadási idővel találkozott nyúlkísérletében *Rosenthal* és *Benedek* (38), valamint *Stender* és *Elbert* (41), kutyákon *Allen* (36, 37, 56), *Wervilghen* és *Peremans* (39), valamint *Wervilghen* (40). Az alvadási időre vonatkozóan már találkozunk oly irodalmi adatokkal is (42, 43), melyekben a szerzők nem számolnak be alvadási idő megnyúlásáról, vagy a változást lényegtelennek tartják (19, 20, 21, 22, 23). A már idézett *Jegorov* és *Bocskarijev* (42) szerint az egyszeri behatás csak a szubletalist megközelítő dózisok esetében tükröződik vissza a véralvadás indexeiben, s ha mégis fellépnének eltérések, ezek csak átmeneti jellegűek. Szerintük éppen ebben leli magyarázatát a közölt nagyszámú kísérleti adat ellentmondása. *Yajima* nyúlkísérleteiben (80) 24—72 órán belül alvadási idő rövidülést, majd ezt követően elnyúlást tapasztalt, mely változások 10 napon belül normalizálódtak. *Davis* és társai (88) égés és sugárzás együttes hatásakor patkányokon az alvadási időt a 3—11 nap között elnyúlnak észlelték, mely heparinbevitellel méginkább fokozható volt és 30 napon belül normalizálódott. *Copley* és *Stefko* (87) nyúlón, patkányon és hörcsögön sem sugárzás előtt, sem sugárzás után végzett sympathectomiánál, vagy mellékveseirtásnál, illetőleg ezek után a vérzési időben változásokat nem észleltek.

*Allen* (56) az alvadási idő elnyúlásának okára a következő lehetőségeket adja meg:

- a) thrombocytopenia,
- b) elnyúlt prothrombin-thrombin átalakulás,

c) antikoaguláns felszaporodás,

d) az alvadásban szerepet játszó fehérjék radiodenaturációja.

*Verstraete* (57) irodalmi összefoglalójában leszögezi azt a tényt, hogy bár nem találtak minden besugárzott állatnál megnyúlt alvadást, az alvadási idő elnyúlását jellegzetesnek lehet venni.

*Jackson* és munkatársai (33, 46) egész testet ért besugárzás után a fibrinogén, Ca és prothrombin szintet változatlanak találták, *Kovács, Geszti* és *Előd* (53) ezzel szemben fibrinogénszint csökkenést írtak le. *Kovácsék* megállapították, hogy a csökkenő fibrinogénszint mellett nagy mennyiségben jelenik meg a keringésben labilis fibrinogén, mely önmagában képes thrombocytá agglutinátumok képzésére. Az ő megfigyelésüket erősíti meg *Cronkite* beszámolója is (32) a sugárzás utáni szakban észlelt fokozott agglutinabilitásról, bár ő ebben sem a heparinnak, sem a fibrinogén-B-nek (ez utóbbi viselkedését nem tanulmányozta) jelentőséget nem tulajdonít. A fibrinogén viselkedésével kapcsolatban in vitro kísérletekben megállapították (58, 59), hogy a fibrinogén igen sugárrezisztens, a rtg-sugár az alvadék kialakulásához szükséges gyököket nem károsítja.

*Jacobs* és *Cronkite* (48, 50) sem az Ac-globulinban, sem a prothrombin-és prothrombin conversion accelerator szintben nem találtak változást, viszont kimutatták, hogy csökken a prothrombin felhasználás mértéke (25, 32, 48, 50) és ez a csökkenés paralell a thrombocytaszám csökkenésével. Mint a vér-alvadás tényezőinek ismertetésénél már mondtuk, az irodalomban közölt szerzők szerint más és más elnevezésű „accelerátor” globulinok azonosak (5), így az előbbieken említett Ac-globulin- és prothrombin conversion accelerator (SPCA) változatlansága lényegében a prothrombin acceleratorok sugárreszistentiája mellett szólnak. *Verwilghen* és *Peremans* már idézett közleményükben (39) az előbbi szerzőkkel ellentétben prothrombin idő megnyúlást és Ac-globulin szint csökkenést észleltek, eredményeik megegyeztek a prothrombin felhasználás viselkedésével kapcsolatban. Míg *Cronkite*-ék paralellitást találtak a prothrombin felhasználás és thrombocytaszám között, *Verwilghen* és *Peremans* hasonló paralellitást észlelt a recalcifikálás, thrombocytaszám és prothrombinfelhasználás között. *Cronkite* és munkatársai (39) a prothrombinfelhasználás és thrombocytaszám viselkedésének paralellitását nem találta meg a normalizációs folyamatokban, ahol a prothrombin felhasználás gyorsabban tér vissza a normál szintre. Véleményük szerint a különbséget az antikoaguláns titer emelkedése hozza létre, mely csökkenti a thrombocytá aktivitást. Emberi krónikus röntgenártalomban *Kaufmann* és *Peirce* (81) a prothrombin idejének elnyúlását észlelték és a prothrombin-idő viselkedését, mint egyik legérzékenyebb haematológiai indikátort, nevezik meg.

Égés és sugárzás kombinációjánál (88) a prothrombin-idő viselkedésében lényeges változásokat nem észleltek.

A thrombocytopenia mellett csökkent retrakciós képességről, megnyúlt alvadási-, prothrombin-, és recalcifikálási időről számol be *Rosenthal* és *Benedek* (38, 60), recalcifikálási idő elnyúlást észleltek *Stender* és *Elbert* (41) is. Mint már említettük, a retrakciós idő mind egyszeri, mind ismételt sugárzászt követően elnyúlik (38, 39, 54, 55, 81).

*Cronkite* (32) megerősítette *Holden* és munkatársainak eredeti megállapítását (43) a sugárzás hypothromboplastinaemiát okozó hatására, szerinte még további vizsgálatok szükségesek a plazmakinázé sugárzás utáni viselkedésének pontos tisztázására. Az antihaemophyl-globulin viselkedésében változásokat nem észleltek (47).

A thrombocytár eredetű vasoconstrictorok szintjének és hatásának változására kísérletek nem történtek, ismeretes azonban, hogy adásuk a túlélési időt növeli (64, 65).

A thrombinos alvasztási idő változását és ennek toluidinkékkal, vagy protaminsulfáttal való befolyásolását nézték, *Kovács* és munkatársai, valamint *Stender* és *Elbert* (41, 52) megállapítva, hogy a thrombin-idő elnyúlik, ez az elnyúlás azonban fenti két anyag hozzáadásával lerövidíthető.

● A sugárzást követő haemorrhagiás syndroma egyik legvitatottabb kérdése a heparinaemia. *Allen*, *Jacobson* és *Haley* (36, 37, 66, 67, 68, 69) kutyákon és nyúlón végzett kísérletekben a megnyúlt alvadási időt heparinantagonistákkal (toluidinkék, protaminsulfát) in vitro normalizálni, in vivo jelentősen csökkenteni tudták, ennek alapján azt a tézist vetették fel, hogy a postradiációs haemorrhagiás syndroma egyik oka a hyperheparinaemia. *Allen* szerint fennáll annak lehetősége is, hogy a heparinon kívül más antikoaguláns anyag is szerepet játszik az alvadászavarban (37), a heparinaemia fellépésében a sugárhatásra jelentkező túlérzékenységi választ lát (56), nem közvetlen sugárhatásnak tulajdonítja a heparin megjelenését. *Monkhouse* (70) szerint az anaphylaxia okozta heparinszintet az irradiatio nem tudta befolyásolni. *Allen* (37, 56) megállapította, hogy az alvadászavar előbb fejlődik ki, mielőtt a thrombocytopenia oly fokot érne el, hogy ezt megmagyarázhatná. Igazolja ezt az is, hogy az alvadási idő elnyúlása előbb jelentkezik, mint a vérzési idő (megfelel ez annak az ismeretnek, hogy a thrombocytopenia a vérzési időt elnyújtja, az alvadási időt nem befolyásolja), valamint, hogy az alvadási idő előbb normalizálódik, mint a thrombocytaszám. Az alvadási idő elnyúlását tehát valamely antikoagulánsnak kell okoznia, melyet a transfúzió sem tud befolyásolni, sőt kísérleteik szerint a transfúzió egy újabb antikoaguláns hatást eredményez, mely nem azonos az elsődleges, radiatio után jelentkező antikoagulánssal.

*Cronkite* (48) a Bikini test alkalmából ökrökön heparinaemiára utaló jeleket talált, későbbi vizsgálataiban azonban megállapította, hogy az alvadászavar csak akkor lép fel, midőn a thrombocytaszám eléri a 25 000-et. Megerősítette viszont *Allen* eredeti megállapítását a toluidinkék és protaminsulfát alvadási időt normalizáló hatásáról. Vizsgálatai során azonban keringő antikoaguláns felszaporodást nem tudott kimutatni.

Az *Allen* által felvetett „heparin“ teória mellett szól *Copley* (51) és *Kovács* (52) heparinindukált thrombocytáagglutinációs megfigyelése. *Geszt*i, *Kovács* és *Noll* (52) toluidinkékkal a thrombinos alvadási időt rövidíteni tudták, megfigyelésük szerint nem tiszta heparinaemiáról van szó, mert kimutatható a vérben antiheparinikumokkal nem megköthető antikoaguláns anyag is (53). Ugyancsak a keringő antikoaguláns részbeni szerepe mellett foglalt állást *Stender* és *Elbert* (41), akik mind az alvadási, mind a thrombinidőt toluidinkékkal és protaminsulfáttal rövidíteni tudták, kísérleteik szerint a harmadik napon biztos antithrombin felszaporodást lehetett észlelni. *Kovácsék*hoz hasonlóan a késői szakaszban az antiheparinikumok hatása gyengül, e tényből azonban nem vonnak le további következtetést. A keringő antikoaguláns szerepe mellett foglal állást *Verstraete* (57) is.

A heparin-elmélet mellett szól *Sylden* és *Campani* (71, 72) megfigyelése a postradiációs szakban bekövetkező mastocytá-szétesésről és szemcsetartalmuk kiürüléséről, valamint az ezt követő antikoaguláns hatásról. Mindezek ellenére kísérleti állataikból nem tudtak heparint izolálni. *Kelsall* és *Crabb* (73) hörcsögthymusban post radiationem mastocytá felszaporodást észleltek, *Smith* és

Lewis (74) hörcsög és majom mesentériumban sugárzás után, hasonlóan *Sylden* és *Campani* megfigyeléseihez, mastocytá szétesést észleltek. Mindezek alátámasztják a heparinliberáció lehetőségét.

Ugyancsak *Smith* és *Lewis* leírják (85), hogy 600 r-el besugárzott hörcsögök-nél már a besugárzás után 3 nappal jelentősen növekszik a kóros, vacuolisált, felbomlott granulációjú sejtek száma, ami a tizedik napra éri el maximumát, csökken az össz-mastocytaszám is. A normalizálódás 33 napon túl nyúlik. Ugyanilyen jelenségeket észleltek a 600 r-el besugárzott patkányok bőr alatti kötőszövetének és mesentériumának mastocytáinál is. A mustárnitrogén a mastocytaszám és mastocytadegeneráció szempontjából is radiomimetikus hatásúnak bizonyult (86).

Az eddigiekben azokat az irodalmi adatokat ismertettük, melyek a „heparin“, illetve „keringő antithrombin“ teória mellett foglaltak állást. A következőkben azokat az adatokat tekintjük át, amelyek e teóriát cáfolni igyekeznek.

*Allen* és *Jacobson* megfigyeléseit (36, 66, 67) laboratóriumi viszonyok között több szerző nem tudta megerősíteni, így *Holden* és munkatársai (43), *Rosenthal* és *Benedek* (38, 60) és *Cronkite* (32). Meg kell azonban jegyezni, hogy *Cronkite* véleménye szerint, ellentétben saját laboratóriumi kísérleteivel is, a bikini kísérletek *Allen* és *Jacobson* elképzelését látszanak alátámasztani.

*Rosenthal* és *Benedek* a sokak által idézett nyúlkísérletekben (38), majd később tengeri malacon (60) plazma rekalcifikálási testtel dolgozva, különböző toluidinkék koncentrációk mellett nem tudták alvadási idő rövidülést kapni. sőt heparinantagonista hatás helyett, hasonlóan a kontrollkísérletekben adott heparinhoz, a toluidinkékes rekalcifikálás alvadási ideje elnyúlt, tehát heparinhatásúnak bizonyult.

Hasonló heparinaemia-ellenes álláspontot foglalt el kutyakísérletek alapján *Verwilghen* és *Peremans* (39), *Holden* (43) és *Verwilghen* (40), patkánykísérletek alapján pedig *Cohn* (75), végül öszvéreken végzett kísérletek alapján *Trum* és munkatársai (44).

*Cronkite* a „Macy Foundation“ ötödik konferenciáján tartott beszámolójában (32) kutyakísérletei alapján kimutatta, hogy nem észlelhető erős, a véralvadás második fázisára ható antikoaguláns, sem az aspecifikus antikoagulánst kimutató *Conley* test (76), sem a *Le Roy* (77) és *Allen* (68) féle heparinspecifikus protamintitrációs testtel vizsgálva. Ugyanakkor kijelenti, hogy mind a toluidinkékkel, mind protaminszulfáttal az in vitro alvadási időt rövidíteni lehet. In vivo beadás után ugyancsak rövidülést kaphat az alvadási időben, a prothrombin-felhasználásban azonban nem. Az antiheparinikumok adása a túlélési időt nem befolyásolja. (48) Álláspontját abban lehet összefoglalni, hogy a vérzékenység főoka a koagulációs tényezőkön belül a thrombocytopenia, mely hypothromboplastinaemiát, elnyúlt, retractiót, csökkent prothrombin-felhasználást eredményez, s amelyet lemezke-transzfúzióval korrigálni lehet. A vérzés pathogenezisében szerepet tulajdonít a heparinaemiának is, de nem mint vezérmotívumnak (48). Legutóbb megjelent közleményében *Cronkite* (89) a thrombocytár aktivitás csökkenésének okát a keringő antikoaguláns felszaporodásában látja.

*Patt* (78) szerint a keringő antikoaguláns relative kis szerepet játszik a vérzékenység kifejlődésében, a fontos szerepet a *Jackson* és munkatársai által leírt (33) thrombocytopenia és prothrombin felhasználási defektus képezi. Hasonló megfigyelésekről számol be *Monkhouse* (0) ismételt gamma-radiatio és *Ferguson* (79) Au<sup>198</sup> mérgezés kapcsán.

*Tocatis* (49) szintén a thrombocytopeniát tartja fontosabbnak, emellett szerepet játszik az antihromboplastin felszaporodás, mely önmagában nem okoz

nagymértékű alvadászavart. Ez utóbbira vonatkoztatva kísérletei alátámasztják Allen túlérzékenységi teóriáját (56).

A heparinaemia-ellenes álláspont egyik alapelgondolása az, hogy nem sikerült kémiai úton a heparinszint emelkedését kimutatni. Meg kell azonban említenünk, hogy a heparinaemiával szembeni álláspontot elfoglaló szerzők — bár a heparinaemia lehetőségét, vagy jelentőségét tagadják — felvesznek kísérleteik alapján egy olyan áthidaló lehetőséget, hogy ha heparinaemia nincs is, de „keringő antikoaguláns“ anyag felszaporodás van.

Az elmondottakban kívántuk összefoglalni a postradiatios haemorrhagiás syndromán belül jelentkező alvadászavarral kapcsolatos irodalmi adatokat. A továbbiakban rátérünk saját kísérleteinkre, melyeknek alapfeladatául azt a célt tűztük ki, hogy ugyanazon állatfajon belül rendszeresen végigvizsgáljuk különböző sugárdózisok után létrejövő alvadásváltozásokat.

### Metodika

Kísérleti állatként hybrid albino nyulakat használtunk fel. Az állatok súlya 2100—3300 gr. között váltakozott 2750 gr. átlagsúlyban. Egy-egy kísérletsorozatban általában 10 állat szerepelt.

A besugárzást Siemens gyártmányú „Stabilivolt“ mélyterápiás röntgenkészülékkel végeztük, padra kikötött állatokon, dorsoventrális irányban. A besugárzás adatai: 180 kV feszültség, 15 mA áram, 0,5 mm Cu-szűrő, 50 cm fókusztávolság, 45—43 r/perc teljesítmény.

A vérvétel szívpunkcióval történt, a besugárzás előtti napon és a besugárzás után minden esetben a meghatározott napokon, (1, 2, 3, 4, 6, 10, 14, 21, 28 nappal a besugárzás után) 4 ccm vért vettünk savómintának és 4 ccm vért 3,8%-os Na-citráttal plasmaminta céljára. Testplasma céljára minden esetben citrátos normál nyúlplasmát használtunk fel. A vérvétel kevés kivételtől eltekintve a bal szívfélből történt. A vérmintákat kb. 20 percnyi állás után 3000 fordulatszámmal 15 percg centrifugáltuk.

Az alvadás vizsgálatára az Országos Vértranszfúziós Szolgálat Központi Kutató Intézete által standardizált koagulogrammot végeztük (90) néhány módosítással. A 12 tényezőző koagulogrammal végzett kezdeti vizsgálatok ugyanis azt mutatták, hogy egyes testeket az adott metódus nagy szórása, illetve kísérleti állataink adottságai miatt nem tudunk, vagy nem érdemes elvégezni, ugyanis a túlzott anaemizálás elkerülése miatt csak kis mennyiségű vért vehettünk és így a nagyobb mennyiségeket igénylő módszereket el kellett hagynunk. Nem látszott érdemesnek továbbá olyan testekkel foglalkozni, melyekre vonatkozóan az irodalomban már számos szerző által megerősített egyöntetű eredményeket találtunk.

Valamennyi vizsgálatnál az első fibrinszál megjelenéséig eltelt időt mértük sec-ben. A felhasznált metódusok a következők voltak:

a) Rekalcifikálási idő: 0,1 ml vizsgálandó citrátplasma + 0,1 ml 0,27%-os  $\text{CaCl}_2$ .

b) Prothrombin időt: Quick szerint (97) határoztuk meg: a prothrombint főlös mennyiségű tüdőkinaseval [Fiam és Makó (91)], Ca-pótlás mellett aktiváljuk: 0,1 ml vizsgálandó plasma + 0,1 ml 0,27%-os  $\text{CaCl}_2$  + 0,1 ml tüdőkinase. A vizsgálatokat 40—42 C°-on vízfürdőben végezzük. Az eredményeket abszolút időben adtuk meg.

c) A savó alvadásgyorsító hatása: Horn — Kovács és Altmann (92) módszere szerint az Ac-globulin hatását határoztuk meg: A-kontrollkeverék: 0,1 ml test plasma + 0,1 ml fiziológiás NaCl + 0,1 ml 0,27%-os  $\text{CaCl}_2$  + 0,1 ml tüdő-

kinase. B-vizsgáló keverék: 0,1 ml testplasma + 0,1 ml vizsgáló savó + 0,1 ml 0,27%-os  $\text{CaCl}_2$  + 0,1 ml tüdőkinase. Ezt a vizsgálatot is 40—42 C°-os vízfürdőn végezzük.

d) Thrombinos alvasztási idő: A vizsgálatokat frissen készített 25 mp alatt alvasztó thrombinoldattal végezzük: 0,1 ml vizsgáló plasma + 0,1 ml desztillált víz + 0,1 ml 25 mp-es thrombinoldat.

e) Thrombinos alvasztás toluidinkék jelenlétében: a vizsgálatokat teljesen az előző módszer szerint végezzük, de a keverékbe a deszt. víz helyett 0,1 ml 0,1%-os toluidinkék oldatot adunk.

f) Thrombin inaktiválás sebességének meghatározása: a vizsgálatokat Gerendás (93) módszere szerint végezzük. A vizsgáló keverék 0,3 ml vizsgáló savó + 0,1 ml deszt. víz + 0,3 ml 10 mp-es thrombinoldat. Ezt az elegyet a thrombin hozzáadása után inkubáljuk és 1, 2, 3, 4, 5 perccel a thrombin hozzáadása után 0,1 ml-t kiemelünk és a testelegyhez adjuk, amely 0,1 ml testplasma és 0,1 ml deszt. víz keveréke. A reakciósebességet (K-érték) grafikus úton, logaritmuspapíron határozzuk meg.

g) Thrombin inaktiválás sebessége toluidinkék jelenlétében: az előzőhöz hasonlóan végezzük, de az inkubációs elegyben a deszt. vizet 0,1 ml 0,1%-os toluidinkék oldattal helyettesítjük. Gerendás, Csefko és Udvardy (94) kimutatták, hogy a thrombin inaktiválását a heparin végzi, amit Jaques (5) egyik legérzékenyebb heparinkimutatási testnek tart. Ezért szükségesnek láttuk vizsgálni azt, hogy a toluidinkék milyen mértékben tudja csökkenteni a thrombineltűnés sebességét. A kísérletek leírásánál az inaktiválás reakciósebességét  $K_1$ -el, a toluidinkés inaktiválás reakciósebességét  $K_2$ -vel jelöljük.

h) Labilis fibrinogén (Fibrinogen—B) kimutatása: A Lyons (95, 96) által leírt labilis fibrinogén 4%-os  $\beta$ -naphtolos kicsapással határoztuk meg, oly módon, hogy 1,0 ml vizsgáló plasmához 5 csepp  $\beta$ -naphtol oldatot adunk, össze-rázzuk majd 10 perc inkubálás után leolvassuk a zavarodás mértékét. A reakció pozitívitasát keresztekkel jelöljük.

### *Ismételt vérvétel hatása normál állatok véralvadásának egyes tényezőire*

Tekintettel arra, hogy a metodikai részben ismertetett és minden esetben időmérésen alapuló metódusokra állatstandardok nincsenek megállapítva, a besugárzásos kísérletek megkezdése előtt meg kellett állapítanunk a kísérletekhez felhasznált nyulak vizsgálati értékeinek átlagos normáltényezőit. A későbbiekben ismertetendő besugárzásos kísérletek, mint már említettük, ismételt vérvétel követelnek meg, felmerül tehát annak a lehetősége, hogy az ismételt vérvételek önmagukban is változást okozhatnak egyes alvadási tényezőkben, ami a besugárzásos kísérletek értékelését zavarhatná. Szükségesnek látjuk ezért a fő-kísérletek tervezett vérvételi időpontjainak megfelelő időközökben normál állatoktól vérmintát venni és azt az egyes alvadási tényezők viselkedése szempontjából megvizsgálni.

Az ismételt vérvételre vonatkozó vizsgálatokat 13 db átlagosan 2500 g súlyú albino nőstény nyúlra végeztük. A nyulak alvadási értékeinek standardjait az összes kísérletek első napi (önkontroll) értékeiből 60 állaton határoztuk meg.

#### *1. Nyulak normál alvadási értékei.*

Az általunk használt alvadási metódusokkal a fentebb említett 60 állat önkontroll értékeiből meghatározott véralvadási középértékeket tekintettük a következőkben normálértékeknek. Ezeket az értékeket az 1. táblázat tünteti fel.



1. táblázat.

## Nyulak normál alvadási értékei

Thrombin inaktiválás K <sub>1</sub> /K <sub>2</sub> értékben	Thrombin idő	Tol. kék idő	Prothr. idő	Savó-hatás	Rekal-cinálás	Fibri-nogen B poz.
K <sub>1</sub> = 0,50 ± 0,07	23	16	16	16	185	Ø
K <sub>2</sub> = 0,20 ± 0,04	±4	±4	±5	±6	±35	

## 2. Ismételt vérvételek hatása.

Az említett 13 db állaton az első (önkontroll) vérvételt követő 1, 2, 3, 4, 6, 10, 14, 21, és 28 nappal vettünk vért és határoztuk meg az alvadási faktorokat. A kapott eredményeket a 13 állat átlagértékében a 2. táblázat tünteti fel. Ezeknek a vizsgálatoknak eredményeit az egyes alvadási tényezőkre a következőkben külön-külön értékeljük.

2. táblázat.

## Normál nyulak alvadási tényezőinek változása ismételt vérvételnél

Vizsgálati napok	Thrombin inaktiválás K <sub>1</sub> /K <sub>2</sub>	Thrombin idő	Tol. kék idő	Prothr. idő	Savó-hatás	Rekal-cinálás	Fibri-nogen B poz.
Norm.	0,59/0,24	23	15	20	20	252	Ø
1	0,51/0,18	22	16	19	16	213	+
2	0,50/0,13	23	16	15	11	226	+
3	0,48/0,09	21	17	19	14	180	Ø
4	—	—	—	—	—	—	—
6	0,84/0,33	29	23	23	18	—	Ø
10	0,99/0,36	22	14	19	13	—	Ø
14	0,79/0,34	23	15	20	14	—	Ø
21	0,81/0,18	22	18	29	21	—	Ø
28	0,83/0,41	25	23	28	15	—	Ø

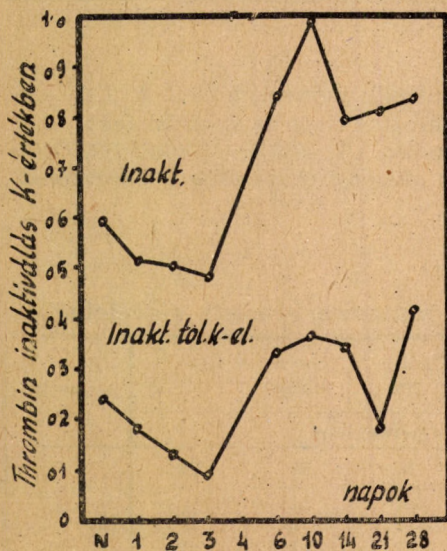
Megjegyzés: A 14., 21., 28. napi értékek 2 állat eredményei.

## a) Thrombin inaktiválás.

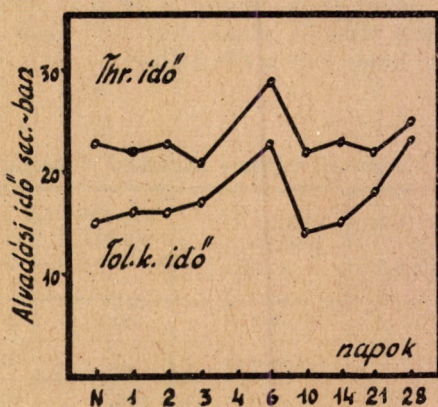
A vizsgálat 28 napja alatt a thrombineltűnés reakciósebessége változik (7. ábra). Az első négy napban a reakciósebesség kissé csökken, de ez a csökkenés a normál értékek szélső határain belül van. Ugyancsak kismértékű, a hibahatáron belül mozgó csökkenést mutat a toluidinkék jelenlétében végzett inaktiválás vizsgálata is a fenti időhatárokon belül. *Hetényi* és *Varga* (98) kutyakísérletek kapcsán fájdalominger hatására inaktiváláscsökkenésről számoltak be, mely az inger bekövetkeztétől számított 30–40 percen át tart. Néhány állaton a kísérletet 1 hét múlva megismételve a nyugtalanul viselkedő állatok kezdeti thrombin-

inaktiválási értéke inger nélkül is alacsonyabb volt. Ennek alapján feltételezhető, hogy az általunk az első napokban észlelt minimális inaktiváláscsökkenést a szívunctióval járó fájdalominger okozhatta.

A hatodik naptól kezdődően a thrombineltűnés sebessége fokozódik, maximumát a tizedik napon éri el, de továbbra is a normálisnál magasabb szinten marad a kísérlet végéig. Tekintettel arra, hogy a 14—28 napok közötti vizsgálatok már csak két állaton folytak, az itt kapott eredményeket nem tekintjük véglegesnek.



7. ábra.



8. ábra.

Figyelemreméltónak tartjuk, a toluidinkékes inaktiválás hatodik napon túli viselkedését. Gerendás és munkatársai kimutatták, hogy a thrombin inaktiválódása ferment folyamat, melynél a ferment protein részének a vér albuminfractiójának egy része, a prostheticus csoportnak a heparin felel meg (93, 94, 99, 100, 101). Fiam és Makó vizsgálatai szerint az albuminfractió azonos a kompletment C<sub>2</sub> frakciójával (102) Jorpes (103) a heparin-toluidinkék kötést specifikusnak tartja. A thrombin inaktiválási testtel kapcsolatban Gerendás, Horn és munkatársaik (93, 94, 100, 104, 105, 106) megállapították, hogy a thrombin eltűnésének sebességét toluidinkékkel, ennek koncentrációjától függően lassítani lehet.

Kísérleteinkben a hatodik naptól kezdődően a toluidinkékes inaktiválások ideje jelentősen megnőtt. Ez arra enged következtetni, hogy az ismételt vérvétel okozta inaktiválás fokozódás nem tisztán heparin eredetű, mert a rendszerhez adott 0,1 ml 0,1%-os toluidinkék oldat az inaktiválásban jelentkező heparinszaporulatot blokkírozni tudja.

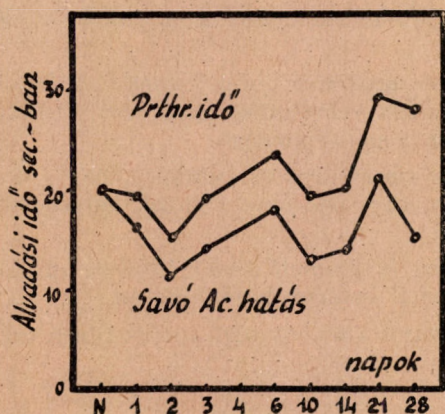
#### b) Thrombin és toluidinkék idő.

Az ismételt vérvétel a thrombinos alvasztás idejét nem változtatja meg lényegesen (8. ábra). A hatodik napon kisebb elnyúlás tapasztalható, de ez is a hibahatárokon belül mozog. A hatodik nap kivételével ugyancsak változatlanok kell tekinteni a toluidinkék időt is, de ki kell emelnünk, hogy a toluidinkék

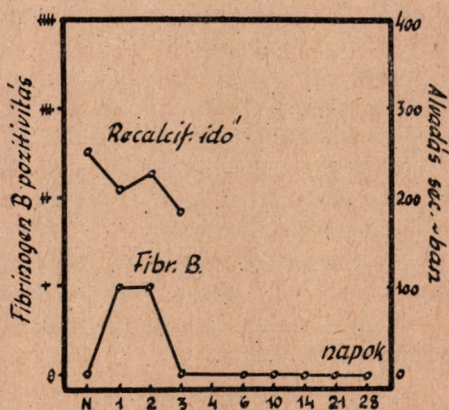
idő majdnem párhuzamosan mozog a thrombinidővel, tehát ugyanúgy viselkedik, mint az inaktiválási testben, a thrombinidő kifestő megnyúlását sem tudja blokkolni. Tekintettel arra, hogy sem a thrombineltűnés, sem a thrombinidő toluidinkékkal nem volt teljes mértékben csökkenthető, arra kell következtetnünk, hogy az ismételt vérvétel toluidinkékkal alig, vagy egyáltalán nem közbősíthető antikoaguláns anyag kisebbfokú felszaporodásával jár. Ebben az irányban még további vizsgálatok szükségesek.

### c) Prothrombin idő és savóhatás.

A prothrombin felhasználási idő és a savó alvadást gyorsító hatásának ideje a vizsgálat 28 napja alatt egymással párhuzamosan mozog és a kísérlet vége felé kifestőben elnyúlik (9. ábra). Bár a 14. naptól csak 2 állaton folytak



9. ábra.



10. ábra.

a vizsgálatok, megállapíthatjuk, hogy az ismételt vérvétel sem a prothrombin szintet, sem az Ac-globulin szintet nem változtatja meg lényegesen.

### d) Rekalcifikálási idő.

Kísérleteink során a legkevésbé használható vizsgálati módszernek a rekalcifikálási időt találtuk, mivel csak igen nagy szélső határok között lehet értékelni. Embernél a normál értékeket 180—250 sec.-ban adják meg. Ez kb. megfelel a nyúlón található szélső értékeknek. Tekintve a nagyfokú ingadozásokat, a rekalcifikálás vizsgálatát csak az első 4 napban végeztük el. Ezeknek a vizsgálatoknak eredményei szerint a rekalcifikálási idő átlagértéke a határértéken belül fokozatosan csökken (10. ábra). Számszerűen azonban az esetek egyenlően oszlanak meg a változatlan és csökkenő értéket mutató esetek között. Hasonló rekalcifikációs idő-változásokat észlelt nyúlkísérletben Rosenthal és Benedek (38) is.

### e) Labilis fibrinogen (fibrinogen—B).

A Lyons által leírt (95) labilis fibrinogen (profibrin) normál viszonyok között nem fordul elő a keringésben, megjelenik azonban keringési zavarok, májártalmak, shock, sugárártalom stb. következtében (52, 107, 108). Vizsgálatainkban tehát azt kívántuk tisztázni, hogy az ismételt vérvétel kiváltja-e a labilis

fibrinogen megjelenését. Azt találtuk, hogy a kezdeti vérvételek (az első három napon) kismértékű átmeneti pozitívítást eredményeznek (10. ábra), feltételezhetően a szívpunkció okozta inger következményeként. A labilis fibrinogen megjelenésének kérdésére a későbbiekben még vissza fogunk térni.

### Összefoglalás

Normál nyulakon megállapítottuk több véralvadási tényező alapértékeit. Vizsgáltuk ezenkívül 28 napon át végzett ismételt vérvétel hatását a véralvadási tényezők változására. Ezek során a következő eredményekre jutottunk:

1. A thrombin eltűnésének sebessége a hatodik naptól kezdődően fokozódik, ez a fokozódás toluidinkékkel nem ellensúlyozható teljes mértékben.

2. A thrombin-alvasztási és a toluidinkékes thrombin-alvasztási idő nem változik számottevően. A thrombinidő kismértékű elnyúlását a toluidinkék idő párhuzamos elnyúlása követi.

3. A két előbbi vizsgálati metódus toluidinkékes paralelljének viselkedéséből arra következtetünk, hogy az ismételt vérvételnél jelentkező kismértékű antikoaguláns hatás nem tekinthető tisztán heparinhatásnak.

4. A prothrombin idő és a savóhatás viselkedése azt mutatja, hogy sem a prothrombinszint, sem az Ac-globulin mennyisége nem változik lényegesen ismételt vérvétel hatására.

5. A rekalcifikálási idő labilis, nehezen értékelhető eredményeket ad. Ismételt vérvétel hatására ingadozása a normál határok között marad.

6. Az ismételt vérvétel az első napokban kis mennyiségű labilis fibrinogen megjelenését okozza.

*Подполк. мед. службы д-р Б. Фиам, подполк. м/сл. д-р П. Решофски:*

### ИЗМЕНЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ ПОСЛЕ ПОЛНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОЛИКОВ РЕНТГЕНОВСКИМИ ЛУЧАМИ

#### 1.

Принципиальные основы опытов: исследование свертываемости крови у здоровых животных.

Авторами устанавливались основные показатели некоторых факторов свертываемости крови у нормальных кроликов. Далее обследовалось влияние повторных кровоспусков в течение 28 дней на изменения факторов свертываемости крови. Полученные результаты следующие:

1. Скорость исчезновения тромбина увеличивается начиная с 6-го дня и это увеличение полностью не компенсируется толуидиновой синькой.
2. Время свертываемости тромбина и время свертываемости тромбина с толуидиновой синькой не изменяется значительным образом. За незначительного удлинения времени тромбина параллельно злеует удлинение времени толуидиновой синьки.
3. Из вышеуказанных двух методов исследования следует, что небольшое антикоагулирующее влияние нельзя считать чистым влиянием гепарина.
4. На основании исследования времени протромбина и влияния сыворотки устанавливалось, что уровень протромбина и количество Ас-глобулина значительно не изменяются после повторных кровоспусков.
5. Время рекальцификации является любильным и результаты исследования оцениваются с трудом. Колебания этих показателей после повторных кровоспусков остаются в пределах нормальных границ.
6. В первые дни после повторных кровоспусков обнаруживается лабильный фибриноген в небольшом количестве.

ÜBER DIE VERÄNDERUNGEN DER BLUTGERINNUNGSFAKTOREN INFOLGE  
GANZKÖRPERBESTRAHLUNG BEI KANINCHEN

I. Die prinzipiellen Grundlagen der Versuche: Blutgerinnungsuntersuchungen  
an gesunden Versuchstieren

*Zusammenfassung:* Verff. stellten an gesunden Kaninchen die Normalwerte mehrerer Gerinnungsfaktoren fest. Ausserdem untersuchten sie die Wirkung während 28 Tage wiederholter Blutentnahmen auf die Gerinnungsverhältnisse. Sie stellten fest:

1. Vom sechsten Tage beginnend steigt die Reaktionsgeschwindigkeit der Prothrombinaktivierung, eine Erscheinung, die durch Toluidinblau nicht vollkommen aufgehoben werden kann.

2. Die Thrombingerinnungs- und Toluidinblau-, sowie die Thrombingerinnungszeit wird nicht wesentlich geändert. Die geringgradige Verlängerung der Thrombinzeit wird durch die gleichzeitige Verlängerung der Toluidinblauzeit gefolgt.

3. Aus dem Verhalten der Toluidinblauparallele beider Verfahren kann der Rückschluss gezogen werden, dass die nach wiederholten Blutentnahmen auftretende geringgradige Antikoagulationswirkung nicht einfach für Heparinwirkung gehalten werden kann.

4. Aus dem Verhalten der Prothrombinzeit und der Serumwirkung kann gefolgert werden, dass nach wiederholten Blutentnahmen weder der Prothrombinspiegel, noch die Ac-Globulinmenge wesentlich ansteigt.

5. Die Rekalzifikationszeit ergibt labile, schwer verwertbare Resultate. Nach wiederholten Blutentnahmen schwankt sie im Normalbereich.

6. Die wiederholten Blutentnahmen ziehen während der ersten Tage das Auftreten kleiner Mengen von labilem Fibrinogen nach sich.

---

## Véralvadási tényezők változása nyulak teljestest röntgen-besugárzása után

### II. Vizsgálatok 1700 r besugárzást szenvedett állatokon

Írta: Fiam Béla dr. és Resofszki Pál dr.

Közleményünk első részében részletesen ismertettük a postirradiations haemorrhagiás syndroma alatt jelentkező alvadászavarral foglalkozó irodalmat. Megállapítottuk, hogy a szerzők túlnyomó többsége különböző állatfajokon *vérzéseket, vérzési és alvadási idő* megnyúlást észlelt (1, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 62, 63, 80, 81, 82, 83, 88). Az előbbiekhöz hasonlóan azonosak az észlelések a *thrombocytaszám* csökkenéssel (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 61, 81, 84, 88, 89), valamint a thrombocytaműködésével kapcsolatos *retractio*s idő elnyúlással kapcsolatban is (38, 39, 54, 55, 60, 81).

A *fibrinogen* szint változatlan, maga a fibrinogen molekula erősen sugárrezisztens, erős sugárkítétel után a keringésben labilis fibrinogen jelenik meg (33, 46, 52, 58, 59).

A *prothrombin* viselkedésével kapcsolatban már nem egységesek az eredmények. A kutatók egy része a prothrombin időt változatlannak (33, 38),

más része elnyúltnak (38, 39, 60, 81) találta. A prothrombin felhasználás mértéke csökken (25, 32, 48, 50, 89). A prothrombin átalakulást gyorsító *Ac-globulinok* szintje változatlan (33, 48, 50).

A kutatók nagy része (*Cronkite, Jackson, Jacobs, Brecher, Tullis, Halpern, Dillard, LeRoy, Tessmer, Warren, Rosenthal, Werwilghen, Tocatins, Brinkhouse* stb.) az alvadászavar okát a masszív thrombocytopeniában látja, mely hypothromboplastinaemián át elnyúlt thrombinképzést, csökkent retractiot okoz, amelyeket lemezke transfusioval korrigálni lehet.

A vizsgálók másik csoportja (*Allen, Jacobson, Haley, Stender, Elbert* stb.) abból kiindulva, hogy az alvadászavar már előbb jelentkezik, mint azt a vérlemezke szám csökkenése indokolná, valamint, hogy az alvadás elnyúlását heparin-antagonistákkal (toluidinkék, protaminszulfát) normalizálni tudta, a vérzékenység okát heparinaemiában látja.

Mint az irodalmi rész részletes ismertetésének befejezéséként már mondtuk, kísérleti feladatul azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy ugyanazon állatfajon belül rendszeresen végigvizsgáljuk a különböző sugárdózisok hatására jelentkező alvadásváltozásokat. Az azonos állatfajjal az irodalomban nagy számmal szereplő species differenciák nyomán levont, sokszor általánosított, s ezért egymásnak ellentmondó következtetéseket óhajtottuk elkerülni, a különböző sugárdózis alkalmazásával pedig az alvadási kép elváltozásának mértéke és milyensége és az alkalmazott sugárdózis közötti összefüggéseket kívántuk megvizsgálni.

### *E r e d m é n y e k :*

A sugárzás adatait és az alkalmazott vizsgálati módszereket már közleményünk első részében ismertettük. Kísérleti állatul 10 drb 2800 gr átlagsúlyú, albino, nőtény nyulat használtunk fel. Az állatok 1700 r. utáni átlagos túlélése 7 nap volt, egy kivételével 14 napon belül összes állataink elpusztultak. Egy állat a sugárkárosodást túlélte. A halál oka 7 állatnál a vérvételt követő haemopericardium volt. Itt kell megjegyeznünk, hogy az első részben ismertett 13 állatunk közül csak 3 pusztult el haemopericardiumban.

Eredményeink összefoglalását az 1. sz. táblázat tünteti fel:

A továbbiakban nézzük meg részletesen az alkalmazott alvadási metódusok adta változásokat. Előjáróban ki kell emelnünk, hogy az általunk alkalmazott testek közül csak a prothrombin- és rekalcifikálási idő vizsgálata fordul elő nagyszámmal a nemzetközi irodalomban, a thrombinos alvasztási idő, valamint a toluidinkék idő változásával csak *Stender* és *Elbert* (41) és *Kovács* és munkatársai (52) foglalkoztak, a thrombineltűnés sebességének vizsgálatával sugárhatás kapcsán az irodalomban nem találkoztunk.

#### *a) Thrombin inaktiválás.*

A thrombineltűnés sebessége a sugárhatást követő napon már fokozódik, a 48-ik órára már úgy felgyorsul, hogy gyakorlatilag alvadás képtelenséget kapunk (1. sz. ábra) a „10 másodperces” alvasztási idejű thrombin-oldat sugárzott állat savójához való hozzáadása utáni első percben is a testplasmán.

Az inaktiválás sebessége a 4-ik napra csökkenni kezd, de még a 14-ik napon is magasan a kiindulási szint felett marad. Egy túlélő állaton nyert adat szerint ez az inaktiválás fokozódás a sugárzást követő 50-ik napon is jelentősen eltér a kiindulási értéktől.

1. sz. táblázat: 1700 r. teljestest besugárzást szenvedett nyulak alvadási tényezőinek változása

Vizsgálati napok	Thrombin inaktiválás $K_1/K_2$	Thrombin	Tol. kék	Prothrombin	Savóhatás	Rekalcifikálás	Fibr. B
Norm.	0.56/0.16	21	15	21	20	144	Ø
Sugárzás utáni							
1	0.76/0.22	24	17	25	26	208	++++
2	∞/0.23	28	10	30	34	287	+++
3	∞/0.25	29	6	37	65	300	++++
4	0.87/0.21	23	14	26	23	179	++++
6	0.75/0.31	20	13	29	22	180	+++
10	0.74/0.30	20	15	30	24	152	++
14	0.71/0.30	22	16	32	24	192	++

Toluidinkék rendszerben való jelenlétében végzett inaktiválás nem paralel az eredeti inaktiválási görbével (1. ábra), az alvadásképtelen (jól inaktíváló) savó reakciósebességét lelassítja. A kiindulási értékhez viszonyítva a toluidinkékes inaktiválás a 6-ik napon kezd megnyúlni és a 14-ik napon még mindig emelkedett. Emelkedett értéket találtunk a túlélő állatunk 50-ik napos vizsgálatakor is.

Az inaktiválás viselkedésében figyelemre méltónak tartjuk, hogy a kezdeti felgyorsulást toluidinkékkel normalizálni tudtuk, illetve, hogy a 6-ik naptól kezdődően a toluidinkékes meghatározás is emelkedett értékeket adott.

#### b) Thrombin- és toluidinkék idő.

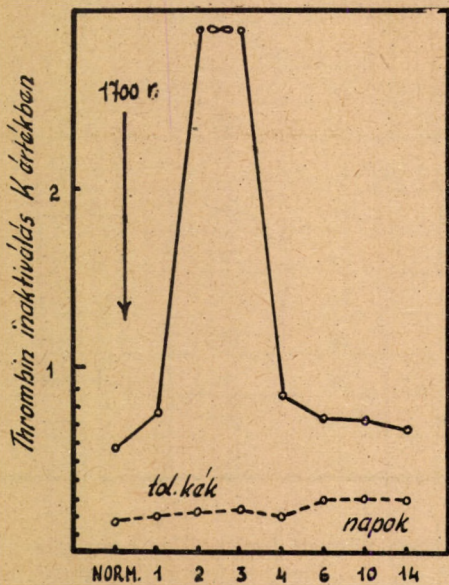
Besugárzott állat plasmájának thrombinos alvasztási ideje fokozatosan megnyúlik, maximumát a 3-ik napon éri el, majd a kiindulási szintre tér vissza és ezen marad a 14-ik napon is (2. ábra).

Míg a thrombinos alvasztás a 3-ik napon éri el megnyúlásának maximumát (ekkor kapjuk a legerősebb alvadásgátlást), a toluidinkék jelenlétében végzett thrombinos alvasztás ekkor jut el a mélypontra, a plasma a „25 másodperces” thrombin hozzáadására igen gyorsan (gyakran már a toluidinkék oldat hozzáadására egymagára is) megalvad. A toluidinkék idő a későbbiekben fokozatosan térnek vissza a kiindulási értékre. Túlélő állatunk 50-ik napos vizsgálatakor mind a thrombin-, mind a toluidinkék időt normálisnak találtuk.

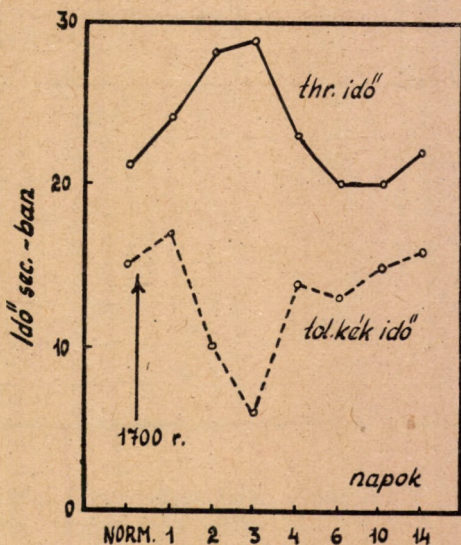
#### c) Prothrombin idő és savóhatás.

Az egyfázisú prothrombin idő, hasonlóan az előbbi testekhez, elnyúlásának maximumát a 3-ik napon éri el (3. ábra), majd csökkenni kezd, de a vizsgálat egész ideje alatt magasan a kiindulási szint felett mozog.

A sugárhatás a savó alvadásgyorsító (Ac-hatás) képességét megszünteti, az állat savója gátolja a thrombinképzést. E gátlás gyorsan megszűnik és ismét gyorsító hatást észlelünk. Egy 50 napos vizsgálatunk azt mutatta, hogy a prothrombin idő ekkor is elnyúltabb a normálnál, a savóhatás az eredeti értéket adja.



1. ábra.



2. ábra.

#### d) Recalcifikálási idő.

Kísérleti beszámolóink első részében, a normál állatokon végzett vizsgálatnál már megemlítettük, hogy a recalcifikálási idő nagyobb ingadozást mutat az egyéb alvadásvizsgálati módszereknél. Az ingadozások ellenére, a sugárhatást követően a recalcinálás ideje megnyúlt, tetőpontját a 3-ik napon éri el, majd a normál határokon belül ingadozik a vizsgálati idő alatt (4. ábra).

#### e) Labilis fibrinogen (fibrinogen—B).

A labilis fibrinogen már a sugárhatást követő első napon nagy mennyiségben jelenik meg a keringésben (4. ábra). A pozitivitas csúcspontját a 3—4-ik napon éri el, de a vizsgálat egész ideje alatt pozitív marad. Túlélő állatunk még az 50-ik napon is közepes (++) pozitivitást mutatott.

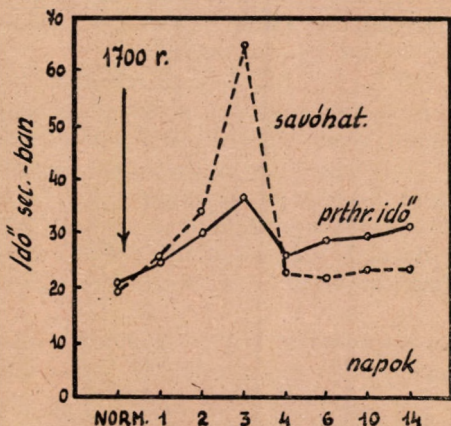
A fibrinogen—B megjelenését szemben az előbbi antikoaguláns hatásokkal, kompenzációs jelenségnek kell tartanunk.

#### Az eredmények megvitatása:

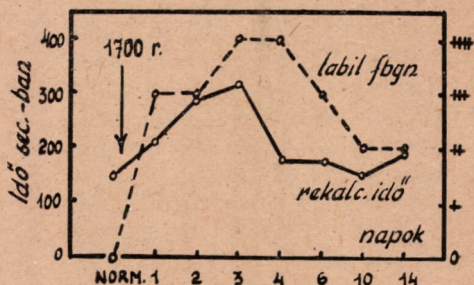
Ha kísérleteink eredményeit tekintjük, megállapíthatjuk, hogy azok egy része megegyezik az irodalomban már közölt adatokkal. Vonatkozik ez a megállapítás a recalcifikálási időre (38, 39, 41, 60), a prothrombin idő elnyúlására (25, 32, 48, 50, 39, 81, 89), a thrombin- és toluidinkék idő viselkedésére (41, 52), valamint a fibrinogen—B megjelenésére (52).



A megegyezések ellenére azt gondoljuk, hogy vizsgálataink bővebb felvilágosításokat adtak a nyulak postradiatis alvadászavarának okára. Ha az egyes alvadási testek adta eredményeket megnézzük, láthatjuk, hogy a besugárzást követő 24 órán belül az időértékek nyúlni kezdenek mind a thrombin inaktiválásban, mind a thrombin-, prothrombin-, rekalcifikálási időben, a savó akceleráló hatása megszűnik és gátlásba csap át. A megnyúlások csúcspontjukat a harmadik napon érik el. Mindezek azt mutatják, hogy mind a plasmában, mind a savóban antikoaguláns, antithrombin hatású anyag van jelen.



3. ábra.



4. ábra.

Az értékelés szempontjából külön kell választanunk az inaktiválás és thrombin idő, valamint a prothrombin idő, savóhatás és rekalcifikálás adta eredményeket. Az előbbieket megnyúlása kifejezett antithrombin hatására, az utóbbiaké a thrombinképzés zavarára mutat. A Cronkite által felvetett thrombocytopenia és hypothromboplastinaemia (48, 89), nem ad magyarázatot a prothrombin idő elnyúlására, tekintve, hogy thromboplastint (szöveti thromboplastin) adunk a rendszerhez, másrészt — bár mi magunk thrombocytaszám meghatározásokat nem végeztünk — az irodalmi adatok alapján a thrombocytaszám csökkenés az 5-ik napon kezd nyúlni jelentőssé válni (38), tehát a thrombocytá aktivitáscsökkenés (89) okozta hypothromboplastinaemia e korai elnyúlásban még nem játszhat szerepet. Irodalmilag közölt adat, hogy az Ac-globulin szint sugárhatást követően nem változik lényegesen (33, 48, 50), így a savóhatás általunk észlelt változása nem lehet már mértékénél fogva sem Ac-globulin szint csökkenés, hanem kifejezett antithrombin hatás.

Kísérletünk második csoportjának, a thrombin idő elnyúlásának, valamint a thrombineltűnés felgyorsulásának kapcsán már mondtuk, hogy ez kifejezett antithrombin hatására mutat. Ha az alkalmazott metódusok támadáspontjait nézzük, egy olyan antikoaguláns anyag ismert, mely az alvadás folyamatában, úgyszólván minden fázisban gátló tényezőként szerepel, a heparin.

Gerendás, Horn és munkatársaik (93, 94, 91, 99, 100, 101, 102) kimutatták, hogy a thrombin lebontást a heparin végzi, s a lebontás sebességét heparin antagonistákkal (toluidinkék, protaminszulfát) csökkenteni lehet (93, 94, 100, 104, 105, 106). Jaques szerint (5) az inaktiválás sebességének mérése a legérzékenyebb heparinkimutatási reakció.

Ha a fenti szempontok alapján nézzük a sugárhatást követő első négy napon belüli eredményeinket, a végtelenre felgyorsult inaktiválás, a megnyúlt

thrombin-, prothrombin idő, a gátlást mutató savóhatás kifejezetten heparinaemia mellett szól. Megerősíti ezt a következtetést az is, hogy az elnyúlások toluidinkékkel jól kompenzálhatók (inaktiválás, thrombin idő), ezt igazolják *Stender és Elbert* (41) és *Kovács* (52) toluidinkékes thrombinos alvasztási kísérletei is.

Kísérleteink azt igazolják, hogy a masszív sugárhatást követő első napokban az alvadászavar oka — nyúlon — az *Allen* által felvetett heparinaemia.

A *Rosenthal* és *Benedek* (38, 60) által felvetett cáfolatra — a toluidinkék rekalcifikálási időn mutatkozó heparinsynergista hatásáról kontroll és sugárkárosított állatokon — egy későbbi közleményben fogunk reflektálni.

A vizsgálati idő második részében (a 6-ik napon túl) jelentkező magasabb inaktiválás, prothrombin idő, valamint ezek toluidinkék rezisztenciájának növekedése azt mutatja, hogy a heparinaemia nem végig domináns tényezője a sugárhatás utáni alvadás zavarnak. Itt feltételezhetően a thrombocytopenia indukálta hypothromboplastinaemia játssza — egyéb antikoagulans hatás mellett — a főszerepet. Ezt támasztja alá *Cronkite, Jakobs* és *Schort* (89) kutyákon végzett megfigyelése a késői normál szám melletti thrombocytá aktivitáscsökkenésről, melyet egy nem heparin eredetű antikoagulans jelenlétének tulajdonítanak.

Az elnyúló heparinaemia mellett szól a sugárhatást követő mastocytá szét- és (71, 72, 73, 74) és degeneráció hosszabb időn keresztüli (33 napon túl) elnyúlása (85).

Itt kell megjegyeznünk, hogy vizsgálatainkkal elsősorban az első fázis képét igyekeztünk rögzíteni. Ez alatt az idő alatt az ismételt vérvétel (kontroll kísérletek) nem okozott jelentős eltérést egyik metódusban sem, a korai változásokat tehát tisztán az alkalmazott rtg-sugárzás következményeinek kell tekintenünk.

A második fázisban (6 napon túl) jelentkező kép mind a kontroll mind a sugárzott csoportnál toluidinkékkel kisebb mértékben csökkenthető reakciós idő elnyúlásokat eredményez. Itt azonban az értékeket a kontroll esetében csak két állat eredményei adják, s így ezek nem tekinthetők véglegesnek. Az 1700 r. sugárzást szenvedett nyulak értékei 4 állat vizsgálatából tevődnek össze, így az eredmények sokkal megbízhatóbbak.

#### Összefoglalás:

Nyulak 1700 r. teljestest rtg-besugárzása utáni alvadási viszonyokat vizsgálva megállapítottuk, hogy a kitételt követő négy napon belül (maximális értékek a harmadik napon):

1. Fokozódik a thrombineltűnés sebessége, nyúlik a thrombinos alvasztási idő, prothrombin és rekalcifikálási idő, a savó alvadásgyorsító hatása kifejezett gátlásba megy át.

2. Tekintve, hogy az alkalmazott vizsgálati módszerek a véralvadás különböző fázisaira adnak felvilágosítást, valamint az elnyúlások koraiságát, nagyságát, azt, hogy toluidinkékkel az értékek jól redukálhatók, feltételezésünk szerint a korai alvadászavar oka heparinaemia.

3. A hatodik napon túli fokozott thrombineltűnés, megnyúltabb prothrombinidő és csökkent toluidinkék hatás arra mutat, hogy a heparin nem tölt be végig centrális szerepet a postradiációs vérzékenység pathomechanizmusában.

4. A labilis fibrinogen megjelenését kompenzáló mechanizmusnak fogjuk fel.

IRODALOM:

1. Fernau—Schramek—Zarzycky: Wien-Klin. Wschft. 26:94, 1913. — 2. Morawitz: *Ergebn. Physiol.* 4:307, 1905. — 3. Seegers—Albritton: *Standard values in blood.* Philadelphia, 1951. — 4. Marbet—Winterstein: *Experientia.* 10:273, 1954. — 5. Jaques: *Am. Rev. Phys.* 16:175, 1954. — 6. Mihályi: *Acta Chem. Scand.* 4:334, 344, 351, 1950. — 7. Bailey: *Nature* 167:233, 1951. — 8. Loránd—Midlebrook: *Biochem. J.* 52:196, 1952. — 9. Bettelheim—Bailey: *Biochem-Biophys. Acta.* 9:578, 1952. — 10. Lóránd: *Biochem. J.* 52:200, 1952. — 11. Loránd: *Biochem-Biophys. Acta.* 9:581, 1952. — 12. Laki: *Science*, 114:435, 1951. — 13. Laki: *Phys. Rev.* 34:730, 1954. — 14. Loránd: *Phys. Rev.* 34:742, 1954. — 15. Lóránd: *Nature*, 166:694, 1950. — 16. Lacassagne—Latter—Lavedan: *J. Radiol. et d'Electrol.* 9:1, 1925. — 17. Kolta—Förster: *Strahlenther.* 21: 644, 1926. — 18. Shouse—Warren—Whipple: *J. Exper. Med.* 53:421, 1931. — 19. Le Roy: *Arch. Int. Med.* 86:691, 1950. — 20. Larkins: *Am. J. Roentgen.* 55:525, 1946. — 21. Warren: *Canc. Res.* 6:449, 1946. — 22. Warren: *Radiology*, 39:194, 1942. — 23. Beck—Meissner: *Am. J. Clin. Path.* 16:586, 1946. — 24. Cronkite: *JAMA.* 139:366, 1949. — 25. Cronkite: *U. S. Naval. Med. Bull.* 49:199, 1949. (cit. *Atomic Medicin.*, 138. o.). — 26. Cronkite: *Blood*, 5:32, 1950. — 27. Cronkite—Tullis—Tessmer: *Project N. M.* 007/039, 21. (cit. *Atomic Med.*). — 28. Cronkite—Brecher—Chapman: *Milit. Surg.* 190:296, 1951. — 29. Cronkite—Halpern—Jackson—Le Roy—Lundie: *Proc. Int. Soc. Hem.* 1951. (cit. *Atomic Med.*). — 30. Cronkite—Halpern—Jackson—Le Roy: *J. Lab. Clin. Med.* 23:26, 1950. — 31. Cronkite—Jacobs—Brecher—Dillard: *Am. J. Roentg.* 67:796, 1952. — 32. Cronkite—Brecher: 5-th Conf. Blood Clotting and allied subjects, 1952. — 33. Jackson—Cronkite—Le Roy—Halpern: *J. Lab. Clin. Med.* 39:449, 1952. — 34. Tullis—Warren: *JAMA.* 134:1155, 1947. — 35. Nixon: cit. *Atomic Med.* p. 138. — 36. Allen—Sanderson—Milham—Kirschon—Jacobson: *J. Exp. Med.* 87:71, 1948. — 37. Allen: *JAMA.* 145:704, 1951. — 38. Rosenthal—Benedek: *Am. J. Phys.* 161:505, 1950. — 39. Verwilghen—Peremans: *U. S. A. F. Med. J.* 6:645, 1955. — 40. Verwilghen: *Verh. Kon. Akad. Geneesk. Belg.* 16:397, 1954. (cit. *E. M. XIV.* 10/4:150, (712) 1956.). — 41. Stender—Elbert: *Strahlenther.* 90:625, 1953. — 42. Jegorov—Bocskarijev: *A vérképzés és ionizáló sugárzás.* Medgiz. Moszkva, 1954. 131—133. o. — 43. Holden—Cole—Portman—Stoorasli: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70:553, 1949. — 44. Trum—Rust: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82:347, 1953. — 45. Trum—Haley—Bassin—Heghin—Rust: *Am. J. Phys.* 169:208, 1952. — 47. Penick—Cronkite—Goodurin—Brinkhous: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 78:732, 1951. — 48. Cronkite—Behrens: *Atomic. Medicine*, Williams—Wilkins Co. 1953, 137—141 o. — 49. Tocatins: 5-th Conf. Blood Clotting and allied subjects, 1952. — 50. Jacobs—Cronkite—White: *Am. J. Phys.* 170:390, 1952. — 51. Copley: *JAMA.* 137:145, 1948. — 52. Geszti—Kovács—Noll: *Honvéddorvos*, 4:95, 1952. — 53. Kovács—Geszti—Előd: *Honvéddorvos*, 4:859, 1952. — 54. Sawitzky—Sherry: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85:587, 1954. — 55. Sawitzky: *Blood*, 16:52, 1955. — 56. Allen: 5-th Conf. Blood Clotting and allied subjects. — 57. Verstraete: *Ann. Belg. de Med. Milit.* 107:67, 1954. — 58. Sheraga: *Arch. Bioch. Biophys.* 36:336, 1952. — 59. Koenig: *Arch. Bioch. Biophys.* 38:105, 1952. — 60. Rosenthal: *Blood*, 10:510, 1955. — 61. Wagner: *Strahlenther.* 91:115, 1953. — 62. Beck—Meissner: *Am. J. Clin. Path.* 16:586, 1946. — 63. Hempelmann—Lisco—Hoffmann: *Am. Int. Med.* 236:279, 1952. — 64. Gray—Tewan—Jensen: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 80:604, 1952. — 65. Storell—Coon: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 74:202, 1950. — 66. Allen—Jacobson: *Science*, 105: 383, 1947. — 67. Jacobson—Marks—Gaston—Allen—Block: *J. Lab. Clin. Med.* 33: 1566, 1948. — 68. Allen és társai: *J. Lab. Clin. Med.* 34:473, 1949. — 69. Haley: *Science*, 111:88, 1950. — 70. Monkhouse—Fidlar—Earlow: *Am. J. Phys.* 169:782, 1952. — 71. Sylven: *Acta Radiol. (Sc.)* 31:206, 1949. — 72. Campani: *Boll. Soc. med-clin. Modena*, 48:3, 1948. (cit. Allen, 37.). — 73. Kelsall—Crabb: *Science*, 115:523, 1952. — 74. Smith—Lewis: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82:208, 1953. — 75. Cohn: *Blood*, 7:225, 1952. — 76. Conley—Hartmann—Morse: *Bull. J. Hopkins Hosp.* 84:255, 1949. — 77. Le Roy—Halpern—Dickart: *Lab. Clin. Med.* 35:446, 1950. — 78. Patt: *Am. Rev. of Phys.* 16: 51, 1954. — 79. Ferguson—Andrews—Brucer: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 80:541, 1952. — 80. Yajima: *J. orient. Med.* 26:76, 1937. (cit. Jegorov, 42.). — 81. Kauffmann—Peirce: *Am. J. Roentg.* 55:464, 1946. — 82. Frenkel—Barinstein: *Novaja Chirurgija*, 4:406, 1947. (cit. Jegorov). — 83. Vladosz—Bondarenko: *Szovremenije Problemi Gematologii*, 7—8:209, 1934 (cit. Jegorov). — 84. Rust—Trum—Heglin—McCullok—Haley: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85/2:258, 1954. — 85. Smith—Lewis: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85:306, 1954. — 86. Schoch—Glick: *J. Invert. Dermatol.* 20:119, 1953. (cit. Smith, 85.). — 87. Copley—Stefko: *Am. J. Phys.* 179:295, 1954. — 88. Davies—Davies—Lee—Alpen: *Am. of Surg.* 142:66, 1955. — 89. Cronkite—Jacobs—Shork: *Rad.*

Res. 7:439, 1955. — 90. Gerendás: Vértransfúziós közlemények, 1956. OVSZ kiadás (kézirat), 42. o., vagy Honvédorvosi Közlemények, 2:35, 1950. — 91. Fiam—Makó: Kísérletes Orvostudomány, 2:1950. — 92. Horn—Kovács—Altmann: Orvosi Hetilap, 92:1951. — 93. Gerendás: Orvosi Hetilap, 90:98, 1949. — 94. Gerendás—Csefkó—Udvardy: Orvosi Hetilap, 4:1949. — 95. Lyons: Australian J. Exp. Biol. 23:131, 1945. — 96. Lyons: Nature, 155:633, 1945. — 97. Quick: Blood clotting and allied Problems, 1-th Conf. J. Mary Found. Publ. 170. o. 1948. — 98. Hetényi—Varga: Kísérl. Orvostudomány, 6:259, 1954. — 99. Gerendás: Nature, 157:837, 1946. — 100. Gerendás—Varró: Kísérletes Orvostudomány, 2:401, 1950. — 101. Gerendás—Roheim—Varró—Csefkó: Kísérletes Orvostudomány, 3:1, 1951. — 102. Fiam—Makó: Előadás a MET 1949. évi vándorgyűlésén. — 103. Jorpes: Heparin. Oxford. Univ. Press. 1949. — 104. Gerendás—Csefkó—Udvardy: Nature, 162:257, 1948. — 105. Horn—Gerendás—Borsody: Hung. Acta. Phys. 1948. — 106. Gerendás—Pálos—Csefkó: Ann. Just. Biol. Tihany fasc. 1. 1949—50. — 107. Schultz: Das Fibrinogen. 1953. kiad. — 108. Schmidt: Das Blutgerinnung. 1951. kiad.

## Fehérje védőhatás akut sugárbetegségben

### I. közlemény

#### Kísérletek egereken casein etetéssel

Írta: Resofszki Pál dr. t. orvosalezredes.

Az egész testet ért egyszери lethális, illetve főképpen a sublethális sugárdózis okozta „akut sugárbetegség“ terápiájára a legkülönbözőbb irányú vizsgálatok folytak és folynak ma is. Emberen gyakorlati terápiás tapasztalat igen kevés. A klinikum ezen a téren a két Japánra dobott atombomba sérültjeinek kezelésénél, a Los Alamos-i baleset során szerzett terápiás tapasztalatokra támaszkodhat. Ezenkívül újabb eseteket, számszerint kettőt, a szovjet beszámolóban ismertettek a genfi atomenergia konferencián. A profilaxis tekintetében a klinikus gyakorlat még kevesebb konkrétummal rendelkezik, érteve alatta a pharmacológiai-biológiai védelem kérdését.

Ezzel magyarázható, hogy a legkülönbözőbb terápiás előírások találhatók számos szerzőnél. Sőt, azokban az esetekben, amikor valamelyik szerző az akut sugárbetegség terápiáját megkísérli összefoglalni, legtöbbször állásfoglalás nélkül egymás mellé állítva közli mindazokat a terápiás eljárásokat, amelyek az erre vonatkozó irodalomban azideig felmerültek (*Cronkite*).

A terápiás előírásoknak már sokasága is bizonyít egy sajnálatos tény, ami azoknak részletes elemzésekor még szembetűnőbbé válik, nevezetesen azt, hogy ezek közül egyik sem nevezhető az akut sugárbetegség kauzális terápiájának. A kezeléseik irányelvei nagyjából a következők:

1. Teljesen tüneti kezelés, mint a szigorú ágynyugalom, sedatívumok stb.
2. Szubsztitúciós kezelés, a betegségben laedált egyes szervi funkciók pótlására. Ilyenek: mellékvesekéreg készítmények, DOCA, májkivonatok stb.
3. Egyes szindrómák kezelése, mint pl. a dehidráció ellen alkalmazott infúziók, plazmatranszfúziók, az anaemia ellen adott teljesvér, vagy vörösvérsejt

transzfúziók, a shock elleni kezelés, a másodlagos infekciók ellen alkalmazott széleskörű antibiotikum terápia, a haemorrhagiás syndroma ellen alkalmazott thrombocytá transzfúzió és vitamintherápiák stb.

Ilyen körülmények között természetesen fokozott figyelmet érdemelnek az irodalomban bőségesen található állatkísérleti adatok, még ha azok közvetlenül nem is értékelhetők az emberi terápiára. Természetesen itt is megtalálható a már említett szubsztitúciós és syndroma kezelésekre irányuló kísérletek (lép és mellékvese transzplantáció, lép és máj ólom pajzsos védelme, kísérletek hypophysectomizált és adrenektomizált állatokon, kísérletek különböző hormonkészítményekkel stb.). Ezek mellett azonban egész sor olyan kísérleti anyag is akad, amely a sugárbetegség kauzális terápiájának megközelítését célozza.

Kísérletsorozatunk célja az, hogy ezeken az irodalmi adatokon elindulva olyan experimentális munkát végezzünk, amely egyes emberi terápiában is felhasználható eljárások hatását vizsgálja és azok mechanizmusát igyekszik felderíteni, ezáltal is egy lépést téve a sugárbetegség oki kezelésének megvalósítása felé.

### 1. Irodalmi áttekintés és munkahypothézis

Az irodalomban talán egyik legbőségebben vizsgált tényező, melynek védőhatása ma már szinte kétségtelennek mondható, a sulfhydrylgyök, illetve a SH-gyököt tartalmazó anyagok egész sora (*Michaelson, Chapman és Cronkite*). Míg azonban az irodalom szinte egységesen elfogadja ezeknek az anyagoknak hatásos voltát, hatásmechanizmusukat illetően eltérőek a vélemények. Kétségtelen, hogy a hatásosnak talált anyagok, vagy azok molekulájának egyes részei alkatrészét képezik a szervezetben fontos szerepet játszó néhány enzimrendszernek. Az is bizonyított, hogy ezek az enzimrendszerek a sugársérülés következtében súlyosan laedálódnak. Ezért a szerzők egy része a SH-tartalmú anyagok védőhatását az említett enzimrendszerek védelmének, illetve a laedált alkatrészek pótlásának tulajdonítja (*Patt*).

Emellett azonban a hatásosnak észlelt SH-tartalmú anyagok a sugársérülés következményeiben még közvetlenebb, az alapvető funkciózavarokat létrehozó tényezőt befolyásoló szerepet is játszhatnak. Ismeretes, hogy a sejteket érintő laesió létrehozásában az indirekt sugárhatásra keletkező aktív oxidatív gyökök felszabadulása játsza a főszerepet. A szerzők egy része szerint a SH-gyök szerepe az oxidatív anyagok megkötésében állana és így a sugárbetegség okát direkt módon befolyásolná (*Schreier*).

Meg kell jegyezni, hogy az SH-gyököt tartalmazó vegyületek nem mind bizonyultak hatásosaknak, viszont egyes anorganikus ként tartalmazó vegyületek védőhatása bizonyított. Mivel a hatásosnak bizonyult anyagok a kéntartalom kívül egyéb molekuláris felépítésbeli hasonlóságot is mutatnak, egyes szerzők úgy vélik, hogy a hatás a kénnek bizonyos molekuláris konstitúciókba való beépüléséhez van kötve (*Weiszberger és munkatársai*).

A SH-tartalmú anyagok közül legelőször a glutation hatását észlelték (*Smith és munkatársai, Chapman és munkatársai, Cole és Ellis, Daniel és Park*). A glutation hatása igen jó, hibája azonban, hogy a hatásos adagokban meglehetősen toxikus. Hasonlóan jó hatásúnak bizonyultak, de sokkal kevésbé toxikusak a methionin és a cystin. (*Parroy és Bucher*).

A fenti anyagoknál intenzívebb hatású védőanyagnak bizonyult a cystein. (*Storaasli és munkatársai, Baumer és munkatársai, Grajevszki és Ocsinszkaja, Forsberg, Caffaratti*.) Ebben az esetben nemcsak a mortalitás igen nagy mértékű csökkenését észlelték, hanem a sugárbetegség tünetei is gyérültek,

sőt esetleg az állatok nagy részénél el is maradtak. (Smith és munkatársai, Lohmüller és Kirchberg.)

Számos szerző írta le a cysteamin, illetőleg beta-mercaptoethylamin hatáosságát. (Straube és Patt, Gross és munkatársai, Rugh és Clugston, Höhne és munkatársai.)

A cysteaminnal elért eredmények túlszárnyalják a többi SH-anyagokét hatékonyságukban. Bacq és munkatársai sorozatos vizsgálataikban arra az eredményre jutnak, hogy a cysteamin minden más ezideig ismert védőanyag-nál hatásosabb. Ezt utánvizsgálatokban Langendorff és munkatársai is megerősítik.

Egészen új szempontokból világítják meg az eddig említett anyagok hatásmechanizmusát, de a protektív hatás általános problémáját is, Bacq legújabb vizsgálatai. Mint láttuk, a hatásos SH vegyületek egy része az aminosavak sorába tartozott Bacq az aminosavak és az egyes aminosavaknak megfelelő aminok hatását párhuzamosan vizsgálta, miközben arra az eredményre jutott, hogy az aminok hatáosságát minden esetben többszörösen felülmúlja az aminosavakét. Minthogy ilyen módon az aminogyök látszott a hatásos tényezőnek, vizsgálatait kiterjesztete egész sor más kémiai felépítésű szerves és szervetlen aminra is. A vizsgált anyagoknak közel fele kisebb-nagyobb mértékben hatásos protektív szernek bizonyult. Legkifejezettebb hatású változatlanul a cysteamin, csak kevéssel maradnak el azonban mögötte a tryptamin és származékai, az oxytyreamin, a noradrenalin és a histamin. Ezeknek az eredményeknek egy részét utánvizsgálatokban Langendorff és Koch is megerősítették.

Meg kell jegyeznünk hogy Bacq az aminok, illetőleg az aminogyök szerepének hangsúlyozása mellett a SH-gyök hatáosságát egyáltalán nem vonja kétségbe. Ami azonban a terápiás alkalmazás szempontjából számunkra igen fontos, az összes idézett szerzőnek az az egyöntetű tapasztalata, hogy valamennyi vizsgált anyag kizárólag a besugárzás előtt néhány perccel, de legfeljebb 1 órán belül adva hatásos. Ez természetesen jelentős korlátokat jelentene akut sugársérülés esetén való alkalmazásukban. Egyedül Maisin alkalmazott vizsgálataiban némi sikerrel cysteamint rendszeresen besugárzott daganatos betegeknél a röntgen-betegség tüneteinek megszüntetésében, már annak kifejlődése után.

Az aminogyök hatásos volta azonban átvezet egy másik, eddig még alig vizsgált területre, a fehérje terápia problémájára. A fehérjékkel való therapiázás a sugárbetegség oki kezelésének új lehetőségeit nyithatná meg. Ezt azon az alapon is jogosan tételezhetjük fel, mivel a szervezet fehérjéinek károsodása a sugársérülés következtében ma már bizonyítottan tekinthető.

A fehérjék elváltozására vonatkozó legrégibb észlelés szerint (Herzfeld és Schintz nagyobb dózisú rgt-sugárzás behatása után emberi vérben az összfehérje mennyisége csökken, az A/G quotiens emelkedik. Más szerzők ezt az eredményt emberen és állatkísérletben egyaránt megerősítették (Wichels és Behrens, Ord és Stocken). Az elektroforetikus szérumfehérje frakció bevezetésével az elváltozás finomabb mechanizmusa is tisztázódott. A teljes testre adott lethális dózisú rgt-sugárzás után az albumin és a gamma-globulin mennyisége abszolút értékben is csökkent, a többi globulinok előbb csak relative, később abszolút mennyiségben is szaporulatot mutatnak. Ez olyan mértékű, hogy a halál beállta előtt összfehérje szaporulat észlelhető, ami csak kisebb mértékben származik a dehidrációból, nagyobb részben a globulinszaporulat következménye. (Muntz és munkatársai.)

Az elektroforetikus frakcióvizsgálatok érdekes bepillantást engednek az előzőekben felsorolt SH, illetve aminogyököket tartalmazó anyagok hatásmechanizmusába is. Cysteamin kezelés hatására az albumin és gamma-globulin csökkenése nem kifejezett a sugársérült állatokon, a globulinok emelkedése észlelhető ugyan, de a kontrollhoz képest laposabb. Ebből a szempontból a cystein adagolása még kifejezettebb hatást mutatott (Höhme és munkatársai). Ez természetesen méginkább alátámasztani látszik azt a feltevésünket, hogy a hatásosnak talált védőanyagok egy része a fehérje anyagcsere-zavarokkal direkt összefüggésben lehet.

A fehérje felszívódása a gyomor-béltraktusból nem mutat lényeges változást a besugárzást követően (Bennet és munkatársai). A fehérjék lebomlása azonban a szervezetben fokozódik, ami az aminonitrogénürítés sugárbehatás utáni növekedésében nyilvánul meg (Gross és Mandel, Gustavson és Koletzky, Jehotte). Emberen is észlelhető volt a fehérjék leépülése: a los alamosi baleset sérültjeinél Hempelmann a vizeletben fokozott aminosavürítést talált.

Sokáig vitatták, hogy az aminonitrogén ürítésének fokozódása valóban a fehérje molekulák hasításából származik-e. Ma azonban már bizonyító erejűeknek látszanak azok a vizsgálatok, amelyek a fehérjedestruktúrákat C<sup>14</sup>-el jelzett aminosavak beépítése segítségével nyomon követik. (Schreier, Gaffney és munkatársai, Pavlovskaja és munkatársai, Alexandrov.)

Minthogy a fehérjedestruktúrák ilyen módon bizonyítottak vehető, valóban indokoltnak látszott a fehérje, illetve aminosav terápiának, mint a sugárbetegség alapvető pathofiziológiai funkciózavarával összefüggő oki kezelésnek megkísérlése, feltéve, ha a sugársérült szervezetnek a bevitt fehérjét felhasználó képessége megmaradt. Erre vonatkozóan azonban biztató kilátásokat nyújt több szerző kísérleti tapasztalata, akik szerint a fehérjeszételéssel egyidőben a fehérje resynthesis nem csökken, sőt a jelzett aminosavak segítségével fokozott beépülést sikerült észlelni. (Pavlovskaja és munkatársai, Altmann és munkatársai, Alexandrov.)

Mindezek után áttekintve a fehérje protektív és terápiás hatásával foglalkozó irodalmat, az eredmény igen gyérnek mutatkozik. A fehérjék protektív hatásával foglalkozó kevés szerző is csak arra a megállapításra jutott el, hogy a besugárzás előtti fehérjeszegény diéta a sugárérzékenységet növeli. (Jennings, Smith és munkatársai, Cornatzer és munkatársai.) A sugársérülés utáni időben fehérjedús diétát csak a sugárbetegség későbbi szakaszában ajánlanak, de úgy látszik az irodalomból, hogy ezt sem kísérleti alapon (Cronkite, Objegyinszkij). A fehérjegazdag diétának állatkísérletben Cornatzer és munkatársai, hátrányos hatását észlelték a sugárbetegség lefolyására. Orbeli viszont hivatkozik Mojszejev még nem közölt kísérleteire, amelyekben tengerimalacok sugárbetegségének javulását észlelte túródiéta hatására, amit a methionin hatásával magyarázott.

Áttekintve az irodalmi adatokat, kialakult az akut sugárbetegség oki terápiás kísérleteinek bizonyos célszerű körvonala. Ezek szerint protektív hatás elérésére SH és aminogyökökben gazdag anyagok alkalmazásával érdemes foglalkozni. Ebben az esetben a probléma csupán arra szorítkoznék, lehetséges-e rendszeres előkezeléssel ugyanolyan kielégítő hatást elérni, amilyent az idézett szerzők a sugárzás előtti közvetlen beadással értek el.

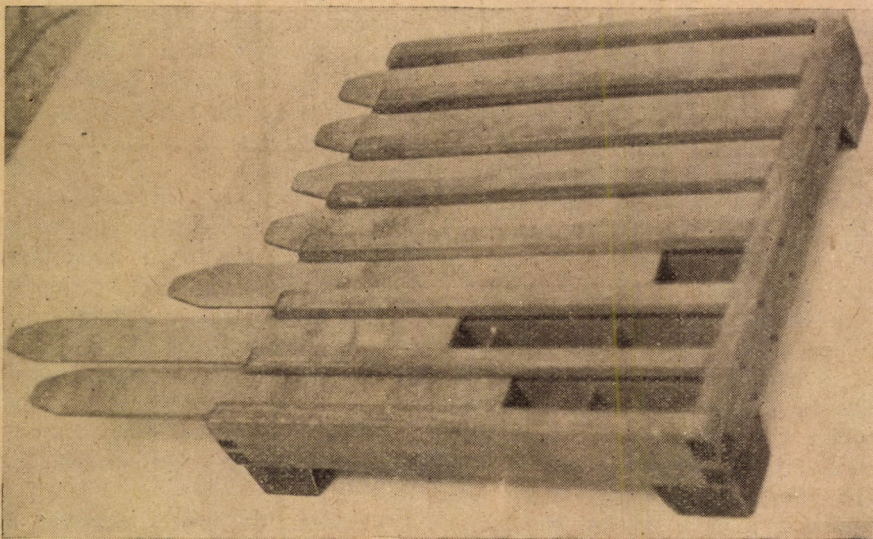
Másrészt, tekintettel arra, hogy a sugársérülés következtében a fehérjedestruktúrák nagyméretű, ugyanakkor a fehérje resynthesis is fokozódik, feltétlenül érdemesnek látszik megkísérelni a fehérjék protektív és főként terápiás alkalmazását is.

Ilyen elgondolás alapján esett a választás az első kísérletsorozat céljára a casein protektív és therápiás alkalmazásának vizsgálatára. A casein jól felszívódó, nagy fokban kihasználható komplett fehérje lévén, ideális típusnak ígérkezett a fehérjetherápia kísérleteihez. Különös előnye, hogy olcsó, bőségesen előállítható esetleges széleskörű alkalmazás esetére. Végül bőséges methionin, cystin és cysteintartalmánál fogva a SH-gyökökben bővelkedő fehérjék közé tartozik.

A caseinnak tehát a kísérleti állatok étrendjébe való beállításával a protektív és therápiás hatást egyaránt érdemes vizsgálni. Ezért az *első kísérletsorozatban a besugárzás előtt, illetve után adott különböző mennyiségű caseint tartalmazó diéták hatását kívánjuk vizsgálni az akut sugárbetegség lefolyására.*

## 2. Methodika.

A kísérletben felhasznált állatok hibrid albino egértörzsből származnak. A kísérletek végig azonos tenyésztésből származó állatokon történtek. 16—22 gr. súlyú (átlag 18 gr. súlyú) egereket használtunk. A hím és nőstény állatok aránya minden egyes csoporton belül azonos, az arány hím/nőstény — 6/4. A besugárzás egy erre a célra szerkesztett, vékony falemezből készült kalodában (1. ábra) történt, dorzo-ventrális irányban.



1. ábra. A besugárzáshoz használt egérkaloda.

A besugárzást „Stabilivolt” mélytherápiás röntgenkészülékkel végeztük a következő adatokkal: feszültség 180 kV, áramerősség 15mA, szűrő 0.5 mm Cu, fókusztávolság 50 cm, levegődózis 45 r/min. Praktikusan homogén mező 30x30 cm, tubus nélkül. Az adatok ellenőrzése a kísérlet előtt és a kísérlet folyamán egy izben Siemens röntgendózismérővel történt.

Tekintettel az ismeretlen érzékenyséű hibrid egértörzsrre, a kísérletek előtt a törzs sugárérzékenységét vizsgáltuk. Ebből a célból az állatok egyes csoportjait 700, 600, 500, 400 és 300 r dózissal sugároztuk be (1. tábl.). A hasz-



nált törzs esetében 500 r 14 napon belül biztosan lethalis dózissal bizonyult, míg 300 r 30 nap alatt 70—90 százalékban, átlag 87 százalékban lethalis. A használt törzs sugárérzékenysége tehát az irodalomban általában közölt adatok szerint a szokásosnál valamivel nagyobb. Ez az érzékenység azonban a különböző időszakokban végzett besugárzások alatt meglehetősen állandónak bizonyult, így a törzs a kísérletekhez jól értékelhetően használható fel.

1. táblázat.

Az egértörzs sugárérzékenységének vizsgálata.

Sugárdózis r	Állatok száma	Túlélő %	Maximális túlélési idő (nap)
700	25	0	7
600	24	0	11
500	25	0	11
400	21	0	9
300	27	30	30 napon túl
300	30	14	30 napon túl
300	26	4	30 napon túl
300	25	30	30 napon túl
A 300 r összesítése	108	13	30 napon túl

A kísérleti csoportokat 20—30 állatot tartalmazó részekre osztva ketrecekbe tettük. A ketrecekbe a takarmányt feleslegben tettük, abból az állatok tettségük szerint fogyasztottak. Az alaptakarmány teljes darált zab (korpájával együtt) és az idegynek megfelelő zöld takarmány. Ennek a takarmánynak összes fehérjetartalma körülbelül 10 százalék.

A kísérleti takarmányokban a darált zab 50, illetve 10 százalékát helyettesítettük nyers caseinnal. Ennek a takarmánynak összes fehérjetartalma 50—60, illetve 19—20 százalék.

A caseintartalmú takarmány adását a besugárzás előtt 7 nappal kezdtük és a takarmány a besugárzás megkezdéséig maradt az állatok előtt. A besugárzás utáni caseinkezelés esetében a takarmányt a besugárzás után 1 órán belül kezdtük adni és 21 napon át adagoltuk. Az állatok naponta egyízben kapták ketrecükbe a 24 órás takarmánymennyiséget.

Vizsgáltuk az állatok naponta való elhullását.

### 3. Kísérletek.

#### a) Kísérletek 50 százalék caseint tartalmazó takarmánnyal.

A kísérletek első csoportjaiban a takarmány 50 százalék caseint és 50 százalék teljes zabdarát tartalmaz, mellé a szokásos zöldsztakarmányt kapják az állatok. 90 állaton vizsgáltuk a takarmány hatását 500 r sugárdózis (DL 100/14) mellett. (2. táblázat.)

500 r dózis hatása 50% casein takarmány mellett

Állatok száma	Kezelés	Max. túlélés ideje (nap)	Elhullottak átl. túlélési ideje (nap)	Túlélők száma
6	Kezeletlen kontroll (csak besugárzás)	12	7,1	0
22	Casein besug. után	30 napon túl	10,5	3
18	Casein besug. előtt	12	7,1	0
24	Casein besug. előtt és után	7	4,2	0

Lethalis dózisu besugárzás esetén tehát azt találjuk, hogy a besugárzás előtt adott 50 százalék casein sem a túlélés idejét, sem a túlélők számát nem befolyásolja. Ezzel ellentétben a besugárzás után adott caseines étrend a túlélés idejét megnöveli, a 14 napon belül lethalis dózist az állatok kis része 30 nappal túléli.

Az a csoport, amely besugárzás előtt és után is kapta a caseint, a kontrollnál kifejezetten kedvezőtlenebb képet mutat, a túlélés ideje csaknem felére rövidül.

Mivel a DL 100/14 dózis a beavatkozás hatásosságának megítélése szempontjából nem nagyon előnyös, az értékelés meglehetősen nehéz olyan esetekben, ahol pozitív és negatív irányú eltérések egyaránt szóba jöhetnek, a következő kísérletekben a felhasznált egértörzsre szublethalis 300 r dózis mellett vizsgáltuk ugyanezen takarmány hatását 81 állaton. (3. táblázat.)

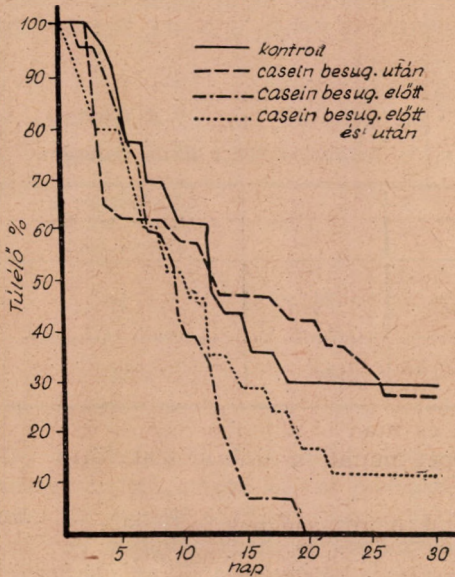
300 r dózis hatása 50% casein takarmány mellett.

Állatok száma	Kezelés	Túlélő %	Elhullottak átlagos túlélési ideje (nap)
27	Kezelés nélküli kontroll	30	10
27	Casein besugárzás után	26	12
21	Casein besugárzás előtt	15	11
16	Casein besugárzás előtt és után	0	11

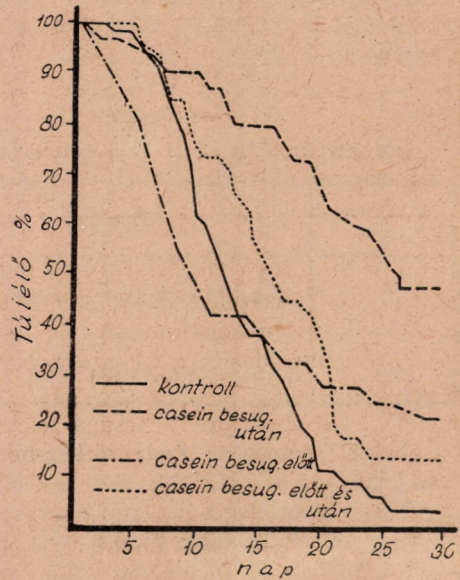
A kísérlet eredménye azt mutatja, hogy a besugárzás előtt adott 50 százalék casein kifejezetten hátrányos hatású, amennyiben a túlélők száma biztosan értékelhető csökkenést mutatott. Ez a hatás még kifejezettebb, ha a casein-adagolást a besugárzás után is folytattuk. Ebben az esetben a maximális túlélés ideje 20 nap volt. A besugárzás után adott 50 százalékos caseines takarmány ebben a kísérletben a kontrolltól értékelhető eltérést nem mutat. (2. ábra)

b) Kísérletek 10 százalék caseint tartalmazó takarmánnyal.

Ezekben a kísérletekben az előzőhöz hasonló takarmányozást végzünk. A takarmány összetétele 10 százalék casein, 90 százalék teljes zabdara és a szokásos zöldtakarmány. Két szériában 225 állaton történtek a vizsgálatok. (4. táblázat)



2. ábra.



3. ábra.

Legfeltűnőbb a besugárzás után adott casein étrend igen nagyfokú hatásossága. A túlélők száma igen nagymértékben megnő, az elhullottak átlagos túlélési ideje azonban alig változik. Ugyanakkor a besugárzás előtt adott casein bár a túlélők számában kisebb mértékű változást okoz, biztosan értékelhető eredményt a túlélés kialakulásában nem mutat (3. ábra). Biztosan értékelhető azonban az a valamennyi kísérletben egyöntetűen észlelt hatás, hogy a besugárzás előtt adott casein az utólagos adagolás kedvező hatását minden esetben rontotta.

4. táblázat.

300 r dózis hatása 10% casein takarmány mellett.

Állatok száma	Kezelés	Túlélő %	Elhullottak átlagos túlélési ideje (nap)
56	Kezelés nélküli kontroll (csak besugárzás)	7	15
57	Casein besug, után	48	17
58	Casein besug, előtt	23	11
54	Casein besug, előtt és után	15	17

A caseinhatásnak egy másik jól értékelhető jelensége az elhullások üteme. Míg a kontrollcsoportoknál törvénytzerűen a 4—5. napon indul meg az állatok elhullása, és a pusztulás maximuma a 7—20. nap közt van, a caseinnal kezelt állatoknál ez a jelenség kifejezett változást mutat. A besugárzás után adott casein hatására az állatok pusztulása elhúzódóbb, maximuma a 15—25. napok közti időre, egyes csoportoknál a 20—30. napok közti időre esik. A besugárzás előtti caseinkezelés hatására az elhullás a besugárzás utáni 1—2. napon már maximális intenzitással megindul, a maximum általában a 2—14. napok közt észlelhető (3. ábra).

5. táblázat.

Besugárzás után adott 10% casein takarmány befolyása 300 r dózis hatására

Állatok száma	Kezelés	Túlélő %	Elhullottak átlagos túlélési ideje (nap)
35	Kezeletlen kontroll (csak sugár)	34	14
35	Casein besugárzás után	57	12

Mivel ismeretes, hogy a sugárérzékenység különböző időszakokban változó lehet, és az előző kísérleti szériák vizsgálata tavasz végén, illetve nyáron történt, a kísérletnek leglényegesebb eltérést mutató részét, a besugárzás után adott casein hatásának vizsgálatát téli időszakban is megismételtük. A vizsgálatot 70 állaton takarmányozás és besugárzás szempontjából az előzőekkel teljesen azonos módon végeztük. (5. táblázat.) A vizsgálat az előzővel teljesen egyező képet mutatott, a besugárzás után adott 10 százalékos caseines takarmány a túlélők számát növelte, a túlélés átlagos idejét nem befolyásolta számottevően.

#### 4. Discussio.

A kísérletek eredménye végül is csak részben igazolta várakozásunkat, részben azonban nem várt és első pillantásra nehezen értékelhető eredményekre vezetett. A kísérletek értékelésében célszerűnek látszik élesen elválasztani az 50 százalékos és a 10 százalékos caseint tartalmazó étrend eredményeit.

Kétségtelen, hogy az 50 százalékos casein alkalmazása kevésbé bizonyult eredményesnek, mint a 10 százalékos takarmányé. Ez magában elég könnyen elfogadható eredmény, hiszen az 50 százalékos casein, illetve a teljes takarmány 60 százalékos fehérjetartalma már toxicitásánál és a szervezet túlterhelésénél fogva is alkalmas lehet a sugárhatás elleni rezisztencia csökkentésére. Emellett szól az is, hogy legrosszabb lefolyást a besugárzás előtt és után egyaránt caseinnal kezelt csoportok mutattak, vagyis azok, amelyek legtovább kapták azt az extrém magas, afiziológiás mennyiségű fehérjét.

A fiziológiás határok közt mozgó, de bőséges, 20 százalékos összfehérje tartalmú, 10 százalékos caseinos takarmány esetében azt találtuk, hogy a besugárzás után, *therápiásan* adott casein a túlélők számát növelte, az elhullások ütemét későbbre toltta el. A besugárzás előtt *protektíven* adott casein azonban hatástalannak, vagy inkább hátrányos hatásúnak bizonyult, a *therápiás* adagolás hatását pedig minden esetben rontotta. Ez az eredmény ellentétben

látszik állani *Jennings, Smith* és mások, már idézet megállapításaival a sugárzást megelőző fehérjeszegény étrend sugárérzékenységet növelő hatásáról. Bár megfontolandó, hogy a 10 százalék fehérjét tartalmazó alapdiéta sem nevezhető feltétlenül fehérjeszegénynek. Mindenképpen ellentétben áll azonban a kísérletek eredménye *Cornatzer* és munkatársai megállapításával, akik besugárzás után a fehérjeszegény étrendet tartják előnyösebbnek. Ebből a szempontból viszont úgy látszik, sikerült kísérletileg megerősítenünk a klinikusok empirikus tapasztalatát a megbetegedés alatti fehérjedús diéta előnyét illetően. (*Cronkite, Pobjegyinszkij*).

A kísérletek tehát dietetikus szempontból közvetlenül értékelhető, egyértelmű eredményt adtak. Mivel azonban célunk ennél messzebbmenő és az észlelt jelenségeket az akut sugárbetegség kauzális terápiájának megközelítése szempontjából kívánjuk vizsgálni, az eredmények az elméleti problémák és új munkahypothézisek egész sorát vetik fel.

Első probléma akkor merül fel, ha az észlelt caseinhatás elképzelhető okait próbáljuk áttekinteni. A casein adagolásának hatása az irodalmi áttekintésben idézettek alapján többféle módon is feltételezhető. Hatásos lehet a casein bőséges SH-gyök tartalma. Feltételezhető hasonlóképpen, hogy a hatás az aktív aminogyökök bevitelének eredménye. Feltehető továbbá az is, hogy az aminosavak, vagy a fehérjemolekulák specifikus hatásáról lehet szó, különösen a sugársérülés utáni fokozott reszintézis kapcsán. Feltételezhető a fokozott fehérjebevitel általános anyagcsere hatása is. Végül pedig, mivel ezideig csak caseint alkalmaztunk a kísérletekben, felmerülhet az a kérdés is, vajon az észlelt jelenségek specifikusan a caseinhoz vannak-e kötve, vagy más fehérjékkel, illetve aminosav keverékekkel is reprodukálhatók-e. Ahhoz, hogy a terápiás kísérletek folytatásának irányelveit megtaláljuk, szükségességnek látszik ezeket a lehetőségeket egyenként kritikai megfontolás alá venni.

A *sulphydril* és *aminogyökök* hatásának lehetőségét együttesen lehet tárgyalni. Ezekre nézve minden rendelkezésre álló irodalmi adat megegyezik abban, hogy kizárólag közvetlenül besugárzás előtt adva hatásosak. Sem hosszabb idővel a besugárzás előtt, sem a besugárzás után alkalmazva, nem bizonyultak hatásosnak. Ezt a legkülönbözőbb anyagok alkalmazása esetében, akár perorális, akár különféle parenterális adagolási módok mellett, oly számosan és egyértelműen észlelték, hogy ez a tézis kétségtelenül bizonyítottnak tekinthető. Kísérleteinkben a takarmány közvetlenül a besugárzás megkezdéséig az állatok előtt volt, tehát a SH és aminogyökök hatásának lehetősége fennállott. Ennek ellenére a besugárzás előtt adott casein kezelés hatástalan, vagy inkább hátrányos hatású volt, védőhatást csakis a besugárzás után adott casein fejtett ki. Ez a tény tehát önmagában amellet szól, hogy az észlelt védőhatás nem eredhet a casein SH, vagy aktív aminogyökeinek hatásából. Az aktív gyökök szerepének ismerete arra sem ad semmiféle elképzelési lehetőséget, miért bizonyult a casein-adagolás a besugárzás előtt adva, a sugártűrő képességre hátrányos hatásúnak.

A hatásmechanizmus másik elképzelhető lehetősége, hogy a casein a fehérje anyagcserébe való beépülése útján hatásos. Ha tekintetbe vesszük az irodalmi áttekintésben leírtakat, nevezetesen azt, hogy a besugárzásat követően a fehérje reszintézis fokozódik (*Altmann* és munkatársai, *Alexandrov, Pavlovszkaja* és munkatársai), a magyarázat eléggé kézenfekvőnek látszik. A fokozott fehérjebeépülés időszakában, vagyis a besugárzás után adott casein terápiás hatása ilyen módon a lebomlott testfehérjék rekonstrukciójának elősegítése útján jönne létre. Ez az elképzelés tetszetős és lehetséges is,

hogy a hatásmechanizmusban szerepet játszik. Azonban egyáltalán nem ad magyarázatot azokra az esetekre, amelyekben a besugárzás előtt adott casein kifejezetten káros hatású volt. A sugárhatásra bekövetkező fehérjedestrukciót (*Schreier*) nem lenne helyes egészében úgy felfognunk, mint direkt sugárhatásra bekövetkező jelenséget, hanem nagyrészt szekundér anyagcsere következménynek kell tartanunk. Az alkalmazott sugárdózis mindenképpen alacsony ahhoz, hogy ilyen nagymértékű direkt fehérjedestrukcióhoz vezessen. Ilyen módon nem is valószínű, hogy a szervezetnek a besugárzás előtt való bővebb feltöltése és ezáltal a transzportfehérje növelése a fehérjedestrukciót számbavehetően növelné, és ezzel magyarázatul szolgálhatna a sugárzás előtt adagolt casein hátrányos hatására. Sokkal valószínűbb, hogy a fehérjedestrukció mértékét a besugárzás pillanatában keletkező oxidatív gyökök mennyisége határozza meg.

Ez a feltevés egyben átvezet a hatásmechanizmusnak egy további lehető magyarázatára, nevezetesen a *fehérje általános anyagcsere hatására*. Feltételezhető ugyanis, hogy a casein az oxidatív anyagcsere befolyásolása útján hat a sugárérzékenységre és a sugársérülés következményeire. Az oxidatív anyagcsere ugyanis ezekkel a tényezőkkel szoros kapcsolatban áll.

Elsőnek *Evans* és *Lacassagne* mutatták ki 1942-ben a besugárzás pillanatában fennálló hypoxia védőhatását, amit később különböző módszerekkel számos szerző alátámasztott (*Rambach* és munkatársai). Quantitatív vizsgálatokkal sikerült kimutatni, hogy a besugárzáskor fennálló oxigéntenzió és a sugárdózis lethálitása párhuzamosan változik. (*Dowdy* és munkatársai). Újabb vizsgálatokban viszont kimutatható volt, hogy a besugárzás után a szervezet oxigénfogyasztása növekszik. Sugárbetegség tüneteit csökkenteni sikerült oxigén belélegeztetéssel (*Lemberg* és *Fomenko*, *Allen* és *Moulder*). Az oxigénszükséglet emelkedését *Iljin* vizsgálta a sugárhatás utáni első fél órától a 7—8. napig. Az oxigénfogyasztás állandó lassú emelkedését észlelte, csak közvetlenül a halál beállta előtt tapasztalt csökkenést.

Ezen az alapon kísérleteink eredményei jól magyarázhatók volnának. A fehérje hosszabb adagolása a specifikus dinámiás hatás útján az *oxidatív anyagcserét és ennek regulatív faktorait fokozza és ezzel a szöveti oxigéntenziót növelheti*. Ha a casein adagolás a besugárzás előtt történik, a besugárzás pillanatában fennálló fokozott oxigéntenzió fejtheti ki káros hatását a sugárérzékenységre. Ugyancsak az oxidatív hatás mellett szól az a jelenség is, hogy *besugárzás előtt adott casein az utólagos adagolás védő hatását minden esetben rontotta*. Ezzel látszólag ellentmondásban állna az a tapasztalat, hogy besugárzás előtt adott aminosavak, mint methionin, cystin, cystein (*Parroy* és *Bucher*, *Grajevskij* és *Ocsinszkaja*, *Baumer* és munkatársai), valamint egyéb aminosavak, mint tyrosin, tryptophan (*Bacq*), védőhatásúnak mutatkoztak. Figyelembe kell azonban vennünk, hogy ezekben az esetekben egyes aminosavak alkalmazásáról volt szó, közvetlenül a besugárzás előtt, amikor is a specifikus dinámiás hatás kifejtéséről már a rövid időtartam miatt sem lehetett szó. Viszont a szerzők egy része újabban, éppen a hypoxia védőhatásának ismeretében ezeknek az aminosavaknak hatásosságát redukáló tulajdonságukkal vagyis a szöveti oxigéntenzió csökkentésével magyarázza (*Gray*). Igen valószínűnek látszik tehát az a feltevés, hogy *míg egyes aminosavak percekkel a besugárzás előtt adva redukáló tulajdonságuk folytán fejtenek ki védőhatást, addig a huzamosan adott fehérje a specifikus dinámiás hatás folytán megnövelt oxidatív anyagcsere útján inkább növeli a sugárérzékenységet*.

A sugárzás után adott casein esetében a védőhatás hasonlóan jól magyarázható. A *specifikus dinámiás hatás által a sugárbetegség alatt megnövelt szöveti oxigéntenzio hasonló hatást fejt ki, mint a védőhatásának észlelt oxigénbelelegeztetés.* (Allen és Moulder). Ilyen értelemben kísérletünk elméletileg is igazolhatná azoknak a szerzőknek álláspontját, akik a klinikumban fehérjegyazdag dietát (Cronkite, Pobjegyinszkij) vagy fehérjehydrolizatum terápiát (Allen és Moulder) ajánlanak. Annak eldöntése, hogy az észlelt hatás specifikusan a caseinhez van-e kötve, vagy más fehérjékkel is reprodukálható, eddigi kísérleti anyagunkból nem következtethető, ahhoz összehasonlító vizsgálatok szükségesek. A kérdés azonban pillanatnyilag, további kísérleteink megtervezése szempontjából másodrendű jelentőségű. Ha a következő kísérletsorozatainkban sikerülne igazolni a caseinnak akár az oxidatív anyagcsere befolyásolása útján való hatását, akár részvételét a besugárzás utáni fehérje resyntheszisben, abban az esetben a tapasztalat természetesen érvényesíthető lehetne bármilyen egyenértékű fehérjére. Fordítva viszont, ha ezeket a kísérleteket reprodukálni is sikerülne más fehérjékkel, ez még továbbra is nyitva hagyná a kérdést, melyik mechanizmuson át fejt ki a beadott fehérje a hatását.

### 5. Összefoglalás.

Kísérleteink eredményét a következőkben foglalhatjuk össze:

a) Szublethalis dózis, teljes testre adott besugárzás után rendszeresen etetett 10 százalék caseintartalmú takarmány a besugárzott állatok közül 30 napot túlélők számát jelentősen növelte, az elhullottak túlélési idejét megnyújtotta.

b) 10 százalék casein előnyösebbnek bizonyult, mint 50 százalék casein adagolása.

c) Besugárzás előtt adott caseinos étrend a túlélők számát vagy nem befolyásolta, vagy egyes esetekben csökkentette, az elhullottak túlélési idejét, egyes esetekben rövidítette.

d) A casein hatásának mechanizmusában kizárható az aktív amino és SH-gyökök szerepe.

e) Feltételezhető, hogy a besugárzás után adott casein részt vesz a sugár-sérülés után beálló fokozott fehérje resyntheszisben..

f) Igen valószínűnek látszik, hogy a casein a specifikus dinámiás hatás útján, a szöveti oxidáció növelésével fejt ki hatását. Ezzel egyaránt magyarázható volna a sugárzás előtt adott casein hátrányos hatása és a sugárzás után adott casein terápiás effektusa. A mechanizmus eldöntésére további kísérletek szükségesek.

### IRODALOM

1. Alexandrov: Doklady Akademiya Nauk. SZSZSZR. 1956. I. 106. — 2. Allen, Moulder: JAMA. 145, 704, 1951. — 3. Altmann, Richmond, Salomon: Biochem et Biophys. Acta, 7, 460, 1951. — 4. Bacq: Acta Radiol. 41, 47, 1954. — 5. Bacq, Deschamps, Fischer, Herve, Le Bihan, Lecomte, Pirotte, Rayet: Science (Lancaster, Pa) 117, 633, 1953. — 6. Bacq Fischer, Beaumariage: Bull. Acad. Med. Belg. 19, 399, 1954. — 7. Bacq, Hervé, Fischer, Lecomte, Pirotte, Deschamps, Letzikon, Raet: Rev. Med. Liege. 8, 104, 1953. — 8. Baumer, Hoffmann, Kepp: Strahlenther. 92, 25, 1953. — 9. Bennett, Chastain, Decker, Mead: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74, 715, 1951. — 10. Caffaratti: Radiother—Radiobiol. Fiz. Med. 4, 395, 1951. — 11. Chapman, Cronkite: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 75, 368, 1950. — 12. Chapman, Sipe, Eltzmoltz, Cronkite, Chambers: Radiology 55, 865, 1950. — 13. Cole, Ellis: Am. J. Phys. 45, 429, 1953. — 14. Cornatzer, Harrell, Gayer, Artom: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73, 492, 1950. — 15.

- Cronkite—Behrens*: Atomic Medicine, W. Wilkins 1953. p. 207. — 16. *Daniel, Park*: J. Biol. Comp. Phys. 42, 359, 1953. — 17. *Dowdy, Bennett, Chastain*, Radiology, 55, 879, 1950. — 18. *Evans, Lacassagne*: cit. Gray. — 19. *Forssberg*: Acta Radiol. 41, 56, 1954. — 20. *Gaffney, Schreier, Differante, Altmann*: J. Biol. Chem. 206, 695, 1954. — 21. *Gray*: Acta Radiol. 41, 63, 1954. — 22. *Grajevskij, Ocsinszkaja*: cit. Pobjegyinszkij. — 23. *Gross, Mandel*: C. r. Ac. Sci. Paris, 261, 631, 1950. — 24. *Gross, Mandel, Rodesch*: Nature, 171, 4361, 1953. — 25. *Gustafson, Koletzky*: Am. J. Phys. 171, 319, 1952. — 26. *Hempelmann*: cit. Schreier. — 27. *Herzfeld, Schintz*: Strahlenther. 15, 84, 1923. — 28. *Höhne, Jaster, Künkel*. Kl. Wschr. 33, 907, 1955. — 29. *Iljin*: cit. Pobjegyinszkij. — 30. *Jehotte*: C. r. Soc. Biol. Paris. 148, 914, 1954. — 31. *Langendorff, Koch*: Strahlenther. 98, 245, 1955. — 32. *Langendorff, Koch, Sauer*: Strahlenther. 93, 281, 1954. — 33. *Lemberg, Fomenko*: Röntgenol i Onkol. v. USzSzR, Charkov. 305, 1939. — 34. *Lohmüller, Kirchberg*: Aertzl. Forsch. 7/I. 430, 1953. — 35. *Maisin*: cit. Bacq. — 36. *Michaelson*: Science 116, 172, 1952. — 37. *Mojszejev*: cit. Orbeli. — 38. *Munts, Guzman—Barron, Presser*: Biological Effects of External and Gamma Radiation, Me Graw—Hill LTD, Ny. 1954. — 39. *Orbeli* beszámolója a SzU. Tud. Akad. konferenciáján az atomenergia békés felhasználásáról 1955. júl. 1—5. SzU. Tud. Ak. kiadmánya, 1955. — 40. *Ord, Stocken*: Physiol. Hev. 33, 356, 1950. — 41. *Parroy, Bucher*: Sem. Hop. Paris. 29, 1935, 1953. — 42. *Patt*: Am Rev. Phys. 19, 51, 1954. — 43. *Pavlovskaja, Volkova, Paszünszkij*: Doklady Ak. Nauk. SZSZSR. 1955. T. 101. — 44. *Pobjegyinszkij*: Lucsevüje ciszlozsnenja pri rentgeno-ragyio-terápii. — Medgiz, Moszkva, 1954. — 45. *Rambach, Alt, Cooper*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86, 159, 1954. — 46. *Rugh, Clugston*: Radiation Res. 1, 437, 1954. — 47. *Schreier*: Kl. Wschr. 33, 641, 1955. — 48. *Smith, Patt, Straub, Tyree*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73, 198, 1950. — 49. *Smith, Smith, Thompson*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73, 529, 1950. — 50. *Storaasli, Rosenberg*: Cancer, 6, 1244, 1953. — 51. *Straube, Patt*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 84, 702, 1953. — 52. *Weisberg, Heintz, Levine*: Am. J. Med. Sc. 224, 201, 1952. — 53. *Wichels, Behrens*: Z. ges. Exp. Med. 56, 387, 1927.

Подполковник м/сл. д-р П. Решофски:

## ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕЛКОВ ПРИ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Сообщение 1-ое.

Опыты на мышцах с кормлением казеином.

Результаты исследования следующие:

- При сублетальных дозах облучения и при систематическом кормлении с кормом содержащем 10 % казеина число переживающих 30 дней животных значительно увеличивалось и время переживания погибших животных удлинялось.
- Казеин в 10 %-ах оказался более удобным ежели кормление с 15 %-ным казеином.
- Если животные кормились казеином до облучения тогда число переживающих подожытных животных или не изменялось, или в некоторых случаях уменьшалось, и в некоторых случаях время переживания погибших животных укорачивалось.
- В механизме влияния казеина исключается роль активных амини и SH-радикалов.
- Предполагается, что казеин в кормлении после облучения участвует в увеличенном ресинтезе белков после лучевой травмы.
- По всей вероятности казеин действует по типу влияния специфического динамического действия через увеличение тканевого окисления. С этими объясняется неблагоприятное влияние казеина до облучения и терапевтическое действие казеина после облучения. Для уточнения механизма действия потребуются дальнейшие опыты.

Dr. P. Resofszki, Oberstl. d. San. in d. Res.

## ÜBER DIE SCHUTZWIRKUNG DER PROTEINE BEI AKUTER STRAHLENERKRANKUNG

### I. Mitteilung. Die Wirkung der Caseinfütterung im Mäuseversuch

*Zusammenfassung*: a) Die 30-tägige Überlebensquote der durch sublethale Dosen ganzbestrahlter Versuchstiere wurde durch die gleichzeitige Fütterung einer 10%-igen Caseinmischung bedeutend gesteigert und die Lebensdauer der verstorbenen Tiere wurde ebenfalls verlängert.



b) Die Verabreichung einer 10%-igen Caseinmischung war vorteilhafter, als die einer 50%-igen.

c) Die vor der Bestrahlung erfolgte Caseinfütterung beeinflusste die Überlebenszeit nicht, bzw. bewirkte sie bei vereinzelt Fällen eine Verkürzung der Lebensdauer.

d) Die aktiven Amino- und SH-Radikale spielen bei der Wirkung des Caseins keine Rolle.

e) Es kann vermutet werden, dass das nach der Bestrahlung verabreichte Casein an der nach der Strahlenschädigung erfolgenden Eiweissresynthese Teil nimmt.

f) Es kann mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass das Casein durch seine spezifisch-dynamische Wirkung, durch die Steigerung der Gewebsoxydation seine Wirksamkeit entfaltet. Durch diese Annahme kann einerseits die schädliche Wirkung der vor der Bestrahlung erfolgenden Caseinverabreichung, andererseits ihre therapeutische Wirksamkeit nach der Bestrahlung erklärt werden. Zur endgültigen Klärung dieser Frage sind weitere Untersuchungen notwendig.

## Fehérje védőhatás akut sugárbetegségben

### II. közlemény

#### Alacsony energiaértékű takarmány és casein etetés kombinációja

Írta: **Resofszki Pál** dr. t. orvosalezredes

Az előző kísérletsorozatban a casein védő hatását észleltük, ha a caseint 10 százalék mennyiségben a besugárzás után adagoltuk. A besugárzás után adott casein nem mutatott védő hatást, sőt az esetek egy részében a túlélést rontotta. Ez a körülmény azt a feltevést tette lehetővé, hogy a casein, mint fehérje, a spec. din. hatás révén a szöveti oxigén tensiot növeli és hatását ezen az úton fejtí ki. A szöveti oxigén tensio szerepe a sugársérülésben ma már meglehetősen tisztázott. A következő kísérletsorozatban tehát a szöveti oxydáció befolyásolása mellett vizsgáljuk a casein therápia védő hatását. Ennek célja a fenti feltevés igazolása vagy elvetése kísérleti úton.

#### 1. Irodalmi áttekintés és munkahypothézis.

A sugársérülés következtében felépő kóros elváltozások csak kisebb mértékben függenek a *direkt* sugárhatástól, vagyis a sejteket ért közvetlen ionizáló sugár találatától. Ma a szerzők nagyobb része az *indirekt* sugárhatásban látja sugársérülés pathofiziológiai elváltozásának fő faktorát (*Gray, Schreier*). Az *indirekt sugárhatás* lényege abban áll, hogy az ionizáló sugarak a szervezetben oldóanyagként szereplő vízben peroxyd képződést hoznak létre. A kóros elváltozások mértéke a képződött peroxyd mennyiségől függ. Ilyen módon természetesen nem közömbös, hogy a besugárzás időpontjában a peroxyd képzéshez szükséges oxigén milyen mennyiségben van jelen.

A hypoxia védőhatását először *Evans* és *Lacassagne* mutatták ki 1942-ben. Azóta számos szerző erősítette meg, hogy besugárzás alatti oxigén tensióval arányosan növekszik a sugárérzékenység (*Storer* és *Hempelmann*, *Gray* és munkatársai, *Stearner* és munkatársai). Magassági kamrában végzett kísérletekben *Rambach* és munkatársai azt találták, hogy 25 000 láb magasságban

végzett besugárzás esetében 800 r hatása egyezik normál légköri viszonyokon adott 600 r hatásával. *Bennett* és munkatársai kimutatták, hogy patkányokon oxigén hiányában végzett besugárzás esetében a sugártűrő képesség növekszik, a DL 50 eredeti 600 r-ről 1200 r-re emelkedik.

Még pontosabb felvilágosítást adnak a sugárérzékenység változásáról *Dowdy* és munkatársainak vizsgálatai. 600 r dózis esetében kimutatták, hogy ha az oxigén tensiót 20 százalékról 5 százalékra csökkentették, ez a túlélők számában mintegy 40 százalékos emelkedést okoz. Még intenzívebb különbségek mutatkoztak 800 r dózis esetén, mikor 7 százalék oxigén tensio mellett 68—85 százalék túlélést észleltek, míg 10 százalék vagy ennél magasabb oxigén tensio esetén túlélő nem volt, a dózis biztosan lethálisnak bizonyult.

A szöveti anyagcsere és ezzel együtt a szöveti oxigén tensio csökkentése magyarázza, hogy hypothermiában a sugártűrő képesség fokozódik. Emellett szól az is, hogy oxigén belégzés a hypothermia védő hatását csökkenti (*Storer* és *Hempelmann*, *Gray* és munkatársai). Közölték azonban egyéb szöveti hypoxiát okozó faktorok védő hatását is. Ilyen védő faktoroknak bizonyultak a vérzések és szöveti hypoxiához vezető érligaturák (*Gray*, *Sztanyik*).

A sugártűrő képesség növelését szövethypoxiát előidéző farmakológiai hatásokkal is számos szerző érte el. Így natriumnitrit (*Herve* és *Bacq*), kalium cyanid (*Betz* és *Frühling*, *Bonet-Maury* és *Patti*, *Bacq*), szénmonoxyd (*Schreier*, *Bacq*, *Bonet-Maury* és *Patti*) védő hatását írták le. Ugyancsak védő hatásuk a methaemoglobin képző mérgek, mint például p-aminopropiophenol (*Stower* és *Coon*), vagy malonylnitrit (*Bonet-Maury* és *Patti*).

A szöveti oxigén tensio csökkentésével magyarázzák egyes szerzők az erősen redukáló SH tartalmú aminosavak (methionin, cystin, cystein) és más SH tartalmú anyagok védő hatását is (*Gray*, *Langendorff* és munkatársai).

A besugárzás utáni időszakban az oxigén szerepe megváltozik és bizonyos értelemben ellentétes irányú hatást lehet észlelni. A sugársérült állatok oxigén fogyasztása növekszik, oxigén éhség lép fel (*Lemberg* és *Fomenko*). Az oxigén szükséglet változását lethális sugárdózis után *Iljin* mérte. Vizsgálatai szerint az oxigén fogyasztás a besugárzás utáni néhány órában 20—50 százalékkal növekszik, majd a besugárzást követő 2 napig csökken. Ezután rohamos emelkedés következik a 6—7. napig. Erős csökkenés az oxigén fogyasztásban csak közvetlenül a halál beállta előtt észlelhető. *Mole* az alapanyagcsereben sublethális dózis után ugyancsak kezdeti csökkenés utáni erős emelkedést észlelt.

*Rohan-Barondes* és *Levine* úgy tartják, hogy a sugársérülés következtében felszaporodó toxicus anyagok hypoxiát okoznak és ezért növekszik az oxigén szükséglet. Alátámasztja ezt az elgondolást az a megfigyelés is, hogy a besugárzott állatok érzékenysége az oxigén mérgezéssel szemben csökken (*Gilbert* és munkatársai).

A sugárzás utáni oxydációs folyamatok ellentétes lefolyását és hatását bizonyítja az a kísérletileg igazolt tény, hogy a besugárzás utáni hypothermia és anoxia a túlélők számára és a túlélés idejére hátrányos befolyást mutat (*Kimeldorf* és *Newson*, *Patt*).

A fenti kísérleti tapasztalatokon elindulva több szerző jó eredményt ért el a sugarbetegség terápiájában oxigén belelegeztetéssel (*Allen* és *Moulder*, *Lemberg* és *Fomenko*).

Összefoglalva tehát a számos egybehangzó irodalmi adatot, elfogadjuk, hogy a besugárzás pillanatában fennálló alacsony oxigén tensio illetve

oxygén hiány a sugársérülés biológiai következményeit csökkenti, *védőhatást gyakorol*. A besugárzás után a szervezet oxgyén szükséglete növekszik, ezzel együtt nő a szövetek oxgyén felhasználása.

Amennyiben feltételezzük, hogy az észlelt casein-védőhatás és besugárzás előtt adott casein hátrányos hatása az oxydatív anyagcsere befolyásolása útján jön létre, a szöveti oxgyéntensio változtatásával a casein védőhatásában is változást kell kapnunk. Ha szöveti oxgyén tensiot a besugárzás időpontjára csökkentjük, a besugárzás előtt adott casein hátrányos hatásának is megfelelő mértékű csökkenése várható, míg a besugárzás után adott casein védőhatásának meg kell maradnia, esetleg a kétféle védőhatás szummációja várható. A besugárzás után csökkentett oxgyén tensióból védőhatás nem várható, esetleg a besugárzás után adott casein védőhatását ronthatja.

Mivel a casein, mint therapeuticum, hatását fiziológiás határokon belül fejt ki, nem látjuk célszerűnek, hogy ellensúlyozására az oxgyén tensiot akár durva atmoszféra változtatással, akár pharmacologiai úton végezzük. Ezért azt a fiziológiásnak látszó utat választottuk, hogy a szöveti oxydációt a táplálék kalória értékének minimálisra való csökkentésével igyekeztünk megoldani és ilyen táplálás mellett vizsgáltuk a casein therapia védő hatását.

## 2. Methodika.

A kísérleteket az első közleményben leírt hibrid egértörzsön, ugyanolyan összetételű állat csoportokon végeztük. Azonosak voltak a besugárzás adatai ugyanazon kalodában elhelyezve, 180 kV, 15 mA, 0,5 mm Cu szűrő, 50 cm focus, 45 r/min. adatokkal.

A kísérletekben hasonló csoportokat alkalmaztunk, tehát:

- a) kontroll casein kezelés nélkül
- b) casein kezelés besugárzás után
- c) casein kezelés besugárzás előtt
- d) casein kezelés besugárzás előtt és után.

Az alaptakarmány ugyanaz volt, mint az előző kísérletben.

Az állatok takarmányának 10 százalékát substituáltuk caseinnal, a besugárzás előtt 7, a besugárzás után 21 napon át. Ezenkívül az első kísérlet-sorozatokban a besugárzást megelőző 3 napon át, a második sorozatban a besugárzást követő 3 napon át mind a négy csoport takarmányának 80 százalékát korpával helyettesítettük, a takarmány kalória értékének minimálisra csökkentése céljából.

Vizsgáltuk a túlélő állatok számát és a túlélés időtartamát.

## 3. Kísérletek.

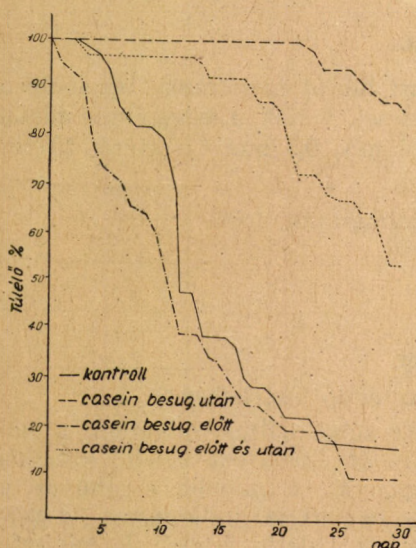
Az első kísérletsorozatban 193 állaton a *besugárzás előtt adott kalória-szegény takarmány befolyását vizsgáltuk a casein védőhatásra*. (6. táblázat). Azt találtuk, hogy a korpás takarmány önmagában nem változtatott az állatok túlélésén. Ugyancsak nem változott a túlélés az előző kísérletekben észlelt eredményekhez képest, ha a caseint a besugárzás előtt adtuk, a casein ebben az esetben hatástalan volt a túlélők számára. *Igen erősen megnövekedett azonban a túlélők száma a besugárzás után adott casein hatására*. Feltűnő jelenség, hogy besugárzás előtt és után adott casein esetében is jelentős túlélést észleltünk, körülbelül olyan mértékűt, mint az előző kísérletekben a

## 6. táblázat

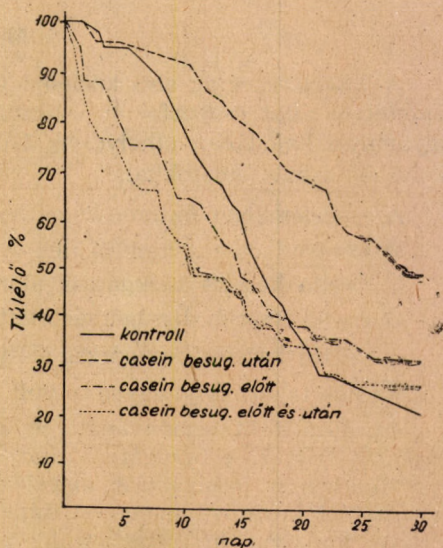
300 r hatása 10% casein és besugárzás előtt 80% korpa takarmány mellett.

Állatok száma	Kezelés	Túlélő %	Elhullottak átlagos túlélési ideje (nap)
48	Korpa, casein kezelés nélkül (kontroll)	16	14
48	Casein besug. után	85	26
51	Casein besug. előtt	10	13
46	Casein besug. előtt és után	43	17

csak besugárzás után adott casein esetében. Az előzetesen adott casein, tehát ebben az esetben már nem volt képes a besugárzás utáni kezelés védőhatását teljes mértékben gátolni. (4. ábra).



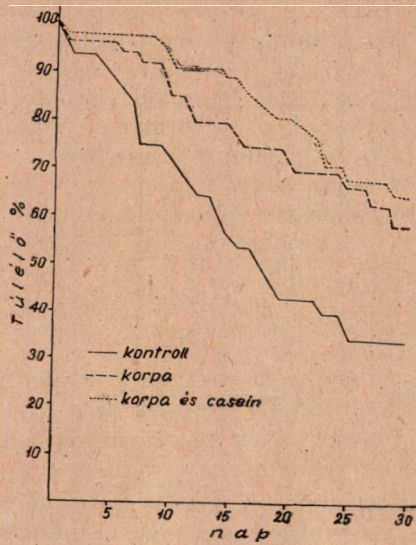
4. ábra. Az állatok túlélési görbéje 300 r dózis és besugárzás előtt adott 80% korpa takarmány mellett.



5. ábra. Az állatok túlélési görbéje 300 r dózis, 80% korpa és besugárzás utáni 10% casein takarmány mellett.

Feltűnő megnyúlás észlelhető a besugárzás után adott, valamint a besugárzás előtt és után adott casein hatására az átlagos túlélés idejében is (6. táblázat). Az utóbbi csoportnál az elhullás lényegében a 14 nap körül indul meg erősebben, azután is elhúzódó, míg a besugárzás után caseinnal kezelt állatoknál az elhullás csak a 22. napon indult meg.

A besugárzás után adott casein hatásának vizsgálatát az előzőhöz hasonló körülmények közt más időszakban 107 állaton megismételtük (7. táblázat). A kísérlet eredménye hasonló volt az előzőhöz, ha valamivel kisebb effektussal is. Egyetlen lényegbeli különbségnek az mondható, hogy ebben



6. ábra. Az állatok túlélési görbéje 10% casein és besugárzás után adott 80% korpa takarmány mellett.

7. táblázat

300 r hatása 10% casein és 80% korpa takarmány mellett.

Allatok száma	Kezelés	Túlélő %	Elhullottak átlagos túlélési ideje (nap)
35	Kezeletlen kontroll	34	14
34	Besugárzás előtt 80% korpa	56	16
38	Besugárzás előtt 80% korpa, besugárzás után 10% casein	66	18

8. táblázat.

300 r hatása 10% casein és besugárzás után 3 napig 80% korpa takarmány mellett.

Allatok száma	Kezelés	Túlélő %	Elhullottak átlagos túlélési ideje (nap)
110	Korpa, casein kezelés nélkül (kontroll)	25	15
111	Casein besugárzás után	55	19
46	Casein besugárzás előtt	36	10
56	Casein besugárzás előtt és után	27	9

az esetben maga a besugárzás előtt adott korpa takarmány is elég jelentős védőhatást mutatott, amit a besugárzás után adott casein kezelés még fokozott. (5. ábra).

A következő kísérletsorozatban hasonló körülmények közt 423 állaton a besugárzás utáni kalóriaszegény takarmány hatását vizsgáltuk a casein védőhatására (8. táblázat). A kísérletek eredménye azt mutatja, hogy a besugárzás után adott kalóriaszegény takarmány a casein védőhatását sem pozitív, sem negatív irányban nem befolyásolta. Az elhullások száma és üteme teljesen hasonló képet mutat, mint az előző közleményben leírt caseinos kísérletekben (6. ábra).

#### 4. Discussio.

A kísérletek célja annak a feltevésnek bizonyítása volt, hogy a casein védőhatás a specifikus dinámiás hatáshoz van kötve. Ez a feltevés magyarázhatja a besugárzás előtt adott casein hátrányos, valamint a besugárzás utáni casein kezelés védőhatását egyaránt.

A besugárzás előtt alkalmazott korpás takarmány önmagában kismértékben védőhatásának bizonyult: a második kísérletsorban kifejezetten jobb túlélést eredményezett, mint a kezeletlen kontroll csoport túlélése. Az első kísérletsorban nem állítottunk be kezeletlen kontrollt, de a korpa-takarmánnyal kezelt állatok túlélése hasonló volt az előző kísérletek normál kontrolljainak átlagos túléléséhez, egyszer sem észleltünk azonban kiugróan magas elhullást, ami az előző kísérletek normál kontrolljainál időnként észlelhető volt (I. I. közleményben az érzékenységi vizsgálatok szórását!). A korpás takarmány önmagában való védőhatása tehát igen kisméretű volt és nem lehet biztosan bekövetkezőnek tekinteni. Ez az eredmény várható volt, hiszen a takarmány kalória értékének 3 napon át való csökkentése az oxidációs folyamatokban oly minimális eltérést okozhat csupán, ami a szokásos hypoxiás módszerekhez képest elenyészően csekély.

Annál figyelemreméltóbb az a kifejezett és erőteljes hatás, amit az oxydatív folyamatoknak ez a minimális gátlása a casein védőhatására gyakorolt. A besugárzás előtt adagolt casein a túlélők számára az előző kísérletekben csak kisméretű hátrányos hatást mutatott ugyan, a korpa takarmány esetében azonban ez a hatás egyetlen esetben sem volt észlelhető. Még lényegesebb az a megfigyelés, hogy a sugárzás előtt adott casein legjellemzőbb és legállandóbb hátrányos befolyásának a besugárzás utáni casein védőhatás meggátlását észleltük. Ezt a gátló hatást a besugárzás előtt adott korpa-takarmány csaknem teljesen megszüntette, a besugárzás előtti casein kezelés korpa takarmánnyal egyidejűleg alkalmazva a besugárzás utáni casein védőhatást nem tudta többé teljes egészében gátolni. Ez az eredmény igazolni látszik eredeti feltevésünket, amely szerint a casein hátrányos hatásának oka a specifikus dinámiás hatás útján az oxygen tensio emelése, amit az alacsony kalóriájú táplálás megfelelően ellensúlyozni képes.

Ugyancsak alátámasztja feltevésünket az is, hogy a besugárzás előtt adott korpás takarmány a besugárzás utáni casein védőhatását maximálisra fokozta. Ez a jelenség is a besugárzás idején fennállott alacsony oxygen tensio és a besugárzás után, a toxicosis és restitúciós folyamatok idején fokozódó anyagcsere védőhatásával magyarázható. Ami a casein védőhatás fokozódásának mechanizmusát illeti, az eredmény magyarázható azzal, hogy a besugárzás előtti oxyatív folyamatok csökkentése és a besugárzás utáni szakaszban fenn-

tartott fokozott anyagcsere védőhatása synergetikusan summálódik. Ez az eredmény azonban a gyakorlati felhasználás szempontjából is figyelemre méltó lehet. A korpa és casein együttes alkalmazása a vizsgált körülmények közt az eredetileg észlelt 70—95 százalékos letharitást 15—30 százalékra szállította le. Ilyen nagymértékű védőhatást az irodalomban eddig csak a besugárzás előtt közvetlenül, többnyire önmagukban is veszélyes adagban adott toxicus természetű anyagok alkalmazásával írták le. A kalóriaszegény étrend és a casein alkalmazása fiziológiás határok közt oldható meg és alkalmazásuk nincsen a sugársérülés időpontjának előzetes ismeretéhez kötve. Nyugodtan állíthatjuk tehát, hogy az alkalmazott eljárás első ízben nyújt kilátást olyan nagyfokú védőhatás biztosítására, amely fiziológiás körülmények közti profilaxist (kalória-szegény étrend) és fiziológiás therápiás eljárást (fehérje-therápia) tenne lehetővé.

Az a körülmény, hogy a besugárzás után adott korpa takarmány nem befolyásolta a casein védőhatását, azzal magyarázható, hogy az ilyen módon minimálisan gátolt anyagcsere nem volt képes megakadályozni a hosszabban és eléggé nagy mennyiségben adott casein specificus dinamiás hatását. Besugárzás után adott korpás takarmánnyal végzett kísérlet tehát nem alkalmas a casein védőhatás mechanizmusának magyarázatára.

Meg kell még jegyeznünk, hogy a korpás takarmány védelőhatása más úton is elképzelhető volna. A korpa etetése nem pusztán kalória csökkenést jelent, hanem egyes tápanyagok, főleg a B vitamin komplexum növekedését is. Ezért a hatásmechanizmus szempontjából bizonyítóvá ez a kísérlet akkor válik, ha sikerül eredményeit az oxydatív folyamatok más módon való csökkentésével a következő kísérletsorozatban reprodukálni.

## 5. Összefoglalás.

A kísérletek eredményeit összefoglalva a következő megállapításokat tehetjük:

1. A besugárzás előtt adott alacsony kalória értékű takarmány a casein hatását befolyásolta.
2. A besugárzás előtt adott casein hátrányos hatását kiküszöbölte, ami a casein adagolásának oxydatív úton való hatását látszik bizonyítani.
3. A besugárzás után adott casein védőhatását maximálisra fokozta, ami a besugárzás előtti csökkent oxygén tensio és a besugárzás utáni fokozott anyagcsere védőhatásának synergizmusával magyarázható.
4. A fenti synergizmus kihasználásával, annak gyakorlati kidolgozása esetén, magas fokú profilaktikus és therápiás védőhatás remélhető.

## IRODALOM

1. Allen, Moulder: JAMA, 145, 704, 1951. — 2. Bacq: Acta Rad. 41, 47, 1954. — 3. Bennett, Chastain, Flint, Hansen Lewis: Radiology, 61, 411, 1953. — 4. Betz, Frühling, Compt. Rend. Soc. Biol. 147, 595, 1950. — 5. Betz, Frühling: Compt. Rend. Soc. Biol. 144, 1030, 1950. — 6. Bonet-Maury, Patti: J. de Radiol. 34, 636, 1953. — 7. Dowdy, Bennett, Chastain: Radiology 55, 879, 1950. — 8. Evans, Lacassagne: cit. Gray. — 9. Gilbert, Gerschmann, Fenn: Am. J. Phys. 181, 272, 1955. — 10. Gray: Acta Rad. 41, 63, 1954. — 11. Gray, Conger, Ebert, Hornsey, Scott: Brit. J. Rad. 26, 638, 1953. — 12. Herve, Bacq: Compt Rend. Soc. Biol. 144, 1124, 1950. — 13. Iljin: cit. Pobjegyinszkij. — 14. Kimeldorf, Newson: Am. J. Phys. 171, 349, 1952. — 15. Langendorff, Koch, Sauer: Strahlenther. 93, 281, 1954. — 16. Lemberg, Fomenko: Rengenologija i Onkologija v USZSZR. 305, 1939. — 17. Mole: Quart. J. Exp. Phys. 38, 69, 1953. — 18. Patt: Ann. Rev. Phys. 16, 51, 1954. — 19. Pobjegyinszkij: Lucse-

vüje oszlozonyenja pri rentgeno-ragyioterapii. Medgiz, Moszkva 1954. — 20. *Rambach, Alt, Cooper*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86, 159, 1954. — 21. *Rohan-Barondes, Levine*: Milit. Surg. 105, 153, 1949. — 22. *Schreier*: Kl. Wschr. 33, 641, 1955. — 23. *Stearner, Christian, Brues*: Am. J. Phys. 176, 455, 1954. — 24. *Storer, Hempelman*: Am. J. Phys. 171, 341, 1952. — 25. *Storrer, Coon*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74, 204, 1954. — 26. *Sztanyik*: szóbeli közlés a leningrádi tengerészeti-orvosi akadémiá 1955. májusi konferenciájáról.

Подполковник м/сл. д-р П. Решофски :

## ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЕЛКОВ ПРИ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Сообщение 2-ое.

Комбинация малокалорийного корма с казеином.

Результаты исследования следующие :

1. Малокалорийное кормление до облучения влияет на действие казеина.
2. Малокалорийное кормление ликвидировало неблагоприятное влияние казеина до облучения что указывает на механизм действия казеинового кормления окислительным путем.
3. Малокалорийное кормление увеличивало защитное действие казеина до максимума что объясняется в защитном действии синергизмом уменьшенного кислородного давления до облучения и увеличением обмена после облучения.
4. Если используется вышеуказанный синергизм и проработается практическое сторона вопроса ожидается высокое профилактическое и терапевтическое защитное действие.

*Dr. P. Resofski, Oberstl. d. San. in Res.*

## ÜBER DIE SCHUTZWIRKUNG DER PROTEINE BEI AKUTER STRAHLENERKRANKUNG

### II. Mitteilung. Die Kombination kalorienarmer Fütterung mit Caseinverabreichung

*Zusammenfassung:* 1. Die Verabreichung kalorienarmer Ernährung vor der Bestrahlung übte einen Einfluss auf die Caseinwirkung aus.

2. Die schädliche Wirkung der vor der Bestrahlung erfolgenden Caseinfütterung wurde ausgeschaltet, was die Annahme der oxydativen Wirkungsweise des Caseins zu beweisen scheint.

3. Die Schutzwirkung der nach der Bestrahlung erfolgenden Caseinverabreichung wurde maximal gesteigert, was durch den Synergismus zwischen der vor der Bestrahlung erniedrigten Sauerstoffspannung und der Schutzwirkung der nach Bestrahlung eintretenden Grundumsatzsteigerung erklärt werden kann.

4. Durch die Ausnützung des erwähnten Synergismus, durch dessen praktische Anwendung, kann mit der Erzielung bedeutender prophylaktischer und therapeutischer Schutzwirkung gerechnet werden.

---



## Röntgensugárzás hatása szérumfehérjékre

### I. In vitro besugárzott szérumfehérjék változása.

Írta: **Vincze András** t. mérnökörnagy, **Binder Gyula** t. mérnökfőhadnagy,  
dr. **Tanka Dezső** t. orvosfőhadnagy.

A különböző fehérjék ionizáló sugárzásra bekövetkező változásaival régen foglalkoznak. Már 1930 körül több szerző megfigyelte a besugárzott fehérjék denaturálódását, abszorpciós spektrumuk és szedimentációs konstansuk megváltozását, viszkozitásuk csökkenését és koagulumok képződését.<sup>1 2 3</sup>

A besugárzott fehérjék megváltozásának hatásmechanizmusa szempontjából két szélső esetet lehet megkülönböztetni: a kis dózissal besugárzott híg fehérjeoldatok és a nagy dózissal besugárzott, illetve nagyobb koncentrációjú fehérjeoldatok esetét.

*Barron*<sup>4</sup> szerint híg vizes oldatokban és kis dózisok esetén a sugárzás hatása indirekt, azaz a fő hatást a vízből képződött oxidatív ágensek fejtik ki, melyek az SH- és OH- (és talán az NH<sub>2</sub>-) csoportok polimerizációval egybekötött oxidációját eredményezik.

Nagy dózisoknál vagy koncentráltabb fehérjeoldatoknál az indirekt hatás mellett az ionizáló részecskék és a fehérjemolekulák közötti direkt hatások lépnek előtérbe, melyek *Barron* szerint a hidrogénkötések és oldalláncok szétszakadását, denaturálódását és a molekula szétlazulását idézik elő, melyek a fehérje kicsapódásával járnak együtt.

Jelen cikkünk a kis dózissal besugárzott natív szérumok, azaz az első csoporthoz tartozó mechanizmus szerinti változás típusal foglalkozik, de részben a teljesség kedvéért, részben mivel — ha elhanyagolható kis mértékben is — a direkt sugárhatás a kis dózissal besugárzott híg oldatokban is fellép, a nagyobb dózisok hatására, illetve nagyobb koncentrációjú oldatokban fellépő változásokról is rövid irodalmi áttekintést adunk.

Nagy dózisok hatására nagy koncentrációjú fehérjeoldatokban bekövetkező változások szélső esetei a gyapjú- és selyemszálon végzett kísérletek. *Astbury* és *Woods*<sup>5</sup> azt találták, hogy sugárzás hatására a gyapjuszálak fizikai tulajdonságai megváltoznak, a szuperkontrakciók száma megnő. Az elváltozás *Alexander* és *Hudson*<sup>6</sup> szerint vagy a peptidkötések, vagy a diszulfidkötések elszakadásával magyarázható. Általában elfogadott, hogy a sugárzással szemben a diszulfidkötések igen rezisztensek, s így valószínű, hogy a szakadás a peptidkötések között jön létre. Ezt látszanak bizonyítani *Alexander* és *Charlesby*<sup>7</sup> selyemszálon végzett kísérletei is. A selyemszálak nem tartalmaznak diszulfidkötéseket, azonban a sugárzásra bekövetkező fiziko-kémiai változások sokkal kifejezettebbek, mint a gyapjúszálon. Ez a kísérlet bizonyíték arra nézve, hogy a sugárzás hatására bizonyos körülmények között a peptidkötések szakadnak szét.

*Svedberg* és *Brohult*<sup>8 9</sup> alfa részecskékkel oldatban besugárzott hemocianin molekulák tördelődését észlelte. Ez a tördelődés nagyjában ugyanúgy folyt le, mintha az anyagot hidrogén kötést szakító reagenssel (karbamiddal) kezelték volna, ti. az anyag molekulái először kettő, majd végül nyolc részre szakadtak. A különbség az, hogy míg a karbamiddal kezelt molekulák teljesen restituálódnak

tudtak, addig a besugárzott molekulák úgylátszik kémiai is módosultak, mert restituálódásra képtelenek voltak. Ezt az elváltozást a szerzők a sugárzás direkt hatásának tulajdonítják, mivel ez  $+20\text{ C}^\circ$ -on és  $-180\text{ C}^\circ$ -on egyformán bekövetkezett. Megállapították, hogy egy alfa részecske egy molekulát károsít és a további reakció molekulán belüli energia átvitelével megy végbe.

Nagyobb dózissal besugárzott, de hígabb fehérjeoldatok esetén a direkt hatás mellett az indirekt hatások is számottevők. 50—60 000 r dózis hatására *M. N. Meisel*<sup>10</sup> a besugárzott élesztősejtek protoplaszt fehérjéinél a szabad amino- és SH-csoportok számának tetemes megnövekedését észlelte.

*William* és munkatársai<sup>11</sup> 20 000—1 500 000 r-el besugárzott kristályos bovin-szérumban albumin-jének prolimerizálódását és bifenil-típusú kötések kialakulását észlelték. *Kepp* és *Mitchel*<sup>12</sup> 100 000 r-rel besugárzott 1,5—2%-os szérumban a béta-globulin csökkenését és az alfa-globulin relatív emelkedését figyelték meg. Ugyancsak a két utóbbi szerző a besugárzott globulin-oldatoknál a negatív töltésű csoportok csökkenését észlelte.

*Barron*<sup>3</sup> vizsgálatai szerint a sugárzás hatására fellépő változások igen hőérékenyek. 71 000 r-rel  $10\text{ C}^\circ$ -on besugárzott fehérjeoldatok már megzavarosodtak, míg ugyanezt a jelenséget  $3\text{ C}^\circ$ -on nem észlelte. Ha azonban ezt a tiszta oldatot  $27\text{ C}^\circ$ -ra vitte, ebben is kicsapódás lépett fel.

*M. Sz. Volkova* és *A. G. Paszünszkij*<sup>13</sup> kísérletei szerint a sugárzás hatására a fehérje-molekulában nem 1—2 kötésre korlátozódó kémiai változások jönnek létre, hanem a denaturáció általános mechanizmusának megfelelően a gyenge intramolekuláris kötések szakadnak szét és csoportosulnak át. Kísérleteik szerint az alfa-sugárral besugárzott 2%-os emberi szérumban albumin oldatban legfeljebb 3—4 peptid kötés szakadhat szét, mivel az aminonitrogén értéke ezen dóziséig a kísérleti hibákon belül változatlan. Ha figyelembe vesszük a fehérjék globuláris strukturáját, akkor ennek a pár peptid kötésnek az elszakadása még nem okozhat komoly strukturális változást a molekulában.

Kis dózisok hatására a fehérjékben csak az indirekt hatások dominálnak és csak finom módszerekkel kimutatható igen kis változások következnek be. *Barron*<sup>3</sup> már 100 r hatására is elváltozást talált a fehérje oldatok UV spektrumában. Ez a változás savanyú oldatban csökkent és teljesen eltűnt, ha az oldatokat oxigénmentes közegben sugározták be.

*Pavlovskaja*, *Volkova* és *Paszünszkij* a besugárzott szérumban albumin  $\text{S}^{35}$ -tel jelzett metionin megkötő képességének megváltozását figyelték meg. Ez a megváltozás már néhány 100 r-es dózis hatására is bekövetkezett, különösen hígabb (2%-os) fehérjeoldatok esetén. Az észlelt jelenséget a szerzők azzal magyarázzák, hogy a besugárzott fehérjék denaturálódása folytán a fehérjék abszorpciós képessége fokozódik. Az abszorpciós képesség fokozódását azzal magyarázzák, hogy a besugárzott fehérjékben új, aktív kémiai csoportok szabadulnak fel.<sup>14, 15</sup>

Saját, már közölt vizsgálataink<sup>16</sup> azt mutatják, hogy bizonyos szérumok réz-ion-megkötőképessége viszonylag kis dózissal való besugárzás esetén közvetlenül a sugárzás után szignifikánsan megnő.

A fehérjék sugárreakciója szempontjából nemcsak a szérum-, vagy tojásfehérjéket vizsgálták, hanem az enzim-fehérjéket is. Ezek a vizsgálatok abból a szempontból is érdekesek, hogy így nemcsak a fehérjék kémiai strukturális változásáról kapunk képet, hanem ezen változások következtében fellépő funkcionális változásokról is, melyeket mint az enzimtevékenység változását jól lehet regisztrálni. Az ilyen irányú kísérletek száma igen nagy. Nem célunk ebben a közleményünkben az irodalom ezen részével is részleteiben foglalkozni.

Csak annyit kívánunk megjegyezni, hogy sugárzás hatására főleg az SH-enzimek inaktíválódnak és ez az inaktíválás a dózistól függően reverzibilis vagy irreverzibilis lehet.

Mi a szérumot választottuk ki kísérleteink tárgyául, Elsősorban azért, mivel a kapcsolatos in vivo-változások az irodalomból és saját előző kísérleteinkből már ismeretesek voltak számunkra, ami megfelelő összehasonlító alapot adott az in vitro elvégzendő kísérletek számára.

Minthogy a szervezet fehérjeiben in vivo lejátszódó változások igen jellemzőek a sugárbetegségekre, úgy véltük, hogy az in vitro elvégzett vizsgálatok még közelebb segítenek a szérumfehérjékben lejátszódó in vivo sugárkémiai változások hatásmechanizmusának felderítéséhez.

Vizsgálni kívántuk a normálszérum réz-ion-megkötőképességének változását besugárzás és az ezt követő inkubálás hatására.

#### Módszer.

Vizsgálatainkhoz minden esetben natív emberi szérumot használtunk. A szérumokat 6000 r-el és ennél kisebb dózissal Stabilivolt mélyterápiás röntgenkészülékkel sugároztuk be. (180 kV, 15 mA, 0,5 Cu, fókusztáv. 19,5 cm, légdózis 320 r/perc.) A besugárzásokat minden esetben azonos edényben végeztük. Az edény átmérője 3 cm, a folyadékréteg vastagsága 0,5 cm volt. A dózis meghatározását azonos edényben, azonos folyadékmennyiséggel, ferroamonszulfátos doziméterrel végeztük. ( $g = 15,5$ )

A biuret-meghatározásokat a Gleiss és Hinsberg<sup>17</sup> által leírt és Weichselbaum által módosított módszerrel végeztük. Az így kivitelezett módosított biuret-reakció pontosságát A. G. Gornal és társai<sup>18</sup> vizsgálták. Azt találták, hogy azonos szérián összehasonlítva, a módosított biuret-reakcióval nyert összfehérje-érték és a Kjehldahl-nitrogén alapon számított összfehérje-érték közötti különbségek 0,1 mg % fehérjén belül vannak. Ennek alapján a módszert vizsgálatainkhoz megfelelő pontosságúnak találtuk.

A biuret-meghatározásokat a besugárzás előtt és után végeztük el. Ezután a besugárzott szérumot, valamint a be nem sugárzott kontrollt 37 C°-ú termosztátban steril körülmények között inkubáltuk és a szérumok biuret-értékét 24, illetve 48 óra múlva ismét meghatároztuk.

#### Vizsgálati eredmények:

A besugárzott és kontroll szérumok extinkció-értékeit az 1. sz. táblázat. a változások százalékos összehasonlító grafikonját az 1. sz. ábra szemlélteti.

1. sz. táblázat.

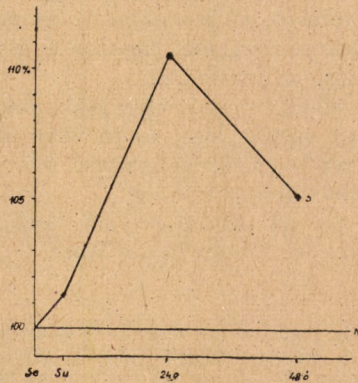
	Alap- érték	1 óra	24 óra	48 óra		Alap- érték	SU (1 ó)	24 ó	48 ó
Kontroll	0,349	0,349	0,349	0,362	Sugárzott	0,349	0,350	0,363	0,372
	0,331	0,331	0,332	0,344		0,331	0,331	0,336	0,366
	0,352	0,352	0,331	0,325		0,352	0,351	0,424	0,368
	0,272	0,272	0,336	0,336		0,272	0,338	0,333	0,310
	0,316	0,316	0,319	0,325		0,316	0,316	0,336	0,352
	0,324	0,324	0,334	0,344		0,324	0,324	0,359	0,374
	0,312	0,312	0,327	0,338		0,312	0,323	0,358	0,350
	0,314	0,314	0,324	0,339		0,314	0,312	0,358	0,298
	0,314	0,314	0,324	0,339		0,314	0,305	0,362	0,361
	0,286	0,286	0,329	0,339		0,286	0,288	0,364	0,404

Az ábrából jó látható, hogy a besugárzott szérum réz-ion-megkötőképessége a besugárzás után intenzív változást mutat.

A görbe két részre osztható:

1. a közvetlenül a sugárzás után bekövetkező változásra;
2. az inkubáció alatt bekövetkező változásra.

Ha az egyes szérumok viselkedését vizsgáljuk, azt találjuk, hogy a szérumok egy részének réz-megkötőképessége a sugárzás után közvetlenül semmi-féle, másik része igen tetemes változást mutat.



1. ábra.

Az utóbbi emelkedés, mint ahogy arról a Katonaorvosi Szemlében beszámoltunk<sup>16</sup> a neoplazmás megbetegedésben szenvedő betegekre igen erősen szignifikáns, egészséges egyéneknél azonban ritkábban fordul elő. Minthogy ezen kezdeti, közvetlen a sugárzás hatására beálló biuret szint változás az általunk megvizsgált 9 db gyermekvér közül 7 esetben ugyancsak fellépett, lehetséges, hogy ez a jelenség az osztódásban lévő szövetekkel bíró egyénekre általánosan jellemző.

A közvetlen sugárzás után bekövetkező változások sugárérzékenységének meghatározása céljából kísérleteket folytattunk a változás szempontjából jellemző rákos szérumokkal. A dózis és az extinkció változások közötti összefüggést a 2. sz. táblázat szemlélteti.

2. sz. táblázat

Szám	SE	500 r	1000 r	3000 r	6000 r
1.	0,324	0,324	0,333		0,352
2.	0,345	0,347	0,356		0,363
3.	0,357	0,356	0,355		0,362
4.	0,342	0,345	0,345		0,364
5.	0,326			0,352	0,352
6.	0,349			0,349	0,349
7.	0,302			0,317	0,318
8.	0,342			0,357	0,357

Amint a táblázatból látható az alsó dózishatár, melynél a kapott extinkció változások kísérletünk szempontjából még értékelhető eredményt adnak, 3000 r vagy 3000 és 1000 r közé esik.

A közvetlenül a sugárzás után bekövetkező változások pontosabb felderítése céljából még egy kísérletsorozatot indítottunk el rákos szérumokkal.

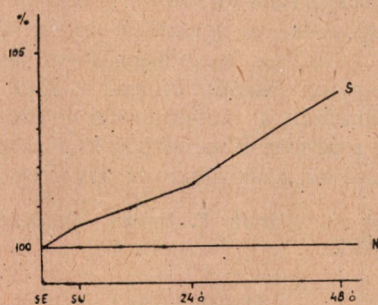
Ennek keretében a rákos szérumokat a besugárzás után 37 C°-on inkubáltuk és azt tapasztaltuk, hogy azok a szérumok, amelyek közvetlenül a besugárzás után nagy változást mutatnak, a további inkubáció alatt már alig változnak.

Vizsgáltuk, hogy a szérum kezelés nélkül, szobahőfokon állva mutat-e változást. Értékelhető változást még 5 órai állás után sem tapasztaltunk.

A normál szérumokon az inkubálás alatt bekövetkező elváltozásokat vizsgálva azt látjuk, hogy a szérum réz megkötőképessége sugárzás után átlagosan 1—2 napig emelkedést, ezután pedig csökkenést mutat. Különbséget észleltünk az egyes és kevert szérumok viselkedésében. A kevert szérumokban a bekövetkező változás nagyobb, mint az egyes szérumoknál, azonban a görbe már 24 óra után csökkenést mutat, szemben az egyes szérumokkal, ahol ezt a csökkenést még 48 óra után sem tapasztaltuk. A 3—4, sőt egyes esetekben már a második napon koagulomok is jelennek meg az oldatban pelyhes csapadék formájában.

Az inkubációs időszakban bekövetkező változások alsó sugárérzékenységi határát 600 r-nek találtuk. Ezen kísérletsorozatunk eredményét az alábbi táblázat és diagram szemlélteti. A diagram az extinkciós változások százalékos különbségét mutatja.

	Alap- érték	1 óra	24 óra	48 óra		Alap- érték	SU (1 óra)	24 óra	48 óra
Kontroll	0,339	0,339	0,333	0,352	Sugárzott	0,339	0,340	0,342	0,358
	0,308	0,308	0,307	0,309		0,308	0,307	0,307	0,329
	0,320	0,320	0,325	0,340		0,320	0,320	0,341	0,357
	0,311	0,311	0,353	0,319		0,311	0,312	0,314	0,322
	0,305	0,305	0,308	0,332		0,305	0,309	0,310	0,333
	0,317	0,317	0,318	0,318		0,317	0,317	0,319	0,337
	0,323	0,323	0,324	0,332		0,323	0,324	0,324	0,339
	0,290	0,290	0,294	0,302		0,290	0,290	0,296	0,306
	0,301	0,301	0,302	0,312		0,301	0,301	0,322	0,332
	0,288	0,288	0,312	0,318		0,288	0,288	0,341	0,356
	0,311	0,311	0,320	0,332		0,311	0,312	0,325	0,337
	0,296	0,296	0,304	0,317		0,296	0,297	0,309	0,330
	0,334	0,334	0,355	0,355		0,334	0,337	0,363	0,372



2. ábra.

### Az eredmények megbeszélése.

A fenti eredményekből láttuk, hogy a besugárzott szérumok réz ion megkötőképessége a besugárzás után intenzív változást mutat. Minthogy a biuret reagenssel meghatározott értékek a fehérje felületén lévő CO—NH csoportok

számával arányosak, ezeket a változásokat a biuret reagens számára hozzáférhető peptid kötések számának megváltozásával kell magyarázni. Újabb reakcióképes peptid-csoportok viszont csakis a globuláris fehérjemolekulák szétnyílása folytán kerülhetnek a molekula felületére. Adott kezdeti fehérje-mennyiséget tartalmazó rendszer biuret-szintjének növekedése tehát a fehérjeláncok szétnyílásával egyértelmű.

Vitatott kérdés az irodalomban, hogy vajon a sugárzás okozta fehérje-változások denaturációnak minősíthetők-e. *Neurath*<sup>19</sup> szerint a denaturáció inkább fizikai, vagy intramolekuláris újraelrendeződés, mint a nativ fehérje strukturális kémiai megváltozása. A denaturáció a specifikus térbeli struktúra elváltozásához vezet, az elsődleges kovalens kötések hidrolizise nélkül. A denaturáció a fehérje szerkezetének nem enzimátikus módosulása. Azzal a megkövetéssel, hogy a denaturáció nem enzimátikus hidrolízis folytán következik be, a szerző azt fejezi ki, hogy ki van zárva a peptid-kötések hidrolizise.

A denaturáció kritériumai *Neurath* szerint a következők:

1. Oldhatóság csökkenése.
2. Biológiai aktivitás megváltozása.
3. A csoportok reaktivitásának megnövekedése.
4. A molekula nagyságának vagy alakjának a megváltozása.
5. A molekula enzim hasíthatóságának a megnövekedése.
6. Az abszorpciós spektrum megváltozása.
7. Az elektroforetikus mobilitás megváltozása.
8. Az izoelektromos pont megváltozása.
9. A kristályosodóképesség elmaradása.

Az irodalomban felsorolt elváltozások, valamint a fentiekben leírt saját kísérleteink alapján tehát a fehérjék sugárzás hatására bekövetkező változásait denaturációnak kell minősítenünk. E témával kapcsolatos további vizsgálatainkról következő közleményünkben számolunk be.

#### Összefoglalás:

A szérumfehérjek réz-megkötőképessége viszonylag kis röntgendózisok hatására jól értékelhető növekedést mutat. Minthogy a réz-megkötőképesség, azaz a biuret-reagenssel meghatározott érték a fehérje felületén lévő CO—NH csoportok számával arányos, ezeket a változásokat a réz-ionok számára hozzáférhető peptid-kötések számának megváltozásával kell magyarázni. Újabb reakcióképes peptidcsoportok viszont csakis a globuláris fehérjemolekulák szétnyílása folytán kerülhetnek a molekula felületére. Adott kezdeti fehérje-mennyiséget tartalmazó rendszer réz-megkötőképességének növekedése tehát a fehérjeláncok szétnyílásával, azaz denaturációval egyértelmű.

Köszönetünket fejezzük ki *Straub F. Brunó* akadémikusnak a munkánkban nyújtott értékes támogatásért.

#### IRODALOM:

1. *Spiegel—Adolf—M. O. Krumpel*: *Biochem. Z.* 190, 28—41. (1927). — 2. *Sanigar, E. B., L. E. Krijci, E. V. Kraemer*: *Biochem. J.* 33. 1. (1939). — 3. *E. S. G. Barron*: Symposium on Radiobiology, 232 old. (1950). — 4. *E. S. G. Barron*: *Radiation Biology I.* 284—286. old. (1954). — 5. *Astbury, W. T., Woods, J. J.*: *Phil. Trans.* 232 A. 333 (1953). — 6. *Alexander, P., Hudson, R. F.*: *Wool, its chemistry and physics* Chapman and Hall, London, 68. old. (1954). — 7. *Alexander P., Charlesby, A.*: Nem közölt munka. *Bacq, Alexander*: *Fundamentals of radiobiology* (Buterworth sci. Publ. [1955]) — 8. *Svedberg, T., Brohult, S.*: *Nature*, 173, 578 (1954). — 9. *Brohult, S.*

Nova Acta Soc. Sci. upsala. 12. No. 4. (1940). — 10. M. N. Meisel: Gyejsztvija oblučenija na organizm. (78—112. old.) Genfi nemzetközi atomkonferencia. 1955. Szovjet Akadémia kiadása. — 11. William, Mitchel: Callman: Arch. Biochem. a. Biophysic, 39. 1. 232—233. (1952). — 12. R. K. Kepp., K. F. Michel: Strahlenther. 92. 416—422. (1953.) — 13. M. Sz. Volkova, A. G. Paszünszkij: Biochimije, 20, 4, 470—478. (1955). — 14. A. G. Paszünszkij, M. Sz. Volkova, V. P. Blohina: DAN. SZSZSZR. 1955. 101. 2. 317—320. — 15. T. E. Pavlovszkája, M. Sz. Volkova, A. G. Paszünszkij: DAN. SZSZSZR. 101. 4. 723—726. (1955). — 16. Vincze A., Binder Gy., Tanka D.: Katonaorvosi Szemle, 7. 12. (1955). — 17. Gleiss, Hinsberg: Z. ges. exp. Med. 116, 599. (1950). — 18. A. G. Cornal, Bardwill, David: J. Biol. Chem. 177. 751. (1949). — 19. H. Neurath, K. Baley: The proteins I. 812—813. old. Academic Press (1953).

*Инженер-майор А. Винце, инженер-старший лейтенант Д. Биндер, старший лейтенант мед. службы д-р Д. Танка:*

## ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ НА БЕЛКИ СЫВОРОТКИ

### I.

Изменения *in vitro* облученных белков сыворотки.

Связываемость Си-ионов белками сыворотки увеличиваются при облучении сравнительно малыми рентгеновскими дозами. Ввиду того, что связываемость Си-ионов, т. е. показатели установленные реагентом „биурет“ пропорционален числом групп CONH — на поверхности белков, эти изменения объясняются изменением числа пептидных связей связывающих себя Си-ионов. Новые реактивные пептидные группы одновременно попадают только на поверхность молекул при распаде глобулярных белковых молекул. Таким образом увеличение связываемости Си-ионов при определенном начальном количестве белков в одной системе объясняется только с открытием, т. е. денатурированием белковых цепей.

*Dr. A. Vincze, Ing. Major in Res. — Gy. Binder, Ing. Oberleutn. in Res.  
Dr. D. Tanka, Oberleutn. d. San. in Res.*

## DIE WIRKUNG DER RÖNTGENBESTRAHLUNG AUF DAS SERUMEIWEISSBILD

### I. Die Veränderungen der *in vitro* bestrahlten Serumproteine

*Zusammenfassung:* Die Kupferbindungskraft der Serumproteine weist nach der Einwirkung verhältnismässig kleiner Strahlendosen eine deutliche Steigerung auf. Da die Kupferbindungskraft, die durch den Biuret-Reagens definierbar ist, von der Zahl der an der Oberfläche des Eiweissmoleküls haftenden CO-NH-Gruppen abhängig ist, kann ihre Änderung durch die Schwankungen der für die Kupferionen zugänglichen Zahl der Peptidbindungen erklärt werden. Neue, reaktionsfähige Peptidgruppen können an die Oberfläche des Moleküls nur durch die Öffnung der globularen Eiweissmoleküle gelangen. Die Steigerung der Kupferbindungskraft von Systemen, die bestimmte anfängliche Eiweissmengen enthalten, ist demgemäss mit der Öffnung der Eiweissketten, d. h. mit der Denaturierung gleichbedeutend.

## Röntgensugárzás hatása szérumfehérjékre

### II. Proteolitikus enzimhatás szerepe az in vitro besugárzott szérumfehérjékben fellépő változásoknál.

Írta: **Vincze András** t. mérnökórnagy, **Binder Gyula** t. mérnökfőhadnagy,  
dr. **Tanka Dezső** t. orvosfőhadnagy.

Mint előző cikkünkben erről beszámoltunk, a besugárzott szérum réz ion megkötőképessége a besugárzás után intenzív változást mutat és ez a változás a fehérje láncok szétnyílásával, denaturációval függ össze.

Kis dózisok esetén híg vizes fehérje oldatokban beálló változások döntően csak a vízből képződött oxidáló gyökök (OH és HO<sub>2</sub>), valamint gerjesztett vízmolekulák és a fehérje molekulák közötti reakciók eredményei. Ezek a reakciók azonban önmagukban csak részben magyarázzák meg a fehérjékben később fokozatosan bekövetkező nagyobb elváltozásokat.

Egyéb helyen közlendő vizsgálataink szerint — mint ahogy arról az 1956-os fehérje-szerkezeti ankéton röviden beszámoltunk — az elnyelt sugár-energiák kisebbek annál, hogy abból levezethessük az általunk 37° C-on inkubált besugárzott szérumoknál észlelt elváltozásokat. Ezért az irodalomban leírt és saját in vivo kísérleteink<sup>1</sup> kiértékelése jogossá látszottak tenni a szervezetben fokozatosan kifejlődő, sugárzás okozta elváltozásokkal kapcsolatban azt az elképzelést, hogy a sugárzás alatt a hidrogén hidaknál és egyéb helyeken bekövetkező oxidáció csak részben jelenti a globuláris és fibrilláris fehérje molekulák azonnali mélyreható megváltozását, nagyobb részt azonban csak azt eredményezi, hogy a fehérje láncok közötti kötések fellazulnak és ezért jobban ki vannak téve hidrolitikus, illetve enzimhatásnak.

Hasonló jelenségeket figyeltek meg a besugárzott ribonukleinsavak sugárzás utáni viszkozitás változásával kapcsolatban is.<sup>2</sup> A besugárzott ribonukleinsavak láncainak nagyrésze ugyanis szintén nem szakad szét azonnal a besugárzás után. Az oxidatív gyökök behatása azonban olyan oxidált termékhez vezet, mely fokozottabban van kitéve hidrolízisnek. Nukleinsavak esetén ezt a feltételezést alátámasztja az is, hogy a sugárzás után fokozatosan kifejlődő viszkozitás csökkenés, illetve az ezzel párhuzamosan felszabaduló foszfát mennyisége nagy dózisok esetén még 15-szöröse is lehet a közvetlen a sugárzás alatt bekövetkező hasonló változásoknak.

Fehérjék esetén a hidrogén hidak szétszakadása szükségképpen fokozza a fehérje molekula enzim hasíthatóságát is, mivel a fibrillumok közötti kötések szétnyílása következtében az enzim molekulák által megtámadható csoportok száma megnő. Az oxidáló ágensek megkötődése, illetve a sugárzás megszűnése után a peptid lánc a szénatomok körüli szabad lengés és a különféle csoportok között fellépő vonzóerők hatására újból össze is kapcsolódhat, de másképpen, mint az eredeti állapotban volt. Így megváltozik a fehérje molekula felülete, ami az enzim hasíthatóság megváltozását is maga után vonja.

Ugyanakkor azonban éppen az elnyelt sugárenergia kicsinyisége és a fehérjékben beálló változások nagysága közötti ellentét megmagyarázásánál tekintetbe kell venni azt a sugárzás kémiából jól ismert tényét is, hogy különböző vegyületeknek a vízből képződött oxidáns gyökökkel szembeni reakció kész-

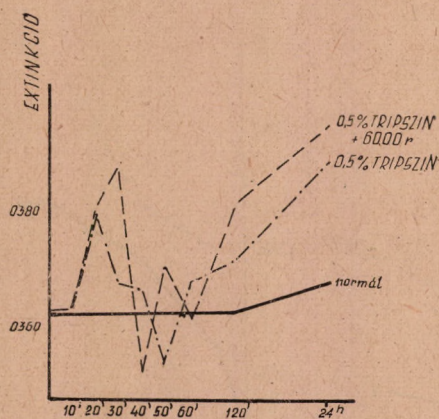


sege nem azonos. Ha ezen sugárérzékenyebb molekulák károsodása enzimatiskus hatású vegyületek felszabadulásához vagy képződéséhez vezet, úgy ez a tény a fehérje oldatokban fellépő sugárzás okozta változások önmagában is magyarázatul szolgálhat. *Löwenthal és Edenstein*<sup>3</sup> le is írják, hogy a besugárzás után az egész autolitikus ferment rendszer aktivitása megnő. *Rév és Unger*<sup>4</sup> ugyancsak leírják a foszfatáz, különösen az alkálikus foszfatáz sugárzás utáni aktivitásának megnövekedését. *N. N. Sziszokjan*<sup>5</sup> az élesztő fermentjeinek sugárérzékenységét vizsgálta és az 1955-ös genfi atomkonferencián beszámolt arról, hogy az invertáz és a foszfoglükomutáz közvetlenül a sugárzás után igen nagy mértékben aktiválódik.

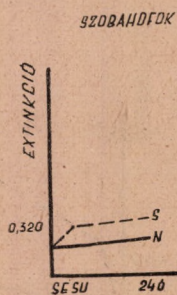
A szérum proteolitikus aktivitásának megnövekedését ezek alapján például úgy képzelhetjük el, hogy az alfa—2 frakcióban jelenlevő antifibrinolizin, vagy az alfa—1 frakcióban jelenlevő antitripszin nagyon sugárérzékeny, ezért elsősorban ezek vagy valamelyik ezek közül károsodik és inhibáló hatásuk megszűnése vezet a proteolitikus aktivitás megnövekedéséhez. Ezt alátámasztja az a tény, hogy *Kocholaty és Jensen*<sup>6</sup> és velük egyidőben magyar szerzők, *Kovács, Geszti és Előd*<sup>7</sup> is észlelték az antifibrinolizin titer sugárzás okozta csökkenését. Utóbbiak in vivo besugárzott nyulakon már 300—400 r hatására is kifejezett fibrinolízis növekedést észlelték és a jelenséget in vitro is reprodukálni tudták.

Ehhez hozzátehetjük, hogy a fehérjebontó enzimek víz, illetve puffer oldatban besugározva elég sugárrezisztenseknek mondhatók. Így a pepszin aktivitása *Sziszokjan*<sup>5</sup> szerint 95%-ról mindössze 63%-ra esik le 125.000 r hatására, és a tripszin is csak nagyobb r dózisok hatására inaktiválódik. *Dale*<sup>8</sup> szerint a kristályos karboxipeptidáz híg vizes oldatában, ha a sugárzás az enzimet szubsztrátumához kötve éri, ugyancsak sugárrezisztensnek bizonyult.

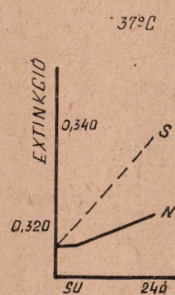
Annak bizonyítására, hogy a szérum fehérjék réz ion megkötőképessége proteolitikus enzim hatására megnő, normál és besugárzott emberi szérumhoz 0,5% tripszint (Merck) adtunk. A réz ion megkötőképesség, amint az az alábbi ábrán látható, mindkét esetben erőteljes kezdeti ingadozás után nagymértékben emelkedik.



1. ábra.



2/a. sz. ábra.



2/b. sz. ábra.

A szérumfehérjékben sugárzás hatására bekövetkező változások oka feltehetően abban kereshető, hogy:

1. a besugárzott szérumfehérjékben a hidrogén hidaknál és egyéb helyeken történő oxidációk következtében a fehérje láncok közötti kötések felszakadnak;

2. a besugárzott szérumfehérjék az enzimatis lebonatásnak vagy spontán kémiai hidrolízisnek jobban ki vannak téve;

3. a szérum enzimatis aktivitása sugárzás következtében feltehetően fokozódik.

Jelen cikkünkben leírt vizsgálatainkkal a besugárzott szérumfehérjék általunk már közölt változásainál fellépő folyamatok tisztázásához igyekeztünk közelebb jutni.

### Módszer.

A röntgen besugárzásnál és a biuret vizsgálatoknál előző cikkünkben leírt módszert alkalmaztuk.

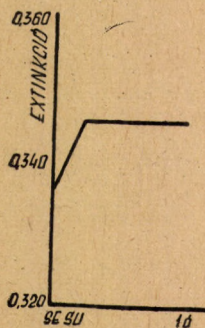
Az elektronokkal való besugárzást a KFKI Van de Graaf generátorával végeztük 700 Kv és 2000 rep/sec adagteljesítménnyel, 0,5 ml szérummal, 3 mm folyadék réteg vastagság mellett. A sugárdózis nagysága kb. 6000 r volt.

### Eredmények.

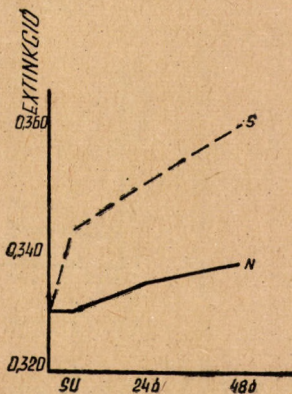
1. A besugárzott natur szérumok a besugárzás után 24 órán át szobahőfokon, illetve 37° C-on tartva az alábbi átlaggörbét adták:

Mint az a 2/a ábrából látható, a sugárzott és a nem sugárzott szérum réz ion megkötőképessége szobahőfokon a sugárzott szérum közvetlen sugárzás utáni réz ion megkötőképesség növekedésétől eltekintve közel azonos. 37° C-on (2/b ábra), mindkét görbe fokozottabb réz ion megkötőképességet mutat.

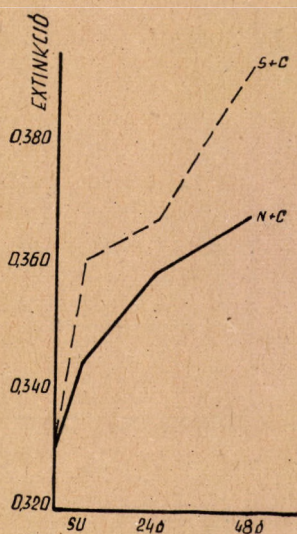
2. Mivel a sugárzás utáni (az ábrákon SU-val jelzett pontok) méréseket általában a sugárzás megkezdése után kb. 1 órával végeztük, (6000 r-t röntgenkészülékünk 18 perc 45 mp alatt adott le, a biuret reagenst kb. a 30. percben adtuk a szérumhoz), feltehető volt, hogy ez alatt az idő alatt enzimatis hatások is felléptek. Annak felderítésére, hogy a változás mennyiben lehetett, illetve



3. ábra.



4/a. sz. ábra.



4/b. sz. ábra.

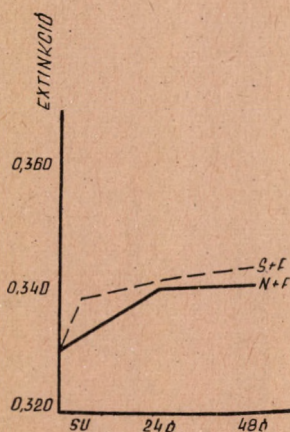
mennyiben nem lehetett enzimátikus, nagy adagteljesítményű (2000 rep/sec) Van de Graaf generátorral sugároztuk be a szérumot. A besugárzás ebben az esetben mindössze 3 mp-ig tartott és a 10. mp-ben már hozzáadtuk a szérumhoz a biuret reagenst. Ily módon a 3. sz. görbét kaptuk.

Mint láthatjuk, a sugárzás után bekövetkező réz ion megkötőképesség növekedés nagyrésze már a sugárzás pillanatában bekövetkezik, tehát ez semmi esetre sem enzimátikus folyamat.

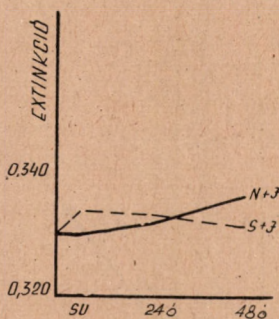
3. A sugárzás hatására 37° C-on bekövetkező inkubációs változások enzimátikus jellegének tisztázására a szérumhoz 0,5% ciszteint adtunk. A 4/a ábra a cisztein nélküli, a 4/b ábra a ciszteint is tartalmazó szérumok réz ion megkötőképességét mutatják.

Miután kíváncsiak voltunk arra, hogy nem emeli-e meg a cisztein hozzáadása sugárzás nélkül is a szérum réz ion megkötőképességét, a sugárzatlan szérumhoz is 0,5% ciszteint adtunk. Mint a 4/b ábrán látható, a cisztein sugárzás nélkül is megnöveli a szérumfehérjék réz ion megkötőképességét.

4. A feltételezett enzimhatás gátlására a szérumokhoz  $3 \cdot 10^{-4}$  M koncentrációban nátriumfluoridot, illetve monojódecetsavat adtunk. Ezen kísérlet eredményeit az 5/a és 5/b ábrák szemléltetik.



5/a. sz. ábra.



5/b. sz. ábra.

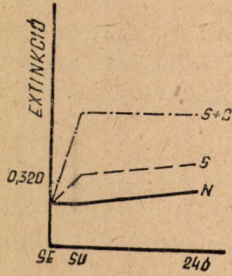
Láthatjuk, hogy a nátrium fluorid nagymértékben, a monojódecetsav pedig gyakorlatilag teljesen kivédte a sugárzás hatását, kivéve a sugárzás után közvetlenül bekövetkező változások egy részét, melyekről a 2. pontban megállapítottuk, hogy nagyrészt nem is lehetnek enzimátikus változások. Az, hogy a nátrium-fluorid és a monojódecetsav a közvetlen sugárzás utáni változásokat nem tudja kivédeni, ezt a megállapításunkat csak alátámasztja.

5. A közvetlen sugárzás utáni változásokat közelebbről vizsgálva azt látjuk, hogy a cisztein szobahőfokon is megemeli a szérum sugárzás utáni réz ion megkötőképességét (6/a ábra). Mint a 6/b ábra mutatja, a cisztein ezen hatása a sugárzatlan szérumnál is megvan.

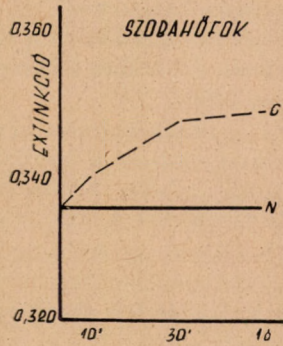
6. A cisztein 6/a és 6/b ábrán látható hatása nem enzim aktivációs alapon történik, ugyanis akkor is bekövetkezik, ha a ciszteint is tartalmazó szérumhoz

enzim inhibitoráló nátriumfluoridot vagy monojódecetsavat adunk. Ezeket a kísérleteket a 7/a és 7/b ábrán láthatjuk.

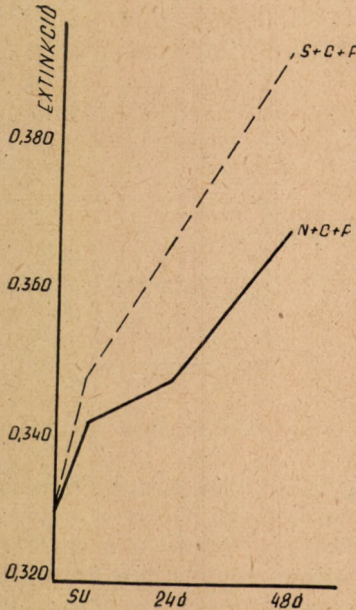
A nátriumfluoridot és a monojódecetsavat itt is  $3 \cdot 10^{-4}$  M mennyiségben adtuk a 0,5% ciszteint tartalmazó szérumokhoz. A 7/b ábrát 4/b ábrával összehasonlítva láthatjuk, a monojódecetsav practice kivédte a cisztein inkubáció



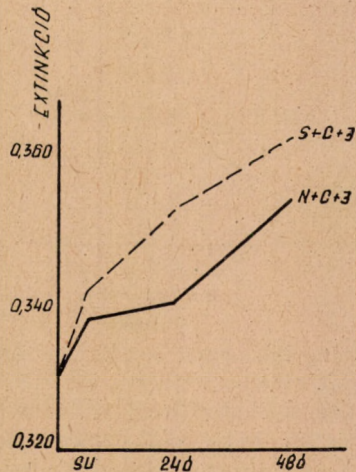
SZODAHŐFOK  
6/a. sz. ábra.



6/b. sz. ábra.



7/a. sz. ábra.



7/b. sz. ábra.

alatt bekövetkező enzim aktiváló hatását. Ez a kísérlet egyben választ ad a cisztein és a nátriumfluorid, illetve a monojódecetsav között az inkubációs szakaszban fennálló viszonyra is. Úgy látszik, a cisztein a proteolizáló enzim ugyanazon csoportját aktiválja, mint amelyet a monojódecetsav inhibitoráló. Külön ki kell emelni, hogy a monojódecetsav ezt az erélyes inhibitoráló hatását a 0,5%-ban,

azaz  $4.10^{-2}$  M koncentrációban jelenlevő ciszteinnel szemben mindössze  $3.10^{-4}$  M koncentrációban fejti ki. Ezzel szemben a nátriumfluorid gyakorlatilag nem tudja a cisztein enzim aktiváló hatását befolyásolni, (4/b és 7/a ábra) jóllehet cisztein távollétében eredményesen csökkentette a sugárhatásra bekövetkező réz ion megkötőképesség növekedést.

#### Megvitatás.

I. A sugárzás után közvetlenül mért változások nem enzimatiszus változások, mivel:

1. 10 mp-en belül teljesen lejátszódnak;
2. enzim inhibitorokkal nem szüntethetők meg.

Ezek a változások a fehérje láncok közötti hidak szétoxidálódásának és a láncok ezt követő szétnyílásának eredményei. A láncok ezen szétnyílását a cisztein azzal segíti elő, hogy a kezdődő lánc szétnyílás folytán a molekula felszínére kerülő aktív SH csoportokba velük S—S kötést képezve beköt. Ezzel szétfeszített állapotban rögzíti a szétnyíló láncot, és annak újra összezáródását megakadályozza, sőt ez a szétfeszített állapot további lánc szétlazulások forrása lehet.

A cisztein ezen hatása szorosan összefügg a *Paszünszkij*<sup>9</sup> által észlelt jelenléttel. *Paszünszkij* S<sup>35</sup>-tel jelzett metionint adott a sugárzás előtt a szérumhoz és azt észlelte, hogy a sugárzás után már 400 r dózis esetén is észrevehetően több metionin kötődött meg a fehérjékhez, mint sugárzás nélkül. A metionin ezen sugárzás utáni fokozottabb megkötődése cisztein jelenlétében csökken, mivel ebben az esetben a cisztein kötődik meg a fehérjék sugárzás hatására felszabaduló aktív csoportjain.

II. A sugárzás után csak 37° C-on bekövetkező inkubációs változások enzimatiszus jellegű proteolitikus változások, mivel:

1. szobahőfokon nem következnek be;
2. cisztein hozzáadásával növelhetők;
3. enzim inhibitorokkal csökkenthetők.

Az észlelt elváltozásokkal kapcsolatban figyelemreméltónak tartjuk, hogy az általunk vizsgált 0,5% cisztein ( $4.10^{-2}$  M) minden esetben nem hogy csökkentette volna, hanem megemelte a sugárzás réz ion megkötőképességét emelő hatását. Ezzel kapcsolatban kísérleteket végeztünk és azt találtuk, hogy a cisztein csak bizonyos koncentráció (kb.  $5.10^{-3}$  M) alatt fejti ki védőhatását, növelve a koncentrációt  $10^{-2}$  M fölé, nemhogy csökkentené, hanem emeli a sugárzás hatását. Ezen eredményeinkről külön cikkben számolunk be. Hasonló adatokat közöl a ciszteinre K. *Flemming*<sup>10</sup> is, röntgenhemolízis vizsgálataival kapcsolatban.

Hogy az I—II. alatt leírt változások a fehérjék egyes frakcióin milyen mértékben játszódnak le, valamint, hogy az enzimatiszus hatásokért felelős enzim vagy enzimek melyik fehérje frakcióhoz tartoznak, további kutatás tárgyát képezik.

#### Összefoglalás:

Megállapítottuk, hogy a kis dózissal (max. 10.000 r) besugárzott szérumokban közvetlenül a sugárzás után fellépő réz ion megkötőképesség növekedés annak következménye, hogy a sugárzás hatására a vízből képződött oxidáns gyökök a fehérje láncok közötti összetartó erőket csökkentik és lehetővé teszik,

hogy új aktív csoportok kerülhessenek a fehérje molekula felületére. A sugárzásnak ez a hatása ciszteinnel növelhető.

Megállapítottuk továbbá, hogy a besugárzott szérumokban 37° C-on történő inkubálás hatására bekövetkező változások feltehetően enzimatiskus jellegűek, mivel ciszteinnel aktiválhatók, nátriumfluoriddal és monojódecetsavval inhibíthatók.

Köszönetünket fejezzük ki *Straub F. Bruno* akadémikusnak a munkánkban nyújtott értékes támogatásáért.

#### IRODALOM:

1. *Vincze*: Katonaorvosi Szemle, 9. 921. (1955) — 2. *Scholes és Weiss*: Nature, 17, 920—923. (1953) — 3. *Löwenthal és Edenstein*: Fermente, Hormone und Vitamine, 31. (1908) — 4. *Rév és Unger*: Kísérletes Orvostudomány, 3, 6 (1951), 4, 6 (1952), 6, 1, 27 (1954). — 5. *N. M. Sztzokjan*: Gyejtsztvije oblucsénia na organizm. 137—157 AN SZSZSZR, Moszkva, 1955. — 6. *Kocholaty és Jensen*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med 80, 36, 1952. — 7. *Kovács, Geszti, Előd*: Honvéderorvos, 9, 859—865. (1952). — 8. *Dale*: Biochem. Journ. 36, 80. (1942). — 9. *A. G. Pasziünszkij, M. Sz. Volkova és V. P. Blohina*: DAN. 101, 2, 317—320. (1955). — 10. *K. Flemming*: Naturwissenschaften 43, 87—88. (1956).

*Инженер-майор А. Винце, инженер-старший лейтенант Г. Биндер, старший лейтенант мед. службы д-р Д. Танка:*

#### ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ НА БЕЛКИ СЫВОРОТКИ

##### 2.

Роль протеолитических энзимовых эффектов при изменении белков сыворотки после их облучения *in vitro*

Авторами устанавливается, что увеличение связываемости Си-ионов в сыворотках после облучения малыми дозами (макс. 10.000 г), является следствием того, что окислительные радикалы, освобождающиеся из воды под влиянием облучения уменьшают связывающие силы между белковыми цепями и обеспечивают возможность связыванию новых активных групп на поверхности белковых молекул. Настоящее влияние облучения увеличивается цистеином.

Устанавливалось далее, что изменения в облученных сыворотках под влиянием их хранения при 37° C-ов являются энзиматическими, они активизируются цистеином и ингибируются флюоридом натрия и моноядовой уксусной кислотой.

*Dr. A. Vincze, Ing. Major in Res. — Gy. Binder, Ing. Oberleutn. in Res.  
Dr. D. Tanka, Oberleutn. d. San. in Res.*

#### DIE WIRKUNG DER RÖNTGENBESTRAHLUNG AUF DAS SERUMEIWEISSBILD

##### II. *Über den Einfluss der proteolytischen Enzyme auf die Veränderungen der in vitro bestrahlten Serumproteine*

Verff. stellten fest, dass in den mit kleinen Dosen (maximal 10 000 r) bestrahlten Seren unmittelbar nach der Einwirkung zu beobachtende Steigerung der Kupferbindungsfähigkeit dadurch zu erklären ist, dass die infolge der Bestrahlung aus dem Wasser entstehenden oxydierenden Radikale auf die zusammenhaltenden Kräfte in den Eiweissketten lähmend wirken und ermöglichen, dass neuere aktive Gruppen auf die Oberfläche des Eiweissmoleküls gelangen. Diese Strahlenwirkung kann durch Cystein gesteigert werden.

Sie stellten weiter fest, dass die in den bestrahlten Seren nach einer Inkubation bei 37° C auftretenden Veränderungen enzymartigen Charakter tragen und durch Cystein aktiviert, bzw. durch Natriumfluorid und Monojodessigsäure inhibiert werden können.

## Röntgensugárzás hatása szérumfehérjékre

### III. Cukrok hatása in vitro besugárzott szérumfehérjék változásaira.

Írta: Vincze András t. mérnökörnagy, Binder Gyula t. mérnökfőhadnagy,  
dr. Tanka Dezső t. orvosfőhadnagy.

A glükóz és más cukrok terápiás hatását a sugárbetegségekre már sokan vizsgálták és az egyes szerzők igen különböző eredményekre jutottak.

E. G. Majer<sup>1</sup> már 1926-ban leírta, hogy intravénásan adott glükóz hatására a tumorszövetek magasabb sugárszenzibilitást mutattak. Ezzel szemben P. Schumacher<sup>2</sup> 1929-ben közölt adatai szerint a glükóz hasonló esetben semmilyen effektust nem adott.

Újabban ezt a kérdést Loiseleur<sup>3 4 5</sup> és társai vizsgálták. Fentiekkel ellentétben azt találták, hogy a glükóz injekció a teljes test besugárzott állatoknál védőhatást mutat, amely védőhatás a túlélési százaléokban és a kezelt állatok testsúly állandóságában nyilvánult meg. Kiegészítik ezeket az eredményeket Kröning és Sigmund<sup>6</sup> vizsgálatai, akik szaccharoz etetésével tudtak besugárzott egereken védőhatást elérni.

Ellenkező eredményt kaptak Duplan és Rosenberg<sup>7</sup>, akik sem glükózzal, sem fruktózzal nem tudtak védőhatást elérni. Hasonló adatokat közölnek glükózra Bacq és Hervé<sup>8</sup> is.

A fruktóz védőhatását vizsgálták Wachtler és Hampel<sup>9</sup>, valamint Fochem<sup>10</sup>. Azt tapasztalták, hogy a fruktóz, bár a túlélést nem befolyásolja, gyorsítja a csontvelő regenerálódását.

Legújabbban Langendorff<sup>11</sup> és társai vizsgálták a glükóz, fruktóz, d-riboz, d-dezoxiriboz, arabinoz, mannoz, szorboz és glükózamin védőhatását, de egyik cukorral sem tudtak pozitív eredményt elérni.

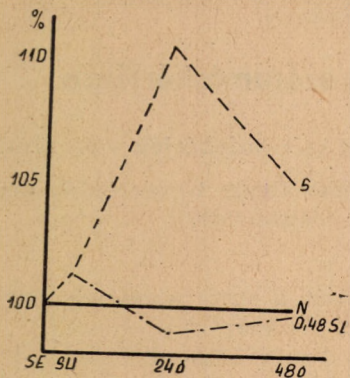
Saját kísérleteinkben a glükóz és fruktóz védőhatását in vitro kívántuk vizsgálni. Szubsztrátumként emberi szérumot használtunk. A besugárzást és a változások vizsgálatát az előző közleményünkben<sup>12</sup> leírtak szerint végeztük.

Az első kísérletsorozatban a vizsgált szérumokhoz 0,48% glükózt adtunk besugárzás előtt. A kapott eredményeket a megfelelő normál és 0,48%-os glükóztartalmú szérumokról az 1. az. ábra szemlélteti.\*

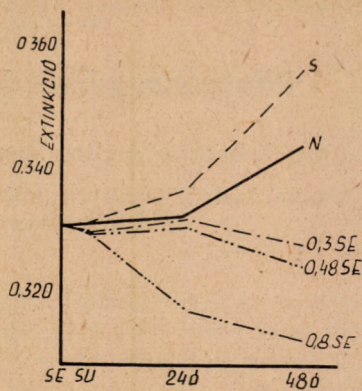
A glükóz mennyisége és a fehérje változásban beálló csökkenés közti összefüggés megállapítására kísérleteket végeztünk különböző glükóz mennyiség jelenlétében. A 2. sz. ábrából jól látható, hogy a glükóz védőhatása 0,3—0,8% között a cukortartalommal arányosan nő.

A glükóz védőhatásának finomabb vizsgálata céljából megvizsgáltuk, miképpen játszódik le a fehérjékben bekövetkező változás, ha a glükózt csak a besugárzás után adjuk a szérumhoz. Mint a 3., 4., 5. sz. ábrák mutatják, a glükóz a sugárzás után adagolva is csökkenti a sugárzás okozta fehérje változásokat. Ez a csökkenés azonban kisebb, mint az előzetesen adagolt glükóz esetében.

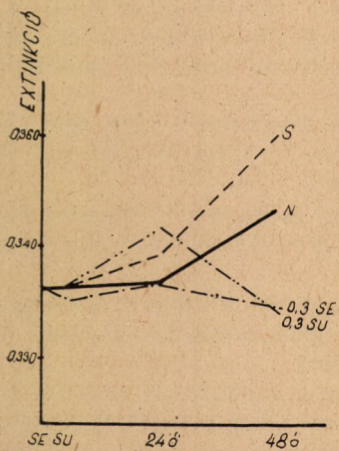
\* Az 1. sz. ábrán az idő függvényében ábrázoltuk a mért extinkciók egymáshoz viszonyított százalékos különbségét, a kezeletlen szérumot minden esetben 100%-nak véve. Az összes többi ábrán az idő függvényében a mért extinkciókat ábrázoltuk.



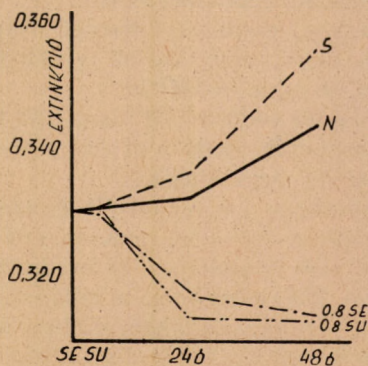
1. ábra.



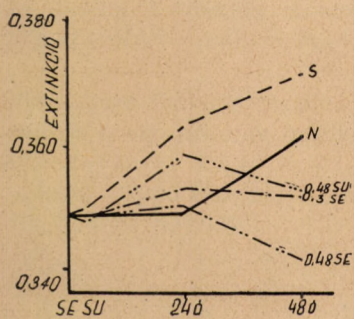
2. ábra.



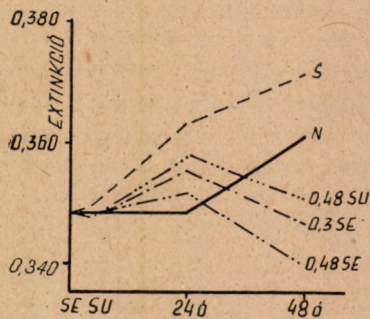
3. ábra.



4. ábra.



5. ábra.



6. ábra.



Mivel kísérleteink a cikk elején közölt egyes irodalmi adatokkal szemben, szintén a glükóz hatásosságát bizonyítják, érdekesnek tartottuk megvizsgálni a fruktozt is, mellyel mint azt a 6. sz. ábra mutatja, minőségileg azonos hatást kaptunk, mint glükóz esetében.

A cukrok védőhatásának magyarázatánál külön kell választani a cukrok sugárzás alatti és sugárzás utáni hatását.

Sugárzás alatt a cukrok azáltal védenek, hogy a támadó oxidáns gyököket a fehérjékről elvonják, miközben maguk glükuronsavvá oxidálódnak. A cukrok ezen változásával kapcsolatos vizsgálatainkat külön közleményben tárgyaljuk.

Ha feltételezzük, hogy az inkubáció alatt bekövetkező változások enzimatikus jellegűek, mint azt most megjelent másik közleményünkben<sup>13</sup> bizonyítjuk, a cukrok sugárzás utáni védőhatására két magyarázat adható:

1. A cukor a proteolizáló enzimeket inhibálja.

2. A cukor a fehérjék aktív csoportjaihoz kapcsolódva csökkenti a proteolizáló enzimek hatékonyságát. (Kompetitív antagonizmusban van a proteolizáló enzimekkel.)

Hogy ezt az inhibáló hatást a cukrok milyen formában fejtik ki, további vizsgálatra szorul. Mindenesetre igen valószínű, hogy azoknak a fehérje láncoknak a szétválását, illetve kiegyenesedését, amelyek a hidrogén hidak feloxidálódásának nem enzim hatásra bekövetkező spontán következményei, a cukrok nem tudják megakadályozni. Az inkubáció alatt a cukrok jelenlétében is bekövetkező változások valószínűleg azoknál a fehérjéknél lépnek fel, melyek láncai között csak kevesebb hidrogén hid oxidálódott fel, és az összekötő erők ezért csak az inkubáció magasabb hőfokán tudtak a szétnyílásig fellazulni.

A cukrok szerepével kapcsolatban felmerülhet, hogy a cukrok még azáltal is kifejthetnek bizonyos védőhatást, hogy a vízmolekulákat a fehérjék közeléből elvonják. Ilyen védőhatást fejtenek ugyanis ki különféle vízdoldható sók is. *Bachofer* és *Pottinger*<sup>14</sup> leírták, hogy  $10^{-3}$ — $10^{-1}$  mol koncentrációban jelenlévő ammóniumszulfát védőhatást fejt ki az *Escherichia coli* bakteriofágra. Kisebbségű védőhatást fejtenek ki egyéb sók is, pl. kalciumklorid, magnéziumszulfát, nátriumklorid is. A szerzők feltételezik, hogy a gyökökkel nem reagáló sók védőhatása ezen sók vízelvonó képességén alapszik.

A sóknak vízelvonással kapcsolatos védőhatásának analógiájára feltételezhető, hogy a cukrok a vízmolekulákat a fehérjék közeléből elvonva a sugárzás alatt a vízből képződő aktív gyökök számát, a sugárzás után pedig a szétlazult fehérje láncok közé beékelődni törekvő és a hidrolitikus folyamatokhoz szükséges vízmolekulák számát csökkentik.

Bár a cukrok ezen vízelvonó szerepén alapuló védőhatása tekintettel az alkalmazott és hatásosnak talált kis cukormennyiségekre, a fentebb ismertetett más védőmechanizmusokhoz képest igen kicsi lehet, mindenesetre ez is hozzájárulhat a védőhatás növeléséhez.

A fenti vizsgálatokból azonban egyértelműleg megállapítható, hogy a cukrok azáltal, hogy lassítják a fehérjék lebomlását, szükségképpen lassítják a toxikus hatású fehérjék képződésének sebességét is. In vivo viszonyok esetén ebből arra lehetne következtetni, hogy a cukrok egyik védőhatása abban áll, hogy a toxinok képződését lassítják, s ezzel a szervezet természetes detoxikáló rendszerének időt adnak a toxikus fehérjék eltávolítására.

## Összefoglalás:

In vitro vizsgáltuk glükóz és fruktoz hatását besugárzott és inkubált szérumfehérjékre. Megállapítottuk, hogy a glükóz 0,3—0,8%-os koncentrációban, mennyiségével arányosan lassítani és csökkenteni képes a szérumfehérjék besugárzás utáni lebomlását. Fruktóz esetében azonos, de gyengébb hatást tapasztaltunk. A változások feltételezett mechanizmusát tárgyaljuk.

Köszönetünket fejezzük ki *Straub F. Bruno* akadémikusnak a munkánkban nyújtott értékes támogatásáért.

## IRODALOM:

1. E. G. Majer: *Klin. Wschr.* 1926. 1519. — 2. P. Schumacher: *Klin. Wschr.* 1929. 585. — 3. J. Loiseleur és Fr. Baclèsse: *C. r. Soc. Biol.* 141, 743. és 1160. 1947. — 4. J. Loiseleur és G. Velley: *C. r. Acad. Sci.* 230 (1950) 2132, 231 (1950), 182. — 5. J. Loiseleur: *Ann. Inst. Pasteur*, 84 (1953), 1001. — 6. F. Kröning és R. Sigmund: *Zschr. Naturforsch.* 10b (1955), 322. — 7. J. F. Duplan és A. J. Rosenberg: *C. r. Acad. Sci.* 239 (1954), 116. — 8. Z. M. Bacq és A. Hervé: *Bull. Acad. roy. med. Belg. Sér. VI.* 17 (1952), 13. — 9. F. Wachtler és K. Hampel: *Wien. Med. Wschr.* 1952. 1003. — 10. K. Fochem: *Strahlenther.* 93 (1954), 466. — 11. H. Langendorff, R. Koch, U. Hagen és H. Scharnbeck: *Strahlenther.* 99 (1956), 121. — 12. Vincze A., Binder Gy., dr. Tanka D.: *Katonaorvosi Szemle*, 1957. május. — 13. Vincze A., Bindler Gy., dr. Tanka D.: *Katonaorvosi Szemle*, 1957. május. — 14. Bachofer és M. A. Pottinger: *J. Gen. Physiol.* 36. (1953) 345.

*Инженер-майор А. Винце, инженер-старший лейтенант Дь. Биндер, старший лейтенант мед. службы д-р Д. Танка:*

## ВЛИЯНИЕ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ НА БЕЛКИ СЫВОРОТКИ

### 3.

Влияние сахарных продуктов на изменения облученных белков сыворотки.

Авторами обследовалось in vitro влияние глюкозы и фруктозы на облученные белки сыворотки. Устанавливалось что глюкоза в концентрации 0,3—0,8 %, в зависимости от количественных условий уменьшает и удлиняет распад белков сыворотки после облучения. Влияние фруктозы похоже но слабее. В статье трактуется предположенный механизм вышеуказанных изменений.

*Dr. A. Vincze, Ing. Major in Res. — Gy. Binder, Ing. Oberleutn. in Res.  
Dr. D. Tanka, Oberleutn. d. San. in Res.*

## DIE WIRKUNG DER RÖNTGENBESTRAHLUNG AUF DAS SERUMEIWEISSBILD

### III. Über den Einfluss einiger Zuckerarten auf die Veränderungen der in vitro bestrahlten Serumproteine

Verff. untersuchten in vitro die Wirkung der Glukose und Fruktose auf die bestrahlten und inkubierten Serumproteine. Sie stellten fest, dass die 0,3—0,8%-igen Glukoselösungen den durch Bestrahlung bedingten Eiweisszerfall parallel mit der jeweiligen Konzentration der Lösung zu verlangsamten und zu mindern imstande sind. Die Fruktose wirkte ähnlich, aber schwächer. Der vermutete Mechanismus des Zustandekommens dieser Veränderungen wird besprochen.

# Katonai célpontok éjszakai felismerésének javítása étrendi úton

## III. közlemény

(Kísérletek növényi festékekkel és összefoglaló értékelés.)

Írta: **Resofszi Pál** dr. t. orvosalezredes.

### VI. Kísérletek növényi festékek adagolásával

Az étrendi kísérletek eredménye, mint láttuk, a színesfőzelékek jelentőségére hívta fel a figyelmet. Ez az eredmény új irányt adott a további kísérletek megtervezésének, mindenekelőtt azonban újabb kritikai szempontokat vett fel az éjszakai látás étrendi befolyásolhatóságára vonatkozó irodalmi adatok feldolgozásában.

Ha megvizsgáljuk azoknak a szerzőknek észleléseit, akik az étrendben elfogyasztott „A“-vitamin és karotin hatásossága mellett foglaltak állást, egész sor olyan adatot találunk, amely ezt az elképzelésünket alátámasztja. Azok a megfigyelések, melyek általában a hiányos táplálkozásra vonatkoznak (*Graefe, Holcomb, Kravkov*), minden további nélkül magukban foglalják a zöldfőzelékek hiányát is. Bár kétségtelen, hogy egyéb táplálkozási hiányok (fehérje, szénhidrát, különböző vitaminok) akár közvetlenül a látó apparátusra, akár a központi idegrendszerre hatnak, szintén befolyásolhatják az éjszakai látást.

Azok a szerzők, akik a hemeralópia kifejlődésében, vagy megelőzésében az „A“-vitamint és karotint hatásosnak találták, legtöbbször a bőséges, színes növényi élelmiszerek fogyasztását észlelték. Így Sós a paprikás szalonnát fogyasztó népesség között a hemeralópia előfordulását ritkábbnak találta és ezt a fűszerpaprika magas karotintartalmával magyarázta. *Marej* a Szovjetunió egyik körzetében eredményesen alkalmazott vadon burjánzó zöld növényeket, melyeket a népelelmezésbe rendszeresen beállítva a hemeralópia elterjedésének csökkenését érte el. A növényekből a karotint határozta meg és az elért eredményeket ő is a karotintartalommal magyarázta.

Azok a szerzők, akik a hemeralópia kezelésében a sárgarépat eredménnyel tudták alkalmazni, az elért eredményt szintén a karotintartalomnak tulajdonították (*Lohman, Zak*). A főzelék, gyümölcs étrendek előnyös hatását többen is észlelték, azonban az így elért eredményeket általában szintén a karotintartalom javára írták, anélkül, hogy a hatásmechanizmust részletesebben megvizsgálták volna (*Worsika*). *Birnbacher* megfigyelése, mely szerint a hemeralópia megjelenése évszakos ingadozást mutat, melynek csúcspontja a koratavaszi hónapokban van, szintén a téli és koratavaszi színesfőzelék hiány szerepére utal.

Azok a szerzők, akik a hemeralópia befolyásolását tiszta „A“-vitamin preparátummal (*Studnitz, Fehily*) vagy csukamájolajjal (*Pillat, Aykroid*) igyekeztek elérni, csak sokkal nagyobb adagokat, a napi étrendi szükséglet 20—50-szeresét találták hatásosnak.

Az a körülmény tehát, hogy az „A“-vitamin egymagában csak igen nagy adagokban bizonyult hatásosnak, míg növényi étrendben adva sokkal kisebb mennyiségekkel lehetett ugyanazt a hatást elérni, arra enged következtetni, hogy az „A“-vitamin szerepe nem szuverén az éjszakai látás mechanizmusában.

A növényekben a karotinon kívül a festékek egész sora található, melyeknek a fotokémiai szerepe a karotinéhoz hasonló, így a karotinoidok egész sora a klorofil csoport stb. (*Budnickája*). A karotin és karotinoidok az állati szervezetben az oxidoredukciós folyamatokban vesznek részt és ilyen minőségben a zöldnövények tápanyagainak egész sorával lehetnek kapcsolatban (*Gaszanov, Budnickája, Szavinov*).

A látási funkciókkal kapcsolatosan közvetlenül is felmerülhet más festékek szerepe. *Jancsó* a retinában leírt egy fluoreszcenciát mutató anyagot, melynek mennyisége az adaptáció során változik. *Wigger* ezt az anyagot „A“-vitaminnak tartja. *Schairer* és munkatársai azonban azt találták, hogy a fluorezskáló anyag a kísérleti állatok retinájában még akkor is megtalálható, ha azokat huzamos ideig „A“-vitamin hiányos étrenden tartja és a májból az „A“-vitamin teljesen eltűnik. Ez az észlelés is alátámasztja azt a feltevésünket, hogy az adaptációban az „A“-vitaminon kívül egyéb festékanyag is szerepet játszhat.

Az éjszakai látás lefolyásában a *Wald* által leírt ciklust a szerzők többsége ma már tényként fogadja el. E szerint a különböző élőlények foto-szenzibilis apparátusában különböző karotinoidok játszhatnak szerepet (*Wald, Mitchel*).

A festékeken kívül természetesen a növényi étrend egyéb anyagai is közvetlen összefüggésben állhatnak a látással. Így a retinabíbor alakulásában szerepet játszó reduktáz rendszer kofermentje, a nikotinsav (*Wald, Bliss*). A laktoflavin feltételezhető szerepéről már előbb említést tettünk.

A retinában *Wald* és tőle függetlenül *Studnitz* xantofilt tudott kimutatni. Ezen az alapon elindulva sikerült *Studnitz*nek heleniendipalmitensavészter készítményével az adaptációt kedvezően befolyásolni. A készítmény „Adaptinol“ gyári néven forgalomba is került.

Láthatjuk tehát, hogy az éjszakai látás javítása érdekében a színes növényi étrend számos anyaga jöhet számításba, amit az étrendi hatással foglalkozók ezideig nagyrészt figyelmen kívül hagytak, mert vizsgálataikban figyelmüket kizárólag az „A“-vitamin—karotin—tartalomra összpontosították.

A kísérletek további folytatásához először is azt kellett számításba vennünk, hogy a megelőző kísérlet során felhasznált színes főzelékekben elsősorban milyen festékanyagok fordulhattak elő. Az étrend részletesebb vizsgálatánál kiderült, hogy nagyobb mennyiségű karotinoidok és klorofilok előfordulásával kell számolnunk. Lényegesen kisebb mértékben számíthatunk a flavonok előfordulására, míg anthocianok legfeljebb nyomokban lehetnek jelen.

A várható eredmények szempontjából nem látszott szükségesnek, hogy kísérleteket állítsunk be a különböző festékcsoportok egyes festékeinek adagolásával. Tekintve főleg a karotinoidok nagy változatosságát, ez nem is látszott kivihetőnek. Feltétlenül érdemesnek ígérkezett azonban az egyes festékcsoportok, főképpen a karotinoid és klorofil csoport hatásának vizsgálata. Természetesen a katonai higiéné szempontjából a kísérlet célja megint csak a megelőző kísérletéhez hasonló kellett, hogy legyen: a valóságot megközelítő módszerrel az éjszakai látás kedvező befolyásolását megkísérelni, anélkül, hogy a festékek hatásmechanizmusának vizsgálatába részletesen bele tudnánk menni.

Az újabb kísérlet feladata tehát, hogy a már ismertetett metodikával vizsgálja karotinoid keverék és klorofil keverék naponta való adagolásának hatását az éjszakai látásra. A hatás biztos megítélésének érdekében célszerűnek látszott kétirányú kontroll beállítása. Az egyik csoport a vizsgálati csoportokkal teljesen azonos étrend mellett festék készítményt ne kapjon, a másik csoport pedig egy olyan komplett főzelékkészítményt, melyben főképpen a festék-

anyagok dominálnak a főzelék egyéb hatóanyagainak lehető kikapcsolásával. Ennek az elvnek alapján állítottuk be a következő kísérletet.

A kísérlethez az alábbi készítményeket használtuk:

a) *Parajpor*, melyet a következő módon állítottunk elő: mélyhűtött, előzőleg kolloid malmon őrlött parajt hőlégszékélyben 90 C°-on súlyállandóságig szárítottunk, majd darálón finom porrá őrltük. 1 g por megfelelt 25 g friss mélyhűtött parajnak. A szárító hő hosszú behatása alatt a fehérjék denaturálódtak, a vitaminok nagyrészt elpusztultak, így a por főképpen a paraj festékanyagait és ásványi anyagait tartalmazza.

b) *Nyersklorofil*, gyári készítmény, melyet sűrű pasztaszerű olajos oldatban használtunk.

c) *Sárgarépa karotinmentes festékanyagai*, a készítményt a Növényolajipari Kutató Intézettől kaptuk. Előállítására vázlatosan a következő volt: sárgarépa nedvét kipréselték, magas hőn térfogatállandóságig bepárolták, a visszamaradt sötétvörös, olajos oldatból a karotint ismételt kristályosítással kivonták. 100 g nyers sárgarépának megfelel 0,03 g olajos festékoldat, melynek megmaradt karotintartalma 0,000004 g. Az olajos oldat tehát karotint nyomokban tartalmaz, egyébként tartalmazza a sárgarépa összes egyéb festékanyagait. A parajporból 0,5 g-os tablettákat, a sárgarépa festékanyagból 0,03 g-os pilulákat, a klorofilból 0,01 g-os pilulákat állítottunk elő. Ezzel a naponta való adagolást kívántuk könnyebbé és biztosabbá tenni.

A kísérletet ismét egyik fegyvernemi iskola egy osztályán végeztük. A vizsgáltak létszáma 126 fő volt. Étrendjük, életmódjuk, munkájuk a kísérletet megelőző hat héten át és a kísérlet alatti időben teljesen megegyező volt. A vizsgáltakat négy csoportra osztottuk. Az I. csoport napi 1 g parajport kapott, létszáma 22 fő, a II. csoport napi 0,03 g répafestéket kapott, létszáma 35 fő. A III. csoport napi 0,01 g klorofilt kapott, létszáma 28 fő, a IV. csoport kezelés nélküli kontroll, létszáma 35 fő.

#### 4. táblázat.

A festék kísérlet előtt és alatt valamennyi kísérleti csoport által fogyasztott étrend színesanyag tartalma, napi átlagban

Kísérleti időszak	Nap	Színes főzelék gr.	Karotin mg.	„A“ vita I. E.	Össz. „A“ vitamin aktivitás
Kísérlet előtt	1—10	60	0,631	767	4553
	11—20	79	0,104	856	1480
	21—30	69	0,587	797	4319
	31—40	63	0,489	835	3769
Kísérlet alatt	1—10	115	0,844	925	5989
	11—20	61	2,176	809	13865

A kísérletet megelőző negyvennapos étrendet a 4. táblázat tünteti fel. Látható, hogy a színesfőzelék fogyasztás végig igen alacsony, nem éri el az átlag 80 g-ot. Az „A”-vitamin bevitel végig a szükséglet alatt marad, a karotin fogyasztás pedig nem éri el az 1 mg-ot.

A kísérlet alatt a főzelék fogyasztás a kísérlet első tíz napjában, a karotin fogyasztás a kísérlet második tíz napján kissé emelkedik ugyan, de így is jóval alacsonyabb az előző étrendi kísérletben fogyasztott mennyiségeknél.

Az étrendi adatok megállapításához történt karotin meghatározások eredményeit a 4/a. táblázat mutatja.

4/a. sz. táblázat

**A festékkísérletek idején fogyasztott élelmiszerek karotin tartalma (mg. ‰).**

Tej	ny.	Fűszerpaprika	3,20
Vaj	ny.	Paradicsompüré	1,14
Sajt	ny.	Lecsó	1,16
Szárzaborsó	0,18	Paraj	2,50
Lencse	0,25	Káposzta	ny.
Sárgarépa	3,70	Túró	ny.
Kalarábé	ny.		

A látásvizsgálatot ugyanolyan módszerrel végeztük, mint az előző kísérletnél, elsőízben a festékek fogyasztását megelőző napon, másodikízben a kísérlet huszadik napján. A vizsgálatok részletes eredményét az 5/a, 5/b, 5/c, 5/d.

5/a. táblázat.

**Festék kísérlet I. csoportjának látásvizsgálata**

N é v	Meglátási idő mp. a kísérlet	
	elején	végén
Z. F.	3	2
C. Gy.	20	3
Á. T.	7	9
A. L.	6	7
T. A.	32	4
B. F.	20	7
M. S.	10	4
T. T.	8	14
D. E.	122	32
K. Gy.	95	9
M. R.	5	3
V. T.	29	10
Cs. L.	16	6
N. I.	6	3
P. L.	8	2
T. B.	15	6
B. L.	44	27
G. I.	12	2
M. K.	16	4
K. T.	48	3
K. M.	6	3
F. K.	47	3

táblázatok tartalmazzák. A látásban észlelt változások hibahatárának megállapítására ismét a standard deviációt számítottuk ki és azt 6—9-nek találtuk, tehát a 7 mp-es vagy ennél nagyobb eltéréseket vettük változásnak. A változások megoszlását a 6. táblázat tünteti fel. Láthatjuk, hogy az I. csoportban a meglátási idő a vizsgáltaknak több mint felénél, a II. csoportban kb. felénél és a III. csoportban is csaknem felénél rövidült. Ezekben a csoportokban a látási idő megnyúlását nem észleltük. A IV. (kontroll) csoportban a vizsgáltak kétharmadánál a látási idő változatlan maradt, míg egynegyedénél rövidülés volt észlelhető. Ezt a megoszlást szemlélteti a 7. ábra.

5/b. táblázat.

**Festék kísérlet II. csoportjának látásvizsgálata**

Név	Meglátási idő mp. a kísérlet		Név	Meglátási idő mp. a kísérlet	
	elején	végén		elején	végén
A. P.	95	10	D. L.	8	3
D. N.	5	4	H. Gy.	5	2
H. T.	10	3	H. J.	23	5
H. O.	32	12	J. I.	26	5
K. F.	16	7	K. J.	9	4
K. A.	9	11	K. J.	25	3
K. P.	12	3	M. J.	4	3
P. A.	35	3	S. J.	28	7
Sz. J.	14	19	T. M.	5	2
R. B.	60	12	A. J.	6	3
H. B.	30	4	J. S.	14	3
K. D.	12	4	K. L.	51	5
K. P.	7	5	K. J.	14	4
M. B.	6	2	P. F.	15	3
Sz. J.	8	3	Sz. L.	5	10
Sz. A.	2	4	Sz. J.	13	5
T. M.	11	16	U. L.	12	6
V. L.	10	10			

Az észlelt kísérleti adatok közötti összefüggést ismét a matematikai statisztika módszerével értékeltük, az előző kísérletéhez hasonló módon.

A meglátási idő középértékeit a következőnek találtuk:

I. csoport, kísérlet elején 26 mp., kísérlet végén 8 mp.

II. csoport, kísérlet elején 19 mp., kísérlet végén 6 mp.

III. csoport, kísérlet elején 20 mp., kísérlet végén 5 mp.

IV. csoport, kísérlet elején 18 mp., kísérlet végén 17 mp.

Ennél a kísérletnél sokatmondó a látási idők rövidülésének középértéke is:

I. csoportnál 22 mp.,

II. csoportnál 12 mp.,

III. csoportnál 15 mp.,

IV. csoportnál 5 mp.

Az eltéréseket, hasonló okokból, mint az előző kísérletnél, ismét a Wilcoxon-módszerrel analizáltuk. Ebben az esetben érdemes volt összehasonlítani a kísérleti csoportok eltérését a kontroll csoporttól. Azt találtuk, hogy a IV. és I., illetve a IV. és II. csoportok között az eltérés erősen szignifikáns ( $P < 1\%$ ). A IV. és III. különbsége is szignifikáns ( $P < 5\%$ ). A kísérleti csoportok egymásközötti eltérését analizálni azért nem látszott érdemesnek, mivel a különböző festékek adagolása biológiai értelemben egymás között nem adekvát mennyiségekkel történt. Így nem várható ilyen összehasonlítástól az sem, hogy a festékek hatásossági sorrendjét megadja.

5/c. táblázat.

### Festék kísérlet III. csoportjának látásvizsgálata

N é v	Meglátási idő mp. a kísérlet	
	elején	végén
B. J.	9	6
B. T.	13	4
B. I.	14	4
B. L.	6	6
É. J.	13	4
H. A.	12	7
K. A.	13	7
K. J.	44	10
K. S.	20	4
P. L.	14	9
L. Gy.	3	4
Sz. J.	15	13
Sz. Z.	15	3
T. J.	5	6
T. P.	6	6
T. P.	10	3
D. J.	4	4
D. J.	44	13
F. J.	3	4
H. F.	5	3
K. Gy.	3	4
M. J.	6	3
M. J.	14	3
M. K.	3	4
Sz. M.	128	7
S. S.	5	2
Sz. E.	14	15

A festékek adagolásával végzett kísérlet eredménye tehát igazolta előzetes feltevésünket. Kétségtelenül bizonyította a kísérlet, hogy karotinmentes növényi festékkeverékkel és kémiailag definiált nyers klorofillal a meglátás ideje rövidíthető volt.



Meg kell itt jegyezni, hogy a kísérleti időszakot megelőző étrend színesfőzelék tartalma igen alacsony volt, és a kísérlet alatti időszakban is olyan kevéssé emelkedett, hogy a téli hiányállapot csúcspontján a szervezet feltöltésére még nem volt alkalmas. Ezzel magyarázható az a tény, hogy az elért eredmények ebben a kísérletben számukban és mértékükben jóval nagyobbak az előző étrendi kísérlet eredményeinél. Valószínűleg részben ezzel magya-

5/d. táblázat.

**Festék kísérlet IV. csoportjának látásvizsgálata**

Név	Meglátási idő mp. a kísérlet		Név	Meglátási idő mp. a kísérlet	
	elején	végén		elején	végén
Cs. P.	5	4	J. T.	6	6
M. Z.	6	12	Z. P.	39	5
D. L.	31	10	F. O.	3	9
K. I.	7	7	D. G.	7	8
B. Gy.	34	24	D. F.	5	12
V. L.	7	6	V. L.	4	8
Sz. P.	5	3	P. G.	14	9
Sz. Z.	7	5	V. S.	28	9
K. L.	90	7	H. I.	15	4
Sz. A.	19	4	G. K.	20	8
P. D.	6	4	K. L.	30	15
H. L.	5	15	M. L.	13	7
T. L.	7	7	Z. J.	18	22
U. F.	5	9	V. L.	7	9
D. P.	7	20	H. J.	8	6
B. Gy.	90	88	F. Gy.	8	5
T. A.	8	8	S. J.	44	42
H. M.	6	5			

6. táblázat.

**A meglátási idő változásainak megoszlása a festék kísérletben**

Csoport	Kezelés	Vizsgáltak száma	Meglátás ideje		
			rövidült	változatlan	megnyúlt
			számú esetben		
I.	parajpor	22	13	9	—
II.	répa festék	35	18	17	—
III.	Klorofil	28	12	16	—
IV.	kontroll	35	10	22	3

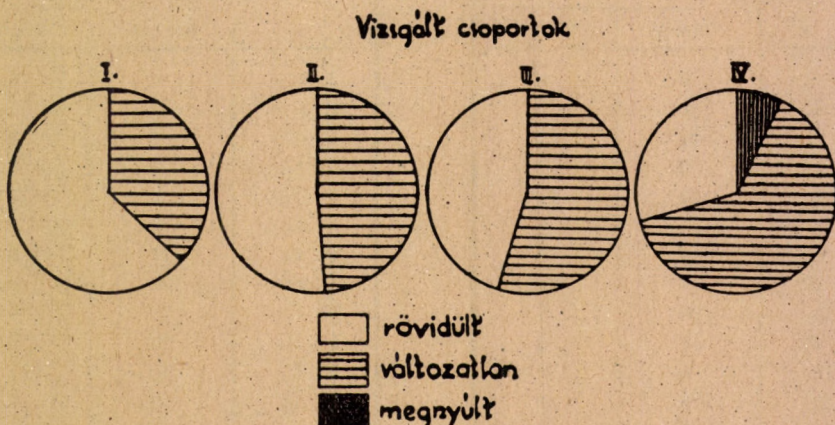
rázható az is, hogy egészen kis mennyiségű (napi 25 g friss parajnak megfelelő) parajporral a vártnál nagyobb hatás volt elérhető.

Ki kell emelnünk azt is, hogy az elért hatás igen alacsony, az előző kísérletben észlelteknél jóval kisebb „A”-vitamin és karotin fogyasztás mellett fejlődött ki.

Erdemes külön kiemelni a kontroll-csoport viselkedését.

Az étrendben az „A”-vitamin és karotin fogyasztás a kísérlet utolsó tíz napján emelkedett. Ezzel és a kísérlet alatti minimális zöldfőzelék fogyasztás emelkedéssel magyarázható a kontroll-csoportban észlelt javulás, mely azonban kevés személyre terjedt ki és igen kismértékű volt, középértéke a standard deviació alatt maradt.

A festék adagolására észlelt kifejezett változások, valamint ezek szignifikáns eltérése a kontroll-csoporttól, a vizsgált festék készítmények hatásosságát kétségtelenül igazolják.



7. ábra.

### VII. A kísérletek eredményei

A kísérletek leírása során az eredményeket igyekeztünk azonnal értékelni és belőlük a szükséges következtetéseket levonni. Mégis szükségesnek látszik az összes kísérletek egybevont áttekintésével ezekhez az eredményekhez még néhány további elgondolást hozzáfűzni. Erre főképpen azért van szükség, hogy tisztázzuk, egyrészt milyen konkrét végeredmények szűrhetők le a kísérleti tapasztalatokból, másrészt milyen problémákat vetettek fel az eredmények, melyek még tisztázatlanok és további kutatások tárgyát képezhetik. Szükségesnek látszik ezenkívül az is, hogy a kísérleti eredmények gyakorlati felhasználásának módjait és lehetőségeit tisztázzuk.

Mint említettük, az irodalom nem egységes abban a kérdésben, hatásos-e az „A”-vitamin a hemeralópia megelőzésében és kezelésében, egyáltalán alkalmazható-e az „A”-vitamin étrendi formában az éjszakai látás javítására. A kísérletek eredménye ennek a vitának eldöntéséhez egy lépéssel feltétlenül hozzájárul.

A kísérlet során alkalmunk volt az „A”-vitamin étrendben való adása esetén a hatás mértékét észlelni. A festék kísérletekben a kontroll-csoport a kísérlet előtti napi átlag 3—4000 I. E. fogyasztásáról fokozatosan áttért magasabb fogyasztásra, egészen 13 000 I. E-ig. Ennek ellenére ebben a csoportban az éjszakai látás javulása alig volt észlelhető. Ugyanakkor színesfőzelék, vagy fes-

ték készítmények adásával sokkal nagyobb hatás volt elérhető. Még kell azonban jegyezni, hogy a festék készítmények közül is hatásosabbnak látszott a több festéket tartalmazó karotinmentes répakivonat, vagy a teljes parajpor, mint a kémiailag definiált klorofil. Ezt a szignifikációk mértéke alapján mondhatjuk, bár mint említettük, erősen fenntartással, mivel a festék kísérleteket egymás között nem adékvát biológiai mennyiségekkel végeztük.

Ebből, vagy arra lehetne következtetni, hogy az éjszakai látásban a festékek szerepe nem egyforma, a hatásban inkább a karotinoid csoport dominál, vagy pedig arra, és ez látszik plauzibilisabbnak, hogy a festék komplexumok hatása nagyobb az egyes festékek hatásánál, beleértve az „A”-vitamin és karotin hatást is.

Ezt az elgondolást támasztja alá az a már említett körülmény is, hogy az irodalomban az „A”-vitamint hatásosnak talált szerzők többnyire az étrendi, színesfőzelékekben adott mennyiségeket vizsgálták, míg azok, akik kísérleteiket preparátumokkal végezték, az „A”-vitamint többnyire vagy hatástalannak találták, vagy csak igen nagy adagoktól láttak hatást.

A kísérletek tehát hozzájárultak az „A”-vitamin és növényi étrend hatássosságának tisztázásához. Eredményeink azonban egyáltalán nem érintik a hatás módját.

Metodikánk az éjszakai harcok látási körülményeit igyekezett utánozni. Így az észlelt hatást a látás számos jelensége befolyásolhatta, a módszer azonban ezeknek a jelenségeknek megfigyelésére és elkülönítésére nem volt alkalmas. Az eredmények a katonai higiéné szempontjából így is megfelelőek voltak. Annak az eldöntése, hogy az észlelt jelenségekben milyen szerepet játszik a fényérzékenység, adaptáció, kontraszt érzékenység, alaklátás megváltozása, utóképek keletkezése, intenzitása és eltűnése, a szemészeti kutatás területére tartozik.

Még kevésbé tisztázottak az észlelt jelenség fiziológiai-biokémiai alapjai. Valószínűnek látszik, hogy a Wald-féle retinabíbor-ciklus nem egyetlen faktora az éjszakai látásnak. Wald, majd Studnitz kimutatták a retinában a xantofilt, sőt Studnitz gyakorlatilag fel is tudta használni (Adaptinol), azonban maga is kiemeli azt, hogy ma még nem ismeretes, miképpen kerül a xantofil az éjszakai látás rendszerébe. Jancsó fluoreszkáló anyagának jelenlétét és szerepét az adaptációban többen kétségtelenül megerősítették. Schairer vizsgálatai alapján azonban csaknem bizonyos, hogy ez az anyag nem azonos az „A”-vitaminnal.

Kísérleteink eredménye tehát megerősíteni látszik azt, hogy a retinabíboron kívül egyéb fotoszenzibilis festékek is szerepelhetnek az éjszakai látás mechanizmusában.

Nem tisztázott ezeknek a jelenségeknek az összefüggése az általános sejtanyagcserével. Az észlelt csoportokba tartozó festékek, valamint az éjszakai látásban szerepet játszó vitaminok nagyrésze az általános sejtanyagcserében is szerepet játszik, főképpen az oxido-redukciós folyamatokban (*Budnickája*, *Szavínov*), és fermentatív folyamatokban (*Gaszanov*). Elképzelhető, hogy az említett anyagok a retina sejtjeiben is hasonló alapon fejtik ki hatásukat.

A látás központi idegrendszeri része számos idegi funkció befolyása alatt áll (*Szemenovszkája* és *Sztrucsikov*). Elképzelhető volna az is, hogy az éjszakai látást befolyásoló anyagok egy része ezekkel az idegrendszeri funkciókkal állhat kapcsolatban, akár közvetlen specifikus hatás, akár az általános sejtanyagcserén át történő befolyás útján.

Ezek mind elképzelhető megoldások, azonban megoldatlanok, a biokémia és fiziológia kutatásának tisztázására várnak.

Az elméleti megfontolásoktól függetlenül a kísérletek eredménye gyakorlati felhasználásra már ebben a formában is alkalmas. Hangsúlyoztuk már előljáróban is az éjszakai látás katonai jelentőségét, főképpen éjszakai rohamban és az éjszakai repülésnél, amikor a látás néhány mp-es kiesése is katasztrofális következményekkel járhat. Az az eredmény, hogy az étrendi behatással, illetve a festékek adagolásával átlagosan 10—20 mp-et sikerült nyerni a harcos számára, sőt éppen a kezdeti rosszabb értékeket mutató személyeknél lényegesen többet is, az eredmények gyakorlati felhasználásának komoly jelentőséget ad.

Az éjszakai látás javítása, mint közegészségügyi probléma, csúcspontját a tél végén és a koratavaszi hónapokban éri el. Mint katonai probléma, rendes körülmények között szintén télen, koratavasszal jelentkezik, azonban háború esetén más időszakokban is jelentős lehet. Számolni kell ugyanis azzal a lehetőséggel, hogy hadműveletek esetén a színesfőzelékek utánszállítása és helyszíni beszerzése egyaránt rendkívül megnehezített, vagy teljesen lehetetlen lehet az év bármely részében. Viszont kísérleteink azt mutatták, hogy a pozitív vagy negatív hatás kifejlődéséhez már néhány hét elegendő.

Ennek a problémának megoldására legértékesebb tapasztalatot a kis adag parajpporral végzett kísérlet adott. Jelentős felhasználási lehetőséget biztosít az a tapasztalat, hogy már ilyen kis mennyiségű porított színes főzellekkel is a teljes hatás érhető el.

A porított főzellek felhasználására már történtek próbálkozások egyéb katonai élelmezéstechnikai okokból. Azonban a tapasztalat azt mutatta, hogy a magyar népizés a porított készítményeket nem fogadta el, így ezek használata nehézségekbe ütközött. Mivel azonban a hatás napi 1—2 g porított színesfőzellekkel elérhető, a készítmény alkalmazása sokkal könnyebbé válik. Különböző főzellek- és zöldségporok kis mennyiségei jól használhatók ételekben, ízesítőnek és színezőnek, anélkül, hogy az ételnek eredeti, a népizés által elfogadott jellegét megváltoztatnák.

Előnye ennek a megoldási lehetőségnek az is, hogy kis mennyiségben, könnyen előállítható, könnyen tárolható és szállítható anyagokkal dolgozik. Ezeknek a mennyiségeknek előállítására az ország jelenlegi porító üzemi kapacitása is elegendő. További előnye, hogy rendkívül olcsón állíthatók elő, mivel olyan színesfőzellekből is lehet készíteni, melyek friss forgalomra már nem felelőnének meg. Fel lehet használni ezenkívül olyan növényi részeket, melyek általában nem kerülnek fogyasztásra (pl. karalábélevél stb.). Jól alkalmazhatók ezenkívül a vadon burjánzó zöldnövények levelei is (*Marej*). Tapasztalatunk szerint a hazai vadon burjánzó növényzet egy része levesekbe, zöldségelő, ízesítő anyagnak jól alkalmazható (*Molnár, Jávorka, Resofszki*) és így porított készítmények céljára ezek is felhasználhatók.

Végül meg kell jegyezni, hogy egyes, különleges esetekben, amikor gyors, erős hatásra van szükség, számításba jöhet festékkivonatok, vagy festékkomplekszumok gyógyszeres alkalmazása is. Ennek lehetőségeit biztosítani a farmakológiai és gyógyszeripari kutatás feladata lehet.

Összefoglalva kísérleteink legfontosabb eredményeit, a következőket állapíthatjuk meg:

a) A kísérletek bebizonyították, hogy az éjszakai látás az étrenddel olyan módon befolyásolható, hogy az a katonai hygiéne követelményeinek megfelel.

b) Az étrendi befolyásolás legfontosabb faktora a színes növényi élelmiszerek mennyisége. Az „A”-vitamin és karotin, úgy látszik nem egyedüli és nem is leghatásosabb tényezői az éjszakai látásnak.

c) A kísérletek felvetettek több tisztázásra váró élettani és biokémiai kérdést, de a kísérletek tapasztalatai a higiéniés gyakorlat számára már így is felhasználhatók.

d) A tapasztalatok szerint az éjszakai látás gyakorlatilag jól befolyásolható napi 200 g színesfőzelék fogyasztásával, de katonai célra szöbajöhet napi 1—2 g porított zöldfőzelék használata is. Ezenkívül a festékanyagok gyógyszeres formában való felhasználása is számításba vehető.

#### IRODALOM:

*Aykroid*: cit. *Studnitz*. — *Birch—Hirschfeld*: Ber. ú. d. Versamml. d. ophth. Ges. 1916. p. 197. — *Birch*: Ztschr. f. Augenh. 38, 57, 1917. — *Bliss*: J. Biol. Chem. 172, 165, 1948. — *Bliss*: ibid. 176, 563, 1948. — *Budnickája*: Izveszt, ANM. 4, 79, 1952. — *Fehily*: Brit. M. J. 220, 1947. — *Gaszanov*: Prob. Szovj. Fiz., Biokim. Farm. ANM. Moszkva, 1949. — *Graefe*: Arch. f. Ophth. 5, 112, 1859. — *Holcomb*: JAMA, 102, 786, 1934. — *Kravkov*: Glaz i jego rabota. Idateljszivo A. N., Moszkva, 1950. — *Lohmann*: Dtsch. Med. Wschr. 66, 569, 1940. — *Marej*: Gig. i. Szanit. 5, 31, 1948. — *Mitchel*: Vitamins and Hormones, Academic Press, New-York, 1943. — *Mielke*: Med. Klin. 36, 404, 1940. — *Molnár, Jávorka, Resofszi*: Honvédorvos, 1952. — *Molnár, Jávorka, Resofszi*: Katonaorvosi Szemle, 1953. — *Pillat*: Münch. Med. Wschr. 87, 225, 1940. — *Pillat*: 1929. cit. *Worsika*. — *Schairer, Platzelt*: Wirchows Arch. 311, 165, 1943. — *Schairer, Rechenberger*: Kl. Wschr. 22, 746, 1943. — *Sós*: A magyar néptáplálkozás tankönyve. M. O. K. T. 1942. — *Studnitz*: Physiologie des Sehens. 1952. — *Studnitz*: Dtsch. M. Wschr. 76, 550, 1951. — *Studnitz, Loewenich*: Naturwiss, 33, 189, 1946. — *Studnitz, Loewenich*: Kl. Mbl. Augenh. 111, 193, 1946. — *Studnitz, Neumann, Loewenich*: Pfürgers, Arch. 246, 252, 1943. — *Szavinov*: cit. *Budnickája*. — *Szemenovszkája, Sztrucskov*: Doklady A. N. 66, 761, 1949. — *Wald*: Vitamins and hormones. — Academic Press, New York, 1943. — *Wald*: J. gen. Phys. 19, 1936. — *Wald, Hubbard*: ibid. 32, 367, 1948/49. — *Wald, Zussman*: Nature. 140, 1937. — *Wigger*: cit. *Studnitz*. — *Worsika*: War. Med. 4, 331, 1943. — *Zak*: Wiener Kl. Wschr. 30, 592, 1917.

---

A leningrádi Sz. M. Kirovról elnevezett, Lenin-renddel kitüntetett Orvosi továbbképző Intézet Radiológiai és III. sz. Sebészeti Tanszék közleménye.

## Rádióaktív stroncium izotópok hatása a csonttörések konszolidációjára

Vesznyik Röntgenológiai és ragyológiai, 3, 18—21, 1956.

Írta: L. M. Kapica és A. D. Fjedorova.

Az utóbbi években sikeresen alkalmaznak rádióaktív izotópokat a szervezetben lejátszódó élettani folyamatok tanulmányozására. Ismeretes, hogy a szervezetbe került foszfor, kalcium és stroncium dominálón a csontszövetbe jut, ahol a rádióaktív kalcium nagyobb mennyiségben raktározódik, mint a stroncium, eloszlási képük azonban teljesen egyforma.

A szerzők kísérleteik céljait tüzték ki minimális dózisu rádióaktív stroncium izotópok hatásának tanulmányozását a csonttörések helyén fellépő callus-képződésre.

Vizsgálataikat 2—2½ hónapos, kb. egyenlő súlyú (1,5—2 kg) nyulakon végezték. Kísérleteikben subperiostálisan resecálták a jobboldali radiust. Erre a célra két, egymástól 3 mm távolságra felerősített körfűrész használta, s így valamennyi kísérletben egyforma csontdefektust kaptak.

A kísérletet 20 nyúlra állították be, melyek közül 6 szerepelt kontroll gyanánt. 14 nyúlra kétnaponként a törés konszolidációjáig rádióaktív stronciumot injiciáltak a fülvénaiba 1,6  $\mu\text{C}/\text{kg}$  testsúly mennyiségben. Ez a dózis nem fejtett ki toxikus hatást a szervezetre, mivel az állat általános állapota és a vérkép a megfigyelés egész ideje alatt változatlan maradt. Közepesen 1,5—2 kg súlyú nyulaknak minden alkalommal 3,2  $\mu\text{C}$  rádióaktív stroncium izotópot adtak i. v.

A rádióaktív stroncium izotóp lerakódását a csonttöréseknél képződő új csontszövetben az alábbi metodikával határozták meg:

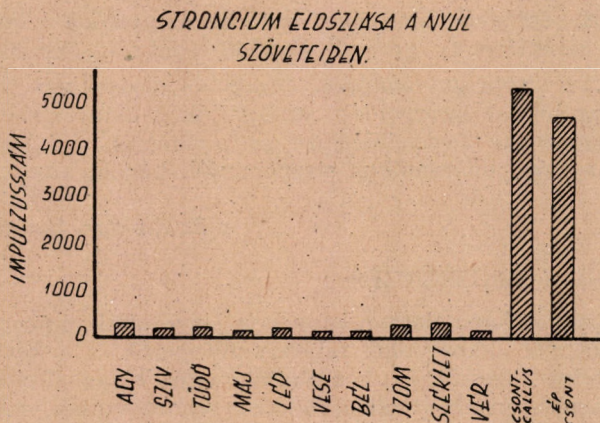
1. Naponta megszámlálták a mellső lábak felett a törés szintjében leadott impulzusok mennyiségét mind az operált, mind az ellenoldali radiusnál. Számláláshoz ún. „B”-típusú készüléket használtak. (Megjegyzés: A készülék 64-es alaosztású impulzusszámláló, elvi felépítésében megegyezik hasonló hazai készülékekkel. Előerősítő, nagyfeszültség, átszámloló és elektromechanikus számláló blokkból áll. A legelterjedtebb radiológiai műszer a Szovjetunióban. A ford.) A GM-csővet ólomkamrával fedték le, melyen 1,6 cm hosszú és 1 cm széles nyílású tubus volt.

2. Meghatározták a jobboldali radius csontcallusának fajlagos aktivitását (aktivitás/g csontszövet), valamint a baloldali radius megfelelő darabkájának fajlagos aktivitását.

3. Meghatározták a csontcallus és ép csontszövet hamujának fajlagos aktivitását.

Az állatokat a törés után 5—10—15—20 és 25 nappal elektromos árammal ölték le. A callusképződést röntgenogrammal és histológiai vizsgálatokkal kontrollálták.

Vizsgálataik alapján megállapítást nyert, hogy a rádióaktív stroncium alapvetően a csontszövetben rakódik le, nagyobb mértékben az újonnan képződő csontcallusban (1. ábra).



1. ábra.

Ugyanilyen eredményt adott a csontszövetből készített hamu fajlagos aktivitásának meghatározása.

Ilyen módon különböző kísérleti metodikákat alkalmazva egybevágó adatokat kaptak, amelyek a stroncium maximális elnyelődésére mutatnak a csontcallusban a 8—10. naptól kezdve. A stroncium koncentrációja a törés gyógyulásának későbbi stádiumában, úgy látszik, az ásványi sók lerakódási folyamat tükrözi csontosodásnál.

Ugyanezen kísérletcsoportban röntgenogramokat készítettek mind a kísérleti, mind a kontroll-nyulaknál. A röntgenogramm adatainak összevetésével, a törés lényegesen korábban fellépő konszolidációját lehetett megállapítani a kísérleti állatoknál, szemben a kontroll-állatokkal.

A cikkben közölt röntgenfelvételek alapján, 10 nappal a műtét után még gyengén kifejezett callus található a csontdefektus helyén, mindkét csoportnál.

A 15. napon a kísérleti állatoknál kifejezett callus látható, mely teljesen kitölti a csontdefektust. Kontroll-állatok röntgenogrammján ugyanakkor a callus mellett még jól kifejezett a törésvonal.

20 nappal a törés után a kísérlet alatt álló nyúl mellső végtagjainak röntgenogrammján kifejezett, a csontdefektust teljesen kitöltő callus látható. A callus és a törvégek közti határt észrevenni nem lehetséges. Ugyanakkor a kontroll-állatok röntgenogrammján a törvégeket muffszerűen átfogó callus látható, a törvégek és a callus határai jól megállapíthatóak.

A röntgenológiai adatok megfelelnek a csontcallus histológiai vizsgálati eredményeinek úgy a kísérleti, mint a kontroll-nyulaknál. A kontroll-állatok csontképződése jelentősen lassabb, mint a kísérletieké. Csaknem az összes kontroll-nyulaknál a 19. napon többé-kevésbé megfigyelhető hyalinus porc-

szigetek vannak, amelyek helyenként csontgerendákba mennek át. A kísérleti nyulaknál már 10 nappal a törés után megfigyelhető a callusképződés, a 19. napon pedig a Havers-csatornák kialakulása is.

Ilyen módon rádióaktív stronciummal végzett experimentumokban a kísérleti nyulaknál észlelhető gyorsult fraktúrakonzolidáció, feltételezhetőleg, a rádióaktív anyagoknak a fejlődő csontra gyakorolt izgató hatásán alapszik.

#### Következtetések

1. I. v. adott rádióaktív stroncium izotópok alapvetően a csontszövetekben rakódnak le, dominálón az újonnan képződő csontcallusokban.

2. Rádióaktív stroncium izotópok minimális dózisokban ( $1,6 \mu\text{C}/\text{kg}$  test-súly) gyenge izgatóként szerepelnek, stimulálják a csontszövet regenerációját és siettetik a csonttörés-konzolidációjának folyamatát, ami láthatólag nem a minimális mennyiségű anorganikus stronciumtól, hanem annak rádióaktivitásától függ.

Fordította: **Sztanyik László** dr.  
orvosőrnagy

#### SZERKESZTŐSÉGI MEGJEGYZÉS:

Fenti dolgozattal kapcsolatban meg kell jegyeznünk, hogy az abban leírt kísérletek eredménye akkor volna teljesen meggyőző, és a következtetések 2. pontja akkor volna jogosult, ha beállítottak volna olyan állatokat is, melyek ugyanolyan adagolásban *nem rádióaktív* stronciumot kaptak volna és ha ezeknél beigazolódott volna, hogy ez hatástalan. Mert csak ezután lehetne megnyugtató biztonsággal állítani, hogy a rádióaktív stroncium helyi lerakódásából kiinduló sugárzásnak van szerepe az eredményekben. Nem derül ki a dolgozattól az sem, hogy milyen stroncium-sót alkalmaztak. Ez pedig az esetleges utánvizsgálatok szempontjából nem volna érdektelen.

---