

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: Kísérlet. 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 farmakológiai-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 terapizálás 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 C¹⁴-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.

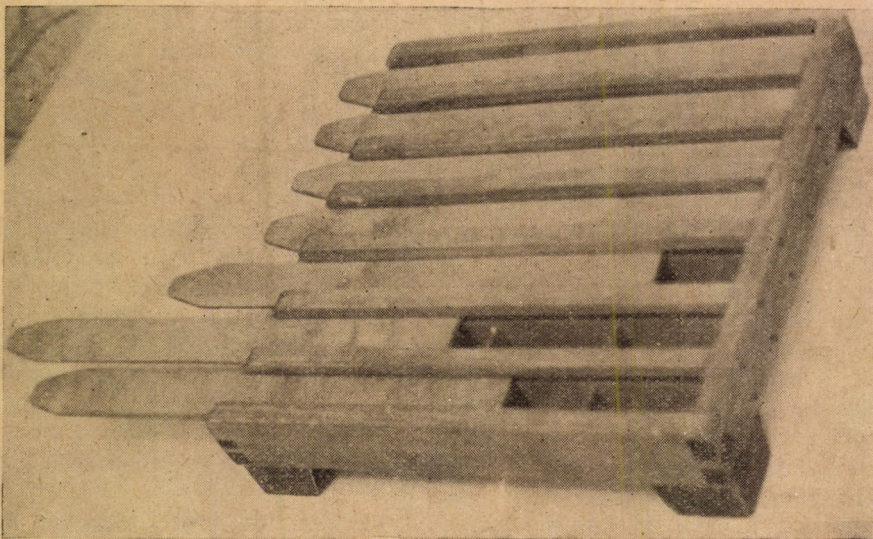
Másrészt, tekintettel arra, hogy a sugársérülés következtében a fehérjedestruktúrák nagyméretű, ugyanakkor a fehérje resynthesis is fokozódik, feltétlenül érdemesnek látszik megkísérelni a fehérjék protektív és főként terápiás alkalmazását is.

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 nőtény állatok aránya minden egyes csoporton belül azonos, az arány hím/nőtény — 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 dózisnak 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 ketrecceltük. A ketrecekbe a takarmányt feleslegben tettük, abból az állatok tettségük szerint fogyasztottak. Az alaptakarmány teljes darált zab (korpájával együtt) és az idénynek 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.)

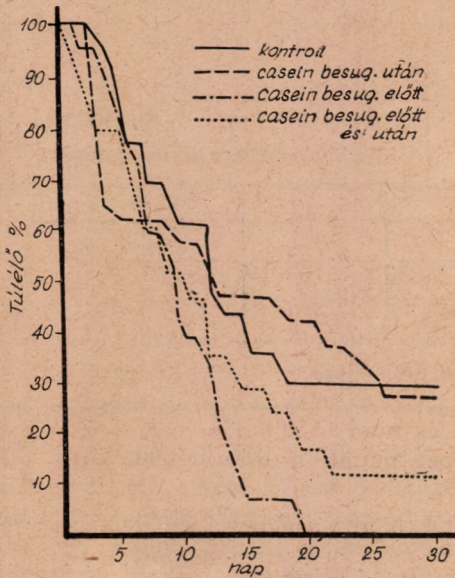
300 r dózis hatása 50% casein takarmány mellett.

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

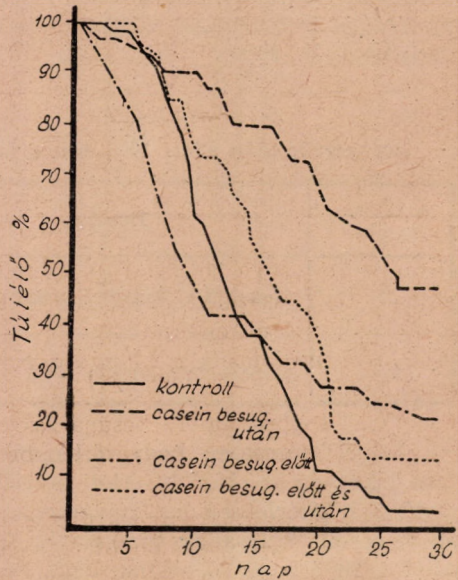
A kísérlet eredménye azt mutatja, hogy a besugárzás előtt adott 50 százalék casein kifejezetten hátrányos hatású, amennyiben a túlélők száma biztosan értékelhető csökkenést mutatott. Ez a hatás még kifejezettebb, ha a casein-adagolást a besugárzás után is folytattuk. Ebben az esetben a maximális túlélés 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.

Először 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 fehérjedestrukcíót (*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 fehérjedestrukcíóhoz vezessen. Ilyen módon nem is valószínű, hogy a szervezetnek a besugárzás előtt való bővebb feltöltése és ezáltal a transzportfehérje növelése a fehérjedestrukcíót számbavehetően növelné, és ezzel magyarázatul szolgálhatna a sugárzás előtt adagolt casein hátrányos hatására. Sokkal valószínűbb, hogy a fehérjedestrukcíó 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 dinamiás 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 diétát (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) Szublethális 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 dinamiás 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 Akad. Nauk. SSSR. 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. Phs. 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 механийма 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