

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 fejt 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 (*Stover* 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

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

Amennyiben feltételezzük, hogy az észlelt casein-védőhatás és besugárzás előtt adott casein hátrányos hatása az oxydatív anyagcsere befolyásolása útján jön létre, a szöveti oxigéntensio változtatásával a casein védőhatásában is változást kell kapnunk. Ha szöveti oxigén 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 oxigén 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 oxigén 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.

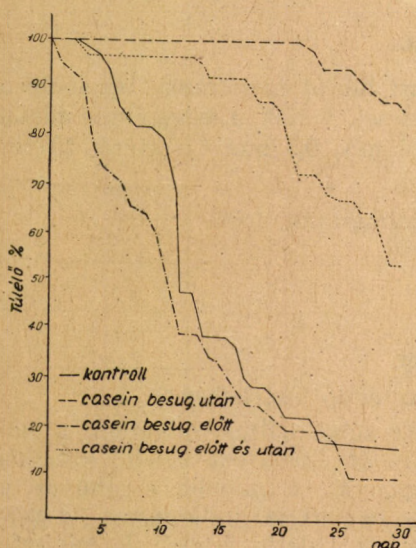
Az első kísérletsorozatban 193 állaton a *besugárzás előtt adott kalória-szegény takarmány befolyását vizsgáltuk a casein védőhatásra*. (6. táblázat). Azt találtuk, hogy a korpás takarmány önmagában nem változtatott az állatok túlélésén. Ugyancsak nem változott a túlélés az előző kísérletekben észlelt 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

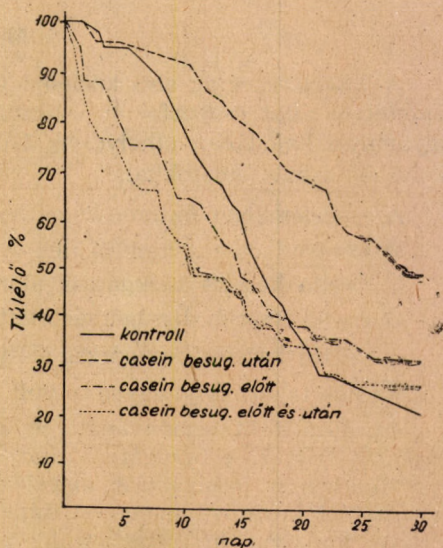
300 r hatása 10% casein és besugárzás előtt 80% korpa takarmány mellett.

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).



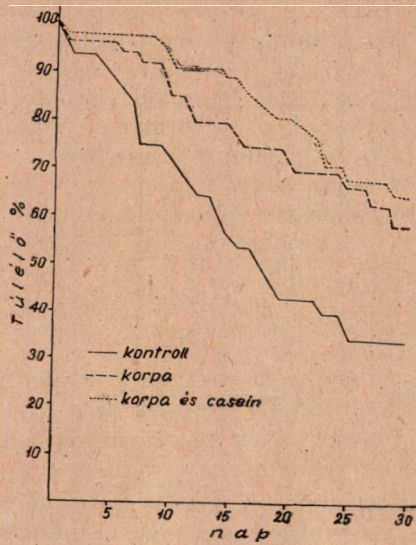
4. ábra. Az állatok túlélési görbéje 300 r dózis és besugárzás előtt adott 80% korpa takarmány mellett.



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 fiziológias 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 fiziológias körülmények közti profilaxist (kalória-szegény étrend) és fiziológias therapiás 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 vélőhatása 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 therapiás 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.
