

Sántha András dr. orvosalezredes, az orvostudományok kandidátusa

## Kísérletes adatok a biológiai sugárvédelemhez

### I. Gyulladásos mediátorok és homológ antigének hatása besugárzott egerek túlélésére\*

A kémiai sugárvédelem lehetőségeit korlátozza a sugárvédő anyagok túlnyomó részének az a sajátossága, hogy csak aránylag rövid tartamú profilaxist biztosítanak, mivel a sugárexpozíció idején a vegyületnek jelen kell lennie a szervezetben, továbbá, hogy optimális effektussal a letális sugárdózis-tartományban, aránylag szűk sávban rendelkeznek. Ismeretes, hogy a sugárdózis csökkenésével arányosan gyengül a radioprotektív vegyületek hatékonysága, a krónikus sugárbehatás esetén pedig meg sem nyilvánul. A profilaktikus sugárvédők kellemetlen mellékhatásaik miatt a legtöbbször nem felelnek meg a klinikai alkalmazhatóság követelményeinek, adagjuk növelését is akadályozzák a toxikus tünetek. Ilyen és hasonló megfontolások indokolják a biológiai sugárvédelem lehetőségeinek és módszereinek tanulmányozását, minthogy elvileg a biológiai sugárvédő eljárások tartós profilaxist biztosítanak és krónikus kisdózisú expozíció esetén szintén hatékonyak.

A biológiai sugárvédelem egyik legtöbbet kutatott és leginkább ismert területe az immunbiológiai eljárások alkalmazása, amelyek segítségével előzetes immunizálással lehet növelni a szervezet sugárrezisztenciáját. Az irodalomból számos adat ismeretes azzal kapcsolatban, hogy a szervezet ellenállását különféle vakcinákkal (11, 15, 16, 17, 18, 19), teljes szérummal (21, 34, 37), szérumfehérje-frakciókkal (4, 25, 35, 38), szervkivonatokkal (1, 5), vagyis különféle fehérjékkel végzett aktív (1, 6, 7) vagy a velük termelt antiszérumokkal létesített passzív (1) immunizálással jelentősen és tartósan sikerült növelni. Nyilvánvaló, hogy az így elért immunitás nem specifikus jellegű, mivel ma még nem ismeretes semmilyen specifikus radiotoxin, amellyel a sugárhatás tekintetében specifikus antitesteket lehetne termelni. Sokkal inkább arról van szó, hogy a különféle immunizálási eljárások azonos mechanizmus — a nonspecifikus immunvédelem növelése — révén serkentik a sugárkárosodott szövetek reparatív folyamatait. Ezzel végeredményben a regeneráció javára dől el a szöveti sugárkárosodás indukálta küzdelem a másodlagos ártalmas ágensek és a helyreállítás tényezői között, amit más szóval a rezisztencia növekedésének nevezünk.

Bár az ilyen immunitás haszna a kísérleti állatok sugárbetegségének kimenetelében mutatkozó jelentős javuláson objektíven lemérhető, egyet kell értenünk azok véleményével, akik jogosnak tartják a törekvést egy más típusú immunitás létesítésére (irodalom lásd: 11, 18). Ennek elméleti megvalósítását a radiotoxinok teóriája biztosítja, amint egy korábbi közlemé-

\* Az OSSKI fennállásának 10. évfordulója alkalmából rendezett jubileumi tudományos ülésen (Budapest, 1967. okt. 23—25.) elhangzott előadás alapján.

nyünkben részletesen kifejtettük (32). Ismeretes ugyanis, hogy az ionizáló sugárzás biológiai távolhatásainak egyes részjelenségeit humorális mediátorok szerepével magyarázzuk. Saját régebbi vizsgálataink (29, 30) alapján pl. a gastrointestinalis tünetek egy részét a Menkin-féle humorális gyulladásozó elméletből (10, 23, 24) ismert nekrozín, esetleg exudin és leukotaxin hatásának tulajdonítjuk. Csupán utalunk a hivatkozott közleményünkben (32) felsorolt, sokféle egyéb lehetséges humorális mediátorra. Mindezek a mediátorok — a fehérjetermészetűek közvetlenül, a többiek hapténként — antigénül használhatók fel a kísérleti állatok immunizálásakor. A velük nyert immunitás elsősorban az általuk kiváltott tünetek ellen jelent védelmet, ilyen tekintetben tehát specifikusnak vehető. A humorális elmélet hívei szerint az így termelt antitestek alkalmasak a sugárhatás másodlagos toxikus termékeinek specifikus megkötésére, még a sugáreffektus biokémiai fázisában, mielőtt a szöveti szintű biológiai károsodás létrejöhetne. Ennyiben volna előnyösebb ez a típusú immunitás az előbbi, nonspecifikusnál. Jelen közleményünkben azokat a vizsgálatainkat foglaljuk össze, amelyek a kérdést az ilyen relatív specificitás irányából igyekeznek megközelíteni.

Korábbi vizsgálatainkban szupraletális röntgenbesugárással kezelt és kezeletlen kutyák közt létesítettünk részleges parabiózist (29, 30, 31) és ezzel a pusztán humorális átvitelrel, a besugárzatlan állat tápcsatornáján (vékonybelén) analóg elváltozásokat tudtunk előidézni azokkal, amelyeket a besugárzott donorállaton észleltünk. Ezzel mi is igazoltuk, hogy az ionizáló sugárzás távolhatásainak részjelenségeit humorálisan át lehet vinni. A gyánított mediátorok közül legnagyobb valószínűséggel a már említett nekrozint, egy gyulladásozó eredetű polipeptidszerű endopeptidázt sikerült azonosítanunk. Ennek tisztított formájú változatával ugyanis besugárzás nélkül is előidézttük a vékonybél funkcionális és morfológiai sugárártalmához nagyon hasonló elváltozásokat (30, 31). Ilyen alapon jogosan feltételezhettük, hogy a nekrozint (melyet terpentinolajjal kiváltott pleuritis exsudatumból izoláltunk), illetőleg a besugárzott állatok szérumból a nekrozin előállítás módszerével kivont paraproteint, a *paranekrozint*, antigénül használva, velük a sugárhatással szembeni hatékony aktív vagy passzív immunizálás végezhető. A hatékonyság kritériuma első megközelítésben a sugárbeteg állatok túlélésére gyakorolt kedvező effektus lehet, a továbbiakban célszerű a részjelenségeket — elsősorban a gastrointestinalis zavarokat — ugyancsak vizsgálat alá venni.

## MÓDSZER ÉS EREDMÉNYEK

Vizsgálatainkat 20—25 g súlyú, nem beltenyészett, hím albinó egereken végeztük. Besugárzásuk az intézetünkben szokásos standard fizikai feltételek között történt (180 kV, 15 mA, 50 cm fókusztávolság, speciális műanyag-kaloda, 0,5 mm Cu+1 mm Al-szűrő, Siemens Stabilivolt, illetőleg Medicor THX—250 mélyterápiás készülék). A dózisteljesítmény átlagban 33 R/min. volt. A besugárzást egy alkalommal, az említett fizikai feltételek között kb. 95%-os letális 700 R-rel, illetőleg a szubletális 600 R-rel végeztük.

### Aktív immunizálás

A besugárzás előtt az egércsoportokat *Nisselbaum* és *Bodansky* (26) eljárása szerint immunizáltuk. A módszer lényege, hogy az antigéneket másodnaponként, 16 intraperitoneális injekcióból álló sorozatban, 0,1 ml-től 0,8 ml-ig emelkedő térfogatban és ennek megfelelően emelkedő fehérjetartalommal adjuk az állatoknak.

A fehérjetartalmat az ismert Lowry-eljárással határoztuk meg, illetőleg a liofilizett proteáz száraz súlyát analitikai mérleglen mértük le.

Kísérleti állatainkat az alkalmazott antigén, ill. injekció szerint a következő csoportokba osztottuk:

1. A Menkin-féle, tehát „valódi” nekrozinnal immunizált csoport. A kezdetben Menkin (24), majd Morton és Gorkin butanol-ammoniumsulfátos módszerével (10) kivont és tisztított nekrozint liofilizáltuk, használat előtt fiziológias sóoldatban szuszpendáltuk, biológiai aktivitását Gorkin szerint (10) ellenőriztük és az „egér-börnekrozis-egységekben” fejeztük ki.

2. Paranekekrozinnal immunizált csoport. Az antigént 800 R egésztest-röntgenbesugárzással kezelt kutyák 24 óra múlva levett szérumából, a nekrozinnal azonos módon állítottuk elő, liofilizáltuk és biológiailag standardizáltuk. Tulajdonképpen ezt az anyagot tartjuk a sugárhatás egyik mediátorának, nem magát a „valódi” nekrozint (30), tulajdonságaik azonban messzemenően megegyeznek, csupán oldékonyságuk eltérő.

3. Kontrollcsoport, amelynek kezelésére az előbbiekkal megegyező módon, azonban besugárzatlan, normál kutya szérumából előállított, ennél fogva a nekrotizáló hatás szempontjából inaktív frakciót használtuk. Ezt megkülönböztetésül nekrozinoideknak nevezzük.

4. Normál kutyaszérummal kezelt kontrollcsoport. A fehérjetartalmat szintén Lowry szerint határoztuk meg és az előző antigéneknek megfelelően, fiziológias sóoldattal hígítással állítottuk be.

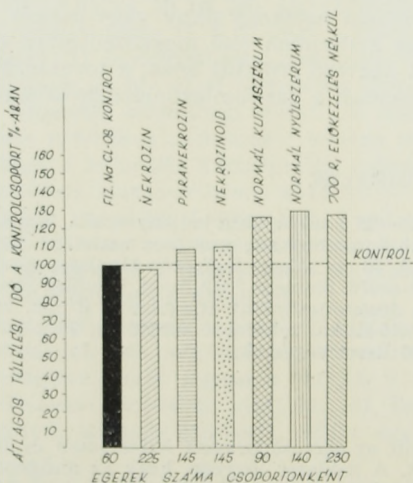
5. Normál nyúlszérummal injiciált csoport, az előbbi csoporttal azonos feltételek között.

6. Az antigénoldatok mindenkori térfogatával egyenlő mennyiségű fiziológias sóoldattal kezelt kontrollcsoport.

7. Minden előkezelés nélkül, csak 700 R-rel besugárzott csoport.

Az ismertetett aktív immunizálással kapott eredményeinket az 1. ábra szemlélteti. Az ábrázolás alapja a csoportok közepes elhullási ideje a kontrollcsoport átlagának százalékában kifejezve. Az oszlopok jelzik az egércsoportokat a fenti felsorolás sorrendjében. Az oszlopok alatt látható az

AKTÍV IMMUNIZÁLÁS HATÁSA 7000 RÖNTGEN-BESUGÁRZÁSSAL KEZELT EGÉREK TŰLEÉSÉRE



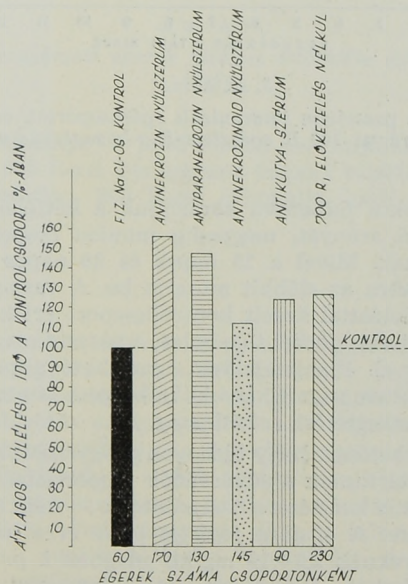
1. ábra

egy- csoportokban vizsgált állatok száma. Amint látható, a nekrozinnal, illetőleg a paranekezinnal kezelt csoportok átlagos túlélési értékei a kontrolltól nem térnek el jelentősen, tehát a velük végzett aktív immunizálás nem képes a letálist, megközelítő röntgenbesugárzás okozta elhullást mérsékelni. Ugyanez a helyzet a nekrozinooid-frakció esetén, míg a kutya- és nyúl-szérum statisztikailag értékelhető javulást eredményezett, azonban ez kisebb arányú, mint az irodalmi adatok alapján várható volna (9, 14, 15, 18). A 700 R-rel besugárzott, előkezeletlen csoport magasabb értéke annak tulajdonítható, hogy a fiziológiás sóoldattal kezelt kontrollcsoporthoz viszonyítva ez mentes volt az injekciók okozta traumától.

## Passzív immunizálás

Az aktív immunizálás sikertelensége ellenére is reméltük, hogy passzív immunizálással talán értékelhető hatást kaphatunk. A 2. ábra Arghittu és mtsai (1) módszerével passzívan immunizált egerek közepes elhullási idejét mutatja be az előző ábrához hasonló felépítésben. (Az elhullási és a túlélési idő kísérleteinkben nem különbözik, mert a 15 napos és a 30 napos túlélés gyakorlatilag azonos.) A passzív immunizálás lényege, hogy a nekrozinnal, paranekezinnal, ill. nekrozinooiddal 2 héten át immunizált nyulak steril szérumból 5 napon át adagoltunk az egereknek napi 0,2 ml-t, majd a 6. napon történt a besugárzás. A grafikon szintén százalékosan tünteti fel az egyes anyagoknak megfelelő csoportok átlagos túlélését. Az első oszlop a

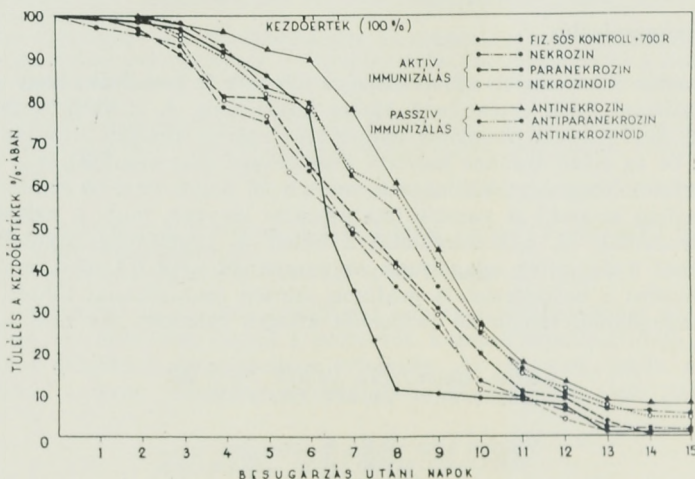
PASSZIV IMMUNIZÁLÁS HATÁSA 700 R-REL  
BESUGÁRZOTT EGEREK TULÉLÉSÉRE



2. ábra

fiziológiás sós kontroll, ezt követi a kutyanekrozinnal termelt nyúlsavóval, tehát *antinekrozinnal*, majd az *anti-paranekrozinnal*, és az *antinekrozinnal* savókkal kezelt csoport; tőlük jobbra a normál kutyaszerum elleni immun-savóval injiciált, végül a kezelés nélkül besugárzott csoport.

A grafikonon látható, hogy az antinekrozinnal és az antiparanekrozinnal kezelt csoport túlélése mind a fiziológiás sóoldatos, mind a csak besugárzott kontrollhoz viszonyítva hosszabb. Statisztikai értékeléssel a különbség erősen szignifikáns. Százalékosan az antinekrozinnal 55%-os, az antiparanekrozinnal pedig 47%-os javulást eredményezett. A normál szérumszuszpenzió és a teljes szérum elleni antisavó nem okoz szignifikáns eltérést.



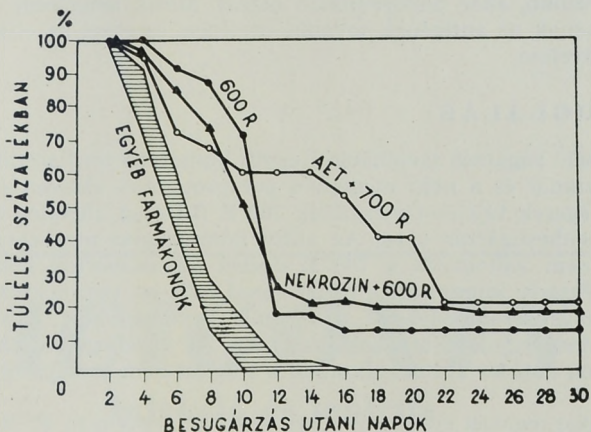
3. sz. ábra:

Aktívan, ill. passzívan immunizált egércsoportok napi elhullási aránya 700 R egésztest-Rtg-besugárzás után

A 3. ábrán napokra felbontva ábrázoljuk a kétféleképpen immunizált egércsoportok túlélési arányát, mégpedig minden csoport saját kiindulási értékét véve 100%-nak. Mivel a 15 napos és 30 napos túlélés közt nincs lényeges eltérés, az ábra az előbbit mutatja be. A vastag vonallal kihúzott görbe a fiziológiás sóoldattal kezelt kontrolles csoport értékét jelenti. Látható, hogy az aktív immunizálás görbéi tőle balra, a passzív csoportok görbéi pedig jobbra helyezkednek el. Planimetriásan igazolható a passzív immunizálás görbéi határolta területek szignifikáns különbsége a kontrolltól, ami az előző ábrából levont következtetést erősíti meg.

Felmerült az a lehetőség, hogy bizonyos gyógyszerekkel végzett előkezelés — amelyek nem tartoznak a sugárvédők csoportjába, csupán az elsődleges sugárreakció tünetei kezelésére használhatók — nem alkalmas-e a sugárrezisztencia növelésére. A 4. ábra foglalja össze erre irányuló kísérleteink eredményeit. Az egereknek 2,5—10 mg/kg adagban i. p. adtuk a következő gyógyszerek valamelyikét: Primpéran (metoklopramid), Torecan (thietilperazin), Etaperazin (perfenazin), Compazine (proklórperazin). Ezekről az

antimetikumoktól különbözik hatásában a Deseril (metizergid), melynek adagja 0,06 mg/kg volt. A gyógyszerek beadása után 30 perccel végeztük az egerek besugárzását 700 R-rel, majd a szokásos módon regisztráltuk az elhullásukat. Az ábrán a vonalkázott sáv területére esnek a gyógyszeresen előkezelt csoportok elhullási görbéi, ugyanebben fut le a kezelés nélkül 700 R-rel besugárzotté is. Ebből nyilvánvaló, hogy a felsorolt gyógyszerek túlélés szempontjából teljesen hatástalanok. Ugyanez a grafikon mutatja be a kontrollképpen AET (S,2-aminoetil-izotiuonium-bromid-hidrobromid) 1 mM/kg adagjával előkezelt és a 700 R dózissal besugárzott csoport elhullási görbéjét. Ugyanitt látható a folyamatban levő kísérleteink egyik



4. sz. ábra:

Röntgenbesugárzott egerek túlélése különféle előkezelés hatására

már értékelhető eredménye: A fenti módon nekrozinnal aktívan immunizált, majd a szubletális 600 R-rel besugárzott csoport túlélése szignifikánsan nagyobb, mint a kezeletlen, 600 R-rel exponálté, amit planimetriásan lehet igazolni.

## MEGBESZÉLÉS

A bevezetőben említett feltevés, hogy a biológiai sugárvédelmi eljárások nagyobb hatásszélességűek, mint a radioprotektív vegyületek, kísérleteink alapján csak a passzív immunizálás esetén igazolódott. Az aktív immunizálás ugyanis csak a szubletális sugárexpozíció esetén mutatkozott hatékonynak. Lehet, hogy az átlagban 260 mg/kg fehérjének megfelelő összes adag volt ki nem elégitő mennyiségű, és ennek többszöröse hatásos lehetne. A valószínűség ellenére is problematikus a kérdés eldöntése, mivel a nekrozin alkalmazott adagjától is közel háromszor akkora volt az immunizálás alatt álló egerek elhullása, mint a biológiai kontrolloké. A passzív immunizálás kedvező hatásában nyilvánvalóan összegeződik a specifikus antitestek és a nonspecifikus szérumfehérjék védőhatása.

Amint várható volt, a tüneti antiemetikumok nem módosítják az elhullást a 700 R sugárdózis után. Biztató azonban a még folyamatban levő kísérleteink egyik eredménye, mely szerint a szubletális sugárdózis esetén ettől eltérően kedvező a helyzet. (Ezekről az eredményekről későbbi közleményben számolunk be.) Ha a gyógyszereket besugárzás nélkül adagoltuk, elhullást még tartós használat esetén sem okoztak.

Eredményeinkből kitűnik, hogy sem az aktív, sem a passzív immunizálás nem jár dózisredukáló effektussal — legalábbis a 700 R-nyi egésztestbesugárzás után —, mivel 30 napon túl elhanyagolhatóan kis arányú volt a túlélés. Ez természetesen nem zárja ki a szubletális tartományban tapasztalható sokkal kedvezőbb, akár dózisredukáló hatást. Másik lehetősége az eredmények javításának az antigének további tisztítása és ezzel az eljárás specifikálásának növelése.

## ÖSSZEFOGLALÁS:

Az ionizáló sugárzás távolhatásai egyik humorális mediátoraként tekinthető, nekrozinnal és a neki megfelelő paraproteinnel aktívan és passzívan immunizált egerek túlélését vizsgálták 700 R ( $LD_{95/30}$ ), illetőleg 600 R szubletális röntgenbesugárzás után. Az aktív immunizálás meghosszabbította a szubletális, nem változtatta a 700 R dózisu állatesoportok közepes elhullási idejét. Passzív immunizálás nekrozinnal 55<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os, paranekrozinnal pedig 47<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os javulást eredményezett a vizsgált tartományban, azonban dózisredukáló hatása egyik eljárásnak sem volt. Az elsődleges általános sugárreakció esetén hatásos antiemetikumok a túlélést nem befolyásolják.

A technikai munkák elvégzéséért köszönetemet fejezem ki dr. Berki Ervinné asszisztensnőnek.

## IRODALOM:

1. Arghittu, C., Lenzerini, L., Rossi—Torelli, M.: *L'Igiene Mod.* 55: 615. 1962. — 2. Bagdasarov, A. A., Dvolajckaja—Barüseva, K. M., Bolotnyikova, F. I., Bogojavlenskaja, M. P., Fajnstejn, F. E.: *Probl. gemat. i pereliv. krovj* 3: 10. 1958. — 3. Baldandorzs, D.: *Vracs. gyelo* 10: 1073. 1958. — 4. Barnett, E. V.: *Calif Med.* 104: 463. 1966. — 5. Czeizel E., Vaczó Gy., Kertai P.: *Magy. radiol.* 16: 356. 1964. — 6. Czajkowski, N. P., Rosenblatt, M., Cushing, F. R., Vazquez, J., Wolf, P. L.: *Cancer* 19: 739. 1966. — 7. Czajkowski, N. P., Rosenblatt, M., Wolf, P. L., Vazquez, J.: *Lancet* 1967. 905. — 8. Darcy, D. A.: *Brit. J. exp. Pathol.* 45: 281. 1964. — 9. Gankevics, G. A.: Aktualnűje voproszi perelivanyija krovj. *Medgiz, Moskva.* 1959. tom. 7. p. 372. — 10. Gorkin, V. Z.: *Arh. patologij* 15: 13. 1953. — 11. *Gorizontov, P. D.*: Voproszi patogeneza, ekszperimentalnoj terapii i profilaktiki lucsevoj boleznyj. *Medgiz, 1960.* — 12. Graham, J. B., Graham, R. W.: *Cancer* 3: 709. 1950. — 13. Jacobson, L. O., Marks, E. K., Gaston, E. O.: *Rad. Res.* 5: 483. 1956. — 14. Kiszeljov, P. N., Buzini, P. A., Szemina, V. A.: *Vesztny. rentgenol. i radiol.* 3: 3. 1955. — 15. *Klemparszkaja, N. N.*: *Med. radiol.* 5: 3. 1956. — 16. *Klemparszkaja, N. N.*: *Bjull. ekszp. biol. i med.* 5: 22. 1956. — 17. *Klemparszkaja, N. N.*: *Med. radiol.* 2: 18. 1957. — 18. *Klemparszkaja, N. N., Alekszejeva, O. G., Petrov, R. V., Szoszova, V. P.*: *Voproszi infekcii, immuniteta i allergij pri osztrój lucsevoj boleznyj. Medgiz, Moskva.* 1958. — 19. *Klemparszkaja, N. N., Szoszova, V. F., Nyemirovics-Dancsenko, O. R., Lvicina, G. M.*: *Med. radiol.* 2: 65. 1957. — 20. Koch, R., Stähler, F.: *Strahlenther.* 121: 129. 1963. — 21. *Kravcsenko, A.*: *Med. radiol.* 6: 12/46. 1961. — 22. *Liapopoulos, P., Merchant, B., Harrel, B. E.*: *Pathol. — Biol.* 15: 587. 1967. — 23. *Menkin, V.*: *Science* 123: 527. 1956. — 24. *Menkin, V.*: *Biochemical Mechanisms in Inflammation.* 2<sup>nd</sup> Ed. Thomas, Springfield. 1956. — 25. *Moubray, J. F.*: *Immunol.* 6: 217. 1963. — 26. *Nisselbaum, J. S., Bodansky, O.*: *J. Biol. Chem.* 236: 401. 1961. — 27. *Petrov, R. V.*: *Med. radiol.*

2: 8/3. 1957. — 28. Reichard, S. M.: Radiol. 89: 501. 1967. — 29. Sántha A.: Honvédorvos 16: 271. 1964. — 30. Sántha A., Kutas V.: Honvédorvos 16: 50. 1964. — 31. Sántha, A.: Abstr. 3<sup>rd</sup> Int. Cong. Rad. Res., Cortina d'Ampezzo, 1966. — 32. Sántha, A.: Honvédorvos 19: 260. 1967. — 33. Stohlman, F. Jr., Brecher, G.: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 91: 1. 1956. — 34. Szverdlow, A. G.: Med. radiol. 4: 24. 1959. — 35. Ungar, G.: Anesthesiol. 27: 539. 1966. — 36. Veninga, T. S., Brinkman, R.: Int. J. Rad. Biol. 5: 283. 1962. — 37. Wagner, H.: Rad. biol. ther. 6: 645. 1965. — 38. Wide, L., Axén, R., Porath, J.: Immunochem. 4: 381. 1967.

# ACIGOXIN

## injekció és tabletta

Elsősorban a tachycardiával járó keringési elégtelenség tartós kezelésében javallt készítmény, mely a gyomor-bélrendszerből igen jól felszívódik, kifejezetten csökkenti az ingerképzést.

**ÖSSZETÉTEL:** 1 ampulla (2 ml) 0,2 mg acetyldigitoxint,  
1 tabletta 0,2 mg acetyldigitoxint tartalmaz.

**MEGJEGYZÉS:**

**FORGALOMBA KERÜL:**

Társadalombiztosítás	5×2 ml ampulla	8,50 Ft
terhére	100×2 ml ampulla	128,— Ft
szabadon rendelhető	40 tabletta	11,— Ft
	250 tabletta	49,60 Ft

**FORGALOMBA HOZZA:**

**KÖBÁNYAI GYÓGYSZERÁRUGYÁR  
BUDAPEST X.**