SZÉKFOGLALÓK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

URAY ZOLTÁN

SUGÁRSÉRÜLÉSEK MÉRSÉKLÉSE KÉMIAI ÉS BIOLÓGIAI ANYAGOKKAL

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
1825

Szerkesztő
GLATZ FERENC

Olvasószerkesztő
Pótó János

ISBN 963 508 218 5
ISSN 1419-8959

Kiadja
a Magyar Tudományos Akadémia, 2000
Felelős kiadó: Szabó B. István
Kiadói szerkesztő: Burucs Kornélia
Nyomdai előkészítés: MTA Történettudományi Intézete kiadványcsoportja
Tördelő: Csányi Attila
Nyomdai munkálatok: AKAPRINT Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető: Freier László ügyvezető igazgató

Uray Zoltán
az MTA külső tagja

Sugársérülések mérsékelése kémiai és biológiai anyagokkal

Elhangzott 1999. szeptember 14-én

Az ionizáló sugárzások káros biológiai hatásaival szembeni védekezésre alkalmazható farmakonok az alábbi csoportokba oszthatók:

1. *A radiointoxikációban használható farmakonok.* A radiointoxikáció megelőzésére, illetve kezelésére szolgálnak. Idetartoznak a *dekontamináló*, a *reszorpciót csökkentő, dekorporáló, anyagcsere-folyamatokat kondicionáló, sugárvédő* és *terápiás* farmakonok.

2. *A sugárvédő vegyületek* (radioprotektív anyagok). A sugárvédő vegyületek megakadályozzák, illetve mérsékelik a sugárártalom kifejlődését, fokozzák a szervezet sugárellenálló képességét, ha a sugárbehatás időpontjában hatékony formában és töménységben jelen vanak a szervezetben.

3. *A terápiás hatású anyagok.* A terápiás anyagok a sugársérülés után az emlősökben kialakult akut sugárszindrómát mérsékelik, és elősegítik a regenerációs folyamatokat. Restitúciót segítenek elő, szubsztituciós, illetve protektív terápiaként szolgálnak.

Mindhárom csoportba tartozó farmakonok a baleseti sugársérülések, valamint az onkológiai sugár-, illetve kemoterápia káros mellékhatásainak mérsékelésében és kezelésében fontos szerepet játszhatnak.

Kísérleti és klinikai tanulmányainkban mindhárom csoportba tartozó anyagokkal foglalkoztunk a következő témakörökben:

I. A környezeti baleseti jódexpozíciók (intoxikációk) megelőzése és mérsékelése kálium-jodiddal (KI) és sugárvédő anyagokkal. A pajzsmirigyrák 131-jód-terápiája során az egész test és a gonádok sugárterhelésének csökkentése sugárvédőkkel, biológiai anyagokkal és más farmakonokkal.

II. Új, eddig le nem írt, alacsony toxicitású sugárvédő vegyületek kimutatása és hatásmechanizmusuk vizsgálata.

III. Új terápiás anyagok (tímuszkivonatok, lépkivonatok, citokinek) restitúciós hatásainak kimutatása, a baleseti sugárterhelés, illetve az onkológiai sugár- és kemoterápia szupportív terápiájának optimalizálása.

A radiointoxikációban használható farmakonok

A klasszikus sugárvédő anyagok hatása a pajzsmirigy radiojód-felvételére és a hormonszintézisre A2G egereknél

Kísérleti eredményeinket az *1. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

1. táblázat

Kéntartalmú sugárvédők hatása a pajzsmirigy radiojód-felvételére

	Csoport (n=20)	A pajzsmirigy radiojód-felvétele %			Konverziós index, % (PB-I-131)
		2 h	5 h	24 h	
1	Kontroll	25,9 ± 1,7	51,9 ± 1,3	31,5 ± 2,7	81,2
2	Ciszteamin (MEA) 150 mg/kg	11,0 ± 3,0*	34,6 ± 2,6*	31,1 ± 0,6	71,2*
3	AET 300 mg/kg	10,8 ± 3,1*	39,0 ± 2,7*	32,2 ± 2,9	68,3*
4	Glutation (GSH) 1000 mg/kg	10,4 ± 1,5*	33,1 ± 2,1*	30,1 ± 0,7	67,1*
5	DEDTC 600 mg/kg	19,0 ± 2,1*	38,2 ± 1,8*	35,4 ± 2,0	75,2*

* $p < 0,05$

Az alkalmazott sugárvédő anyagok, MEA, AET, GSH, DEDTC, ha 15 perccel a radiojód-intoxikáció (0,2 microcurie 131-I/egér) előtt adminisztrálják (i. p.) őket, jelentősen csökkentik a 2 és az 5 órás radiojód-felvételi értékeket. Huszonnégy óra múlva a radiojód-felvételi értékek nagyjából azonosak a kísérleti csoportok között. A *konverziós index* értékei a kezelt állatoknál jelentősen alacsonyabbak. Mivel a PB-131-I értékei megközelítőleg azonosak a vérben található hormon-131-I-mennyiséggel, a kapott értékek azt jelzik, hogy az alkalmazott sugárvédő anyagok csökkentik a pajzsmirigy hormonszintézisét. (Csökken a hormontermelés és a hormonszekréció.) (34)

A klasszikus sugárvédő anyagok hatása a pajzsmirigy radiojód-felvételére és hormonszintézisére egésztest-besugárzott (800 rad) A2G egereknél

Kísérleti eredményeinket a *2. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

2. táblázat

Sugárvédő farmakonok hatása a pajzsmirigy radiojód-felvételére nem besugárzott és besugárzott egereknél

Nr.	Csoport (n = 20)	P. m. radiojód-felvétele, nem besugárzott csop.		Konv. index %	P. m. radiojód-felvétele, besugárzott csop.		Konv. index %
		5 h	24 h		5 h	24 h	
1.	Kontroll	52,9 ± 1,1	31,5 ± 2,7	81,2	19,0 ± 2,9	28,1 ± 1,2	62,0
2.	Ciszteamin 150 mg/kg	34,6 ± 2,6*	31,1 ± 0,6	71,2*	29,1 ± 2,6*	30,2 ± 1,8	66,1
3.	AET 300 mg/kg	39,1 ± 2,7*	32,5 ± 2,9	68,3*	31,1 ± 2,5*	34,3 ± 2,1	62,3
4.	Glutation 1000 mg/kg	33,1 ± 2,1*	30,1 ± 0,7	67,1*	28,2 ± 2,1*	29,8 ± 1,1	64,1

* $p < 0,05$

A sugárvédő anyagokat 15 perccel a jód-intoxikáció előtt adminisztráltuk. A besugárzást közvetlenül a 0,2 microcurie 131-I injiciálása után végeztük. Az egésztest-besugárzás jelentősen csökkenti a pajzsmirigy radiojód-felvételét, valamint a hormontermelést és a hormonszekréciót. A sugárvédő anyagok az 5 órai jódfelvételi értékeket a besugárzott kontrollcsoporthoz viszonyítva normalizálják. A 24 órai értékek között nincsenek jelentős eltérések a besugárzott és a nem besugárzott, sugárvédőkkel kezelt csoportok között. (34)

A kálium-jodidos (KI) jód-profilaxia optimalizálása sugárvédő anyagokkal

Eredményeinket a *3. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

3. táblázat

A pajzsmirigy radiojód-felvételének gátlása KI-val és sugárvédő anyagokkal

Nr.	Csoport (n = 20)	Pajzsmirigy radiojód-felvétele, % (24 h)
1.	Kontroll	31,5 ± 2,7
2.	KI 5 mg/kg	15,2 ± 2,4*
3.	KI 5 mg/kg + ciszteamin 150 mg/kg	14,2 ± 2,6*
4.	KI 5 mg/kg + AET 300 mg/kg	14,7 ± 2,7*
5.	KI 5 mg/kg + glutation 1000 mg/kg	13,4 ± 2,1*

* $p < 0,05$

A jód-intoxikáció (0,2 microcurie 131-I) után két órára i. p. beadott KI szignifikánsan csökkentette a pajzsmirigy radiojód-felvételét (24 h). A KI-vel elért jódfelvételi értékeket a vele együtt adminisztrált sugárvédő anyagok nem befolyásolták jelentősen. A KI + glutation együttes alkalmazása úgy a jód-intoxikáció, mint a sugárterhelés mérsékelése szempontjából jelentős lehet. (24, 34)

A radiojód-terápia mellékhatásainak mérsékelése az egésztest-radiojód-retenció csökkentésével

Három csoport hím A2G egérnél 10 microcurie 131-I i. p. injiciálása után egy erre a célra megtervezett készülékkel vizsgáltuk a radiojód felhalmozódását a pajzsmirigyben és az egésztest-retenciót 5, 9 és 24 órás időpontokban.

Öt órával a radiojód adminisztrálása után egy csoportot Furosemiddel (4 mg/kg), egy másikat Furosemid- és C-vitamin-kombinációval (4 mg/kg + 16 mg/kg) injiciáltunk i. p., és a méréseket tovább folytattuk. Eredményeinket a *4. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

4. táblázat

A radiojód felhalmozódása az egész tesben és a pajzsmirigyben 9 órával az adminisztrálás után

Nr.	Csoport (n = 10)	Imp/min egész test (E.T.)	Imp/min pajzsmirigy (Pm)	E.T./P. Pm arány
1.	Kontroll	8700 ± 450	6500 ± 215	1,34
2.	Furosemid 4 mg/kg i. p.	7320 ± 210	6610 ± 201	1,10
3.	Furosemid + C-vitamin 4 mg/kg + 16 mg/kg i. p.	6350 ± 305	6200 ± 175	1,02

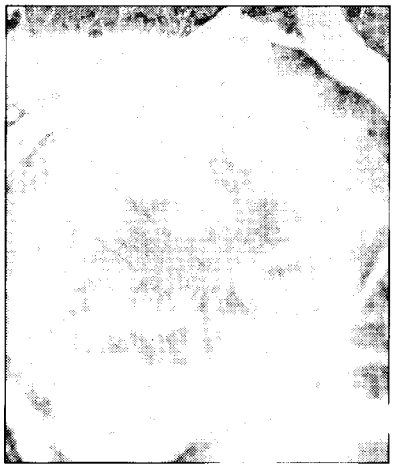
A 9 és a 24 órai mérések kimutatták, hogy a Furosemid-, de különösen a Furosemid+C-vitamin-kezelés szignifikánsan csökkentette az egész test radiojód-retencióit, anélkül, hogy a pajzsmirigy radiojód-felvételét jelentősen befolyásolta volna. Az általunk javasolt kezeléssel a gonádok és a csontvelő sugárterhelése jelentősen csökkenthető. Kísérleti eredményeinket a klinikumban is alkalmazzuk a radiojóddal kezelt pajzsmirigyrákos betegek esetében. (24)

A radiojód-terápia mellékhatásainak mérsékelése sugárvédőkkel és biológiai anyagokkal (kivonatokkal)

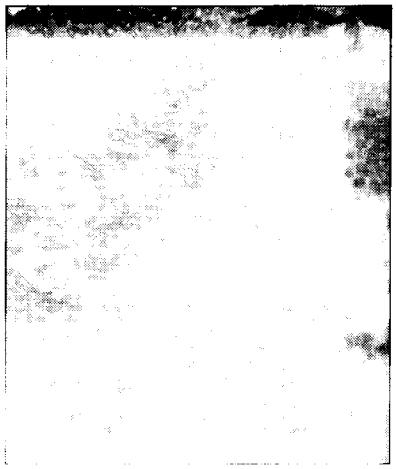
A radioterápia után fellépő sugársérülések (a parotida és szubmandibuláris mirigyek gyuladása, perineurális ödéma, csontvelő-depresszió, azoospermia, radiogastritis, tüdőfibrózis stb.) közül a hím gonádok sugárlézióit vizsgáltuk a kontroll-, a glutationnal, illetve a Thymomodulinnal kezelt állatoknál.

Három csoport A2G egeret 250 microcurie 131-I-vel injiciáltunk. Öt óra múlva egy csoportot 1000 mg/kg glutationnal és egy másik csoportot 50 mg/kg Thymomodulinnal kezeltünk, a kontrollcsoport fiziológiás oldatot kapott. A kezeléseket további négy napon át megismételtük. Mindhárom csoportból 4-4 állatot a 2., 7. és a 14. napon szakrifikáltunk, és a heréjüket szövettanilag feldolgoztuk.

A mikroszkopikus vizsgálatok a kontrollcsoportnál a 2. napon a spermatogoniumok mitotikus aktivitásának jelentős csökkenését és egyes spermatogoniumok pusztulását mutatták ki. Az ezt követő napokban (7., 14.) fokozatosan eltűnnek a spermatocyták, majd később a spermatidák és a spermiumok. A here tubulusainak lumene mindjobban kitágul, és a tubulusok fokozatosan kiürülnek. A regeneráció a 14. nap körül, a korai spermatogoniumok megjelenésével indul meg, lassú ütemű és elhúzódó. Mindkét kezelt csoportnál a sugárkárosodások szignifikánsan enyhébbek, az utánpótlási elégtelenség tünetei nem kihangsúlyozottak. A regenerációs folyamatok már a 7. napon észlelhetőek. A 14. napon a glutationnal, illetve a Thymomodiummal kezelt állatok heréjének szövettani képe közel teljes regenerációt mutat. (*1., 2. ábra)* (20, 24)



1. ábra. Kontroll



2. ábra. Thymomodulin

Konklúziók

A radiointoxikációban használatos farmakonokkal végzett kísérleteink alapján a következő konklúziókra jutottunk:

1. A klasszikus sugárvédő anyagok (AET, MEA, GSH) jelentősen csökkentik a pajzsmirigy radiojód-felvételét és hormonszintézisét. Gyakorlati felhasználásuk a humán baleseti jód-intoxikáció esetén magas toxicitásuk miatt nem javasolható, a glutation kivételével. (34)

2. A KI-s jód-profilaxia kellő időben és dózisban alkalmazva a leghatásosabb megelőzési és védekezési lehetőség a radiojód-intoxikáció mérsékelésében. A KI és a sugárvédő anyagok együttes adminisztrálását nem javasoljuk az additív hatások hiánya és az utóbbiak toxicitása miatt (kivétel a glutation). (24, 34)

3. A pajzsmirigyrák radiojód-terápiájának optimalizálása érdekében bevezetett Furosemid + C-vitamin-utókezelés jelentősen csökkenti az egésztest-radiojód-retenciót és a szervezet sugárterhelését, anélkül, hogy a radiojód terápiás hatását befolyásolná.

4. A nagy dózisú radiojód-intoxikáció után alkalmazott 5–10 napos glutation-, illetve Thymomodulin-kezelés jelentősen csökkenti a csontvelő és a gonádok sugársérüléseit, és elősegíti a regenerációs folyamatokat ezekben a szervekben. (24, 34)

5. Kísérleti eredményeinket (Furosemid + C-vitamin-kezelés, glutation- vagy Thymomodulin-utókezelés) az operált és 100–150 millicurie 131-I-dal kezelt pajzsmirigyrákos betegeink esetében a klinikumban is alkalmazzuk. (24)

Új sugárvédő anyagok (farmakonok) kimutatása

Kémiai sugárvédelem szulfonamidokkal

A szakirodalom szerint a szulfonamidok nem rendelkeznek számottevő sugárvédő tulajdonságokkal. A legkülönbözőbb kísérleti körülmények között vizsgált szulfonamidok (sulfanilamid, sulfadimethoxin, sulfasuxidin, sulfaguanidin, sulfathaladin, sulfathiazol) jelentéktelen sugárvédő hatást mutattak. (DRF < 1,2.)

Állatkísérleteinkben a szakirodalomban leírt, valamint kísérleteink időpontjáig sugárvédőként nem ismert szulfonamidokat* vizsgáltuk. Az optimális dózisok és az optimális adminisztrálási időpont meghatározása után a szulfonamidokat szuszpenzió formájában intraperitoneálisan injiciáltuk.

Erdeményeinket az *5. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

A vizsgált szulfonamidok közül a Sulfamethazin szignifikáns sugárvédő hatást mutatott, ha 20–25 perccel az egésztest-besugárzás előtt 500 mg/kg-os dózisban adminisztráltuk. (17, 34)

A sulfamethazin (Superseptyl) sugárvédő hatásának kísérleti bizonyítékai

1. Szignifikánsan növeli a letális dózissal besugárzott egerek 30 napos %-os túlélését és átlagos túlélési idejét. (17, 34)

2. Jelentősen csökkenti a besugárzott állatok súlyveszteségét a kontrollcsoporthoz viszonyítva. (17, 34)

5. táblázat

Szulfonamidok sugárvédő hatása egésztest-besugárzott (800 rad) A2G egereknél

Nr.	Szulfonamidok csoport (n = 20)	30 napos túlélés	Átlagos túlélési idő, aritmetikus átlag (óra)	59-Fe beépülése a vvt-be (100 rad)
1.	Nem besugárzott kontroll	100% (20/20)	720	34,0 ± 1,3
2.	Besugárzott kontrollcsoport (n = 20) 0,2 ml fiz. oldat 20 perccel a sugárvédő előtt	0 (0/20)	154	10,1 ± 0,7
3.	*Sulfanilamid* (Deseptyl, Sulfanilamidum) 4-aminobenzol-szulfonamid 500 mg/kg i. p. 20 perccel a sugárvédő előtt	20 (4/20)	389	14,0 ± 0,9
4.	*Sulfoguanidin* (Sulginum, Ruocid, Resultan) 4-amino-benzolszulfanilguanidin 500 mg/kg i. p. 20 perccel a sugárvédő előtt	10 (2/20)	273	11,8 ± 0,8
5.	*Sulfathiazol* (Norsulfazolum, Cibazol) 2-szulfanilamidotiazol 500 mg/kg i. p. 20 perccel a sugárvédő előtt	15 (3/20)	261	12,4 ± 1,0
6.	*Sulfamethoxypyridazin** (Quinoseptil Kinex, Midicel, Sultiren) 500 mg/kg i. p. 20 perccel a sugárvédő előtt	0 (0/20)	162	10,2 ± 0,9
7.	Sulfamethazin* (Sulfadimidin, Pyrimidil, Diazil, Superseptyl) 2-szulfanilamido-4,6-dimetilpirimidin. 500 mg/kg i. p. 20 perccel a sugárvédő előtt	60 (12/20)	580	22,7 ± 1,1
8,	*Sulfamethazin** 500 mg/kg i. p. 40 perccel a sugárvédő előtt	45 (9/20)	540	21,5 ± 0,8
9.	Sulfamethazin* 500 mg/kg i. p. 4 órával a sugárvédő előtt	0 (0/20)	213	10,8 ± 1,0
10.	AET 300 mg/kg i. p. 15 perccel a sugárvédő előtt	90 (18/20)	686	26,3 ± 1,4

3. A 30 napot túlélt állatoknál a vörös- és a fehérvérsejtek száma azonos az AET-vel védett állatoknál kapott értékekkel. (34)

4. Szignifikánsan növeli a radiovas (59-Fe) beépülését a vörösvérsejtekbe a 100 és 150 raddal besugárzott A2G egereknél. (34)

5. Az AET-hez hasonlóan szignifikánsan, de reverzibilisen csökkenti a Wistar-patkányok májából izolált mitokondriumok légzési láncában részt vevő enzimek aktivitását. Ezen enzimek, (szukcinát-oxidáz, citokrom-oxidáz, és NADH-citokrom C-reduktáz) aktivitását már 20 mikrogramm/2ml koncentrációban szignifikánsan gátolja. (21, 22)

6. Sziginifikánsan csökkenti a radiofoszfor (32-P) beépülését a pajzsmirigybe és mérsékelten a mellékvesékbe.

Sugárvédő hatásának egyik tényezője valószínűleg a mitokondriumokban felhalmozódó NADH lehet, mely mint hidrogéndonor részt vehet a sugár indukálta szabadgyök-reakciók mérséklésében:

$R^{\circ} + NADH \rightarrow RH + NAD^{\circ}$; $2NAD^{\circ} + H^{+} \rightarrow NADH + NAD^{+}$.

Klinikai terápiás alkalmazása

A Sulfamethazin Trimethoprimmel kombinálva (Sumetrolin) széles spektrumú, jó farmakokinetikájú, szájon át és intravénásan adható antibakteriális szer, kevés mellékhatással. Az onkológiai sugár- és kemoterápia következményeként neutropéniás betegek szupportív terápiájában optimálisan használható. Elnyomja az aerob Gramm-negatív bélflórát, ami a betegek endogén infekcióinak leggyakoribb forrása, és nem változtatja meg az anaerob baktériumflórát, ami az invazív kórokozók ellen védi a béltraktust.

Antibakteriális tulajdonsága nem játszik szerepet sugárvédő hatásmechanizmusában.

Kémiai sugárvédelem triciklikus pszichoenergetikumokkal (timoanaleptikumok)

A szakirodalomban először írtuk le triciklikus antidepresszáns farmakonok (dibenzoazepin- és dibenzocikloheptadien-származékok) sugárvédő tulajdonságát. Eredményeinket *6. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

6. táblázat

Triciklikus pszichoenergetikumok hatása a %-os túlélésre, az átlagos túlélési időre 800 raddal egésztest-besugárzott egereknél; valamint a radiovas (59-Fe) vörösvértestekbe való %-os beépülésére 100, illetve 150 raddal egésztest-besugárzott (60-CO) A2G egereknél

Nr.	Csoport (n = 20)	30 napos %-os túlélés	Átlagos túlélési idő (óra)	59-Fe beépülése a vvt-be* % (24 h)	
				100 rad	150 rad
1.	Nem besugárzott kontroll	100 (20/20)	720	34,1 ± 1,3	34,1 ± 1,3
2.	Besugárzott (800 rad) kontroll	0 (0/20)	154	10,05 ± 0,7	7,7 ± 0,8
3.	AET 300 mg/kg i. p. 15 perccel a besugárzás előtt	80 (16/20)	686	26,3 ± 1,4	18,7 ± 1,0
4.	*Imipramin* (Melipramin, Tofranil) N-(3dimetilaminopropil)-iminodibenzil 50 mg/kg 20–25 perccel a besugárzás előtt. (i. p.)	40 (8/20)	448	19,6 ± 0,6	14,6 ± 0,9
5.	*Desipramin* (Desmethylimipramin) 50 mg/kg i. p. 20–25 perccel a besugárzás előtt	20 (4/20)	340	15,5 ± 0,8	10,5 ± 1,2

Nr.	Csoport (n = 20)	30 napos %-os túlélés	Átlagos túlélési idő (óra)	59-Fe beépülése a vvt-be* % (24 h)	
				100 rad	150 rad
6.	*Trimipramin* (Surmontil, Sapilent) Dimetilamino-3-metil.2-propyl-5-aminodibenzyl 50 mg/kg i. p. 20–25 perccel a besugárzás előtt	50 (10/20)	516	21,9 ± 0,9	16,4 ± 1,2
7.	*Amitripilin* (Teperin, Saroten, Tryptizol) 30 mg/kg i. p. 20–25 perccel a besugárzás előtt 5-(3-dimetilaminopropiliden)-dibenzol (a, d)-cyclohepta-1,4dien hydrochlorid	20 (4/20)	258	13,4 ± 1,2	9,7 ± 0,8
8.	*Nortriptilin* (Nortilen) 30 mg/kg i. p. 20–25 perccel a besugárzás előtt	0 (0/20)	237	11,1 ± 1,2	7,9 ± 0,5
9.	*Nozinan* 30 mg/kg i. p. 20-25 perccel a besugárzás előtt	30 (6/20)	345	18,5 ± 0,7	13,7 ± 0,9

* A radiovasat (0,2 microcurie 59-Fe-citrát) az egésztest-besugárzás után 24 óra múlva i. p. adminisztráltuk. Az állatokat a radiovas beadása után 24 óra múlva szakrifikáltuk (vagy esetenként 48 óra és 3, 5, 8 nap után), és meghatároztuk a radiovas beépülését a periferiás vörösvérsejtekbe (Hb.).

A vizsgált farmakonok közül a Trimipramin és az Imipramin szignifikáns sugárvédő hatással rendelkeznek. (40, 42, 45, 47)

Kémiai sugárvédelem fluor-butirofenon-származékokkal (neuroleptikumok)

A szakirodalomban először írtuk le néhány fluor-butirofenon* farmakon sugárvédő hatását. Eredményeinket a 7. *táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

7. táblázat

Fluor-butirofenon-származékok hatása a %-os túlélésre, az átlagos túlélési időre a 800 raddal egésztest-besugárzott egereknél, valamint a radiovas (59-Fe) vörösvérsejtekbe való %-os beépülésére, 100, illetve 150 raddal egésztest-besugárzott (60-Co) A2G egereknél

Nr.	Csoport (n = 20)	30 napos %-os túlélés	Átlagos túlélési idő (óra)	59-Fe beépülése a vvt-be % (24h)	
				100 rad	150 rad
1.	Nem besugárzott kontroll	100 (20/20)	720	34,1 ± 1,3	34,1 ± 1,3
2.	Besugárzott (800 rad.) kontroll	0 (0/20)	154	10,05 ± 0,7	7,9 ± 0,5
3.	AET 300 mg/kg i. p. 15 perccel a besugárzás előtt	80 (16/20)	686	26,3 ± 1,4	18,7 ± 1,0
4	*Luvatren** (Metilperidol, Moperon) 4-fluor-4(4-hydroxy-4-p-methyl-phenyl)-piperidinol-(buthyrophenon) 20 mg/kg i. p. 20–25 perccel a besugárzás előtt	60 (12/20)	559	21,3 ± 1,2	15,4 ± 1,4

nál szignifikánsan csökken a radiofoszfor beépülése minden vizsgált szervbe. Valamennyi viszgált sugárvédő farmakon az energiatermelő anyagcsere-folyamatok reverzibilis, rövid időtartamú (1–3 óra) csökkenését okozza. (34)

2. A SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK HATÁSA A 3H-TIMIDIN HALMOZÓDÁSÁRA SUGÁRÉRZÉKENY SZERVEK DNS-ÉBE A2G EGEREKNÉL (AUTOHISZTO-RADIOGRÁFIA)

A 3-H-Timidint a sugárvédő farmakonok i. p. adminisztrálása után 15 perc múlva injiciáltuk i. p. Az állatokat a 3-HT adminisztrálása után 1 óra múlva szakrifikáltuk, és kvantitatív autoradiográfiás módszerrel meghatároztuk a 3-H-Timidin beépülését a vizsgált szervekben.
Az AET, MEA, SM, IM, LU a nem besugárzott egereknél szignifikánsan csökkentik a 3-TH beépülését a csontvelőbe, a vékonybélbe (jejunum), mérsékelten csökkentik a májba (Kupffer-sejtek) és a lépbe (fehérpulpa). A 800 raddal egésztest-besugárzott állatoknál valamennyi vizsgált szervben szignifikánsan csökken a 3-H-T beépülése a DNS-be 60 perccel a besugárzás után. A sugárvédőkkel előkezelt és besugárzott állatoknál valamennyi vizsgált szövetben szignifikánsan csökken a 3-HT halmozódása a DNS-be, de a csökkenés mértéke nem nagyobb, mint a besugárzott, kezeletlen állatoknál. A vizsgált sugárvédő farmakonok a DNS-szintézis reverzibilis, rövid időtartamú (1–3 óra) parciális gátlását okozzák. (34)

3. A SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK HATÁSA A LÉP-DNS SUGÁRSÉRÜLÉSEIRE A2G EGEREKNÉL

A limfoid és a vérképző szövetek deoxyribopolynukleotid-tartalma lineárisan (dózisdependensen) nő egésztest-besugárzás után a 30–300 rad közötti dózistartományban. Kísérleteinkben az AET, MEA, SM, IM, LU védő hatását vizsgáltuk a lép deoxyribopolynukleotid-tartalmának változásaira 300 raddal e. t. besugárzott egereknél, sugárzás után 2, 4, 8 és 20 órás időközökben, valamint a lép-DNS fragmentálódását (molekulasúly-meghatározás alapján) az 1000 raddal besugárzott állatoknál, sugárzás után 24 órára. Mindkét kísérletben a sugárvédők nem befolyásolták szignifikánsan a lép-DNS sugársérüléseit. Hasonlóképpen a sugárvédők az első 48 órában nem befolyásolták a lép-, a tímusz-, a vékonybélsúly, illetve a csontvelő cellularitásának és a fehérvérsejtek számának a csökkenését. (30)

4. A SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK HATÁSA A 75-SE-METIONIN BEÉPÜLÉSÉRE EGYES SZERVEKBE A2G EGEREKNÉL

A jelzett metionint (75-Se-metionin) a sugárvédő farmakonok i. p. adminisztrálása után 15 perc múlva injiciáltuk (i. p.), és az állatokat a radiotraszor injiciálása után 30 perc és 2 óra múlva szakrifikáltuk, és határoztuk meg beépülését a vizsgált szervekbe.

Az AET, MEA, SM adminisztrálásuk után 30 perc múlva szignifikánsan csökkentik a 75-Se-metionin beépülését a vékonybélbe, mérsékelten csökkentik a beépülést a májba, lépbe és hasnyálmirigybe. Az adminisztrálás után 2 óra múlva a vékonybélbe való beépülés továbbra is szignifikánsan csökkent, a többi szervbe viszont normalizálódik. A vizsgált sugárvédő farmakonok a fehérjeszintézis reverzibilis, rövid időtartamú csökkenését (gátlását) okozzák. (34)

5. A SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK HATÁSA A SZÉNHIDRÁT-ANYAGCSERÉRE WISTAR-PATKÁNYOKNÁL

Az AET 300 mg/kg i. p. dózisban adminisztrálva, 20 perc múlva szignifikánsan csökkenti a glikémiát (92→58 mg%), a máj glikogéntartalmát (2386 → 1265 mg%) és a máj glukoz-6-foszfát-foszfatáz-aktivitását (0,76→0,42 mgP/100 mg protein), és szignifikánsan növeli a vér tejsav- (11,6→28,1 mg%) és piroszőlősav- (1,2→2,3 mg%) tartalmát, valamint a máj hexokináz- (0,06→0,74 mg gluk./100 mg protein) aktivitását és az inzulinszintet (185→343 ILA uU/ml). Az AET hatását a szénhidrát-anyagcserére a máj hexokináz-aktivitásának fokozásával a glukoz-6-foszfát-foszfatáz aktivitásának gátlásával, valamint az adrenalin- és az inzulinszekréció fokozásával magyarázzuk.

A MEA és a cisztamin sugárvédő dózisokban i. p. adminisztrálva a máj glikogéntartalmának csökkenését és a vér tej- és piroszőlősav-tartalmának szignifikáns növekedését okozzák. A vizsgált sugárvédők az anaerob glikolízist stimulálják, és az aerob glikolízist gátolják. Hatásuk reverzibilis és rövid időtartamú (31–120 perc). (34, 50)

6. A SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK HATÁSA A LÉGZÉSI LÁNC EGYES ENZIMEINEK AKTIVITÁSÁRA, A2G EGEREKNÉL

A kísérleteinkben alkalmazott sugárvédő anyagok (AET, MEA, SM, IM, LU, Noz) optimális sugárvédő dózisban való i. p. adminisztrálásuk után 20 perc múlva szignifikánsan csökkentik a máj-homogenizátumok citokrom-oxidáz- és szukcinát-dehidrogenáz-aktivitását, valamint szignifikánsan növelik a máj és a vér tejsav- és piroszőlősav-

tartalmát. Csökkentik *in vitro* az izolált máj-mitokondriumok oxigénfogyasztását, valamint a mitokondriumok NADH-cytokrom-C-reduktáz-aktivitását. Az enzimgátlás reverzibilis és relatíve rövid idejű. Az enzimgátlás mértéke és a sugárvédelem hatásossága (túlélés) között nincs direkt összefüggés. (AET 26%-os e. gátlás – 80%-os túlélés, Imipramin 38%-os e. gátlás – 40%-os túlélés.) A redukált koenzimek akumulációja (NADH, NADPH) H-donorként fontos szerepet tölthet be a sugár indukálta szabad gyökök elleni védelemben. (R° + NADH → RH + NAD°) (21, 22, 34)

7. A SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK HATÁSA A SZÖVETI (LÉP) REDOXÁLLAPOT-POTENCIÁLRA, WISTAR-PATKÁNYOKNÁL

Potenciometriás mérési módszerrel, Pt-Ag/AgCl elektródák segítségével (a rendszer mV-ban méri a E'o értéket) *in vivo* vizsgáltuk a sebészetileg feltárt lép szöveti redox-állapot-potenciálját. A felhasznált sugárvédő anyagok (AET, MEA, cisztamin, glutation) optimális sugárvédő dózisban i. p. injiciálva az adminisztrálásuk után 1-2 perc múlva szignifikánsan csökkentik (negatív irányba tolódik) a lép redox-állapotát. A csökkenés (redozis) koncentrációfüggő és reverzibilis (kontroll: – 136 mV, AET 125 mg/kg: – 200 mV, AET 250 mg/kg.: – 300 mV). A párhuzamosan végzett biokémiai vizsgálatok a NADH/NAD hányados és a tejsav szöveti koncentrációjának szignifikáns növekedését mutatták ki, mindkettő jól korrelálható a redox-állapot csökkenésével. (18, 19, 23, 34)

8. A SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK HATÁSA A HŐSZABÁLYOZÁSRA (10 percenkénti termisztoros végbélhőmérséklet-mérések alapján végzett vizsgálatok)

A sugárvédő dózisokban i. p. adminisztrált AET, MEA, cisztamin, DEDCT, GSH, IM, DMI, LU, 5-HT, plegomázin, hisztamin, morfin, adrenalin, noradrenalin szignifikánsan befolyásolják az A2G egerek hőszabályzását. Az adrenalin és a noradrenalin kivételével valamennyi vizsgált farmakon hipotermiát okoz. Az állatok végbélhőmérséklete 15–20 perc elteltével 1–3 C°-kal csökken. A maximális hipotermia az adminisztrálás után 40–80 perc múlva mérhető, ekkor a végbélhőmérséklet 4–6 C°-kal alacsonyabb az átlagértékeknél. A vizsgált sugárvédő anyagok reverzibilisen, relatíve rövid ideig (30–120 perc) jelentősen gátolják a köztianyagcsere hő-

termelő folyamatait, valamint az idegi és a humorális hőszabályzásban részt vevő hormonok termelődését. A maximális hipotermia és a maximális sugárvédő hatás nem korellálható. (34)

9. A SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK HATÁSA A RESPIRÁCIÓS GÁZCSERÉRE (indirekt kalorimetriás meghatározások zárt rendszerű kalorimáter segítségével)

Respirációs kaloriméter segítségével meghatároztuk egy csoport A2G egér 30 perc alatt felhasznált O_2- és ugyanezen idő alatt leadott CO_2-mennyiségét (kontrollértékek). Ezután az állatokat (n=6) i. p. optimális dózisú sugárvédő anyagokkal injiciáltuk be, visszahelyeztük őket a kaloriméterbe, és újból 30 percig mértük a felvett O_2-, illetve a leadott CO_2-mennyiséget. Az AET, MEA, GSH, DEDTC, 5-HT, hisztamin, IM, DMI, LU, plegomazin, morfin szignifikánsan, 20–40 %-kal csökkentette a felvett O_2 és 25–45 %-kal a termelt CO_2 mennyiségét. Az adrenalin és a noradrenalin 50, illetve 33%-kal növelte a felvett O_2 mennyiségét, és 48, illetve 30%-kal növelte a termelt CO_2-t. A vizsgált farmakonok (az adrenalin és a noradrenalin kivételével) az energiatermelő folyamatok parciális gátlásával a respirációs gázcsere szignifikáns csökkenését okozzák, rövid idejű (31–180 perc) reverzibilis hipoxiát idéznek elő. (34)

10. A SUGÁRVÉDŐ ANYAGOK HATÁSA EGYES ENDOKRIN MIRIGYEK ÉS SZERVEK KERINGÉSI VOLUMENJÉRE HÍM WISTAR-PATKÁNYOKNÁL (keringésivolumen-meghatározási vizsgálatok 86-Rb segítségével)

A nem besugárzott állatoknál az AET 300 mg/kg dózisokban i. p. adminisztrálva, 30 perc múlva szignifikánsan növeli a hipofízis (0,14→0,48%), a mellékvesék (0,17→0,48%), a myocardium (2,08→5,0%) és a máj (0,45→0,70%) keringési volumenjét, a vesék (4,5→4,3) esetében a keringési volumen nem változik, a pajzsmirigy (0,35→0,2%) esetében szignifikánsan csökken.
A 800 rad egésztest-besugárzás (60-Co) után a hipofízis (0,14→0,25), a mellékvesék (0,17→0,24%), a máj (0,45→66%), a myocardium (2,08→3,2%) esetében nő a keringési volumen, a vesék (4,5→4,8%) esetében nem változik, a pajzsmirigynél (0,35→0,19%) csökken. Az AET-vel előkezelt és besugárzott állatoknál a hipofízis (0,14→0,52%), a mellékvesék (0,17→0,28%), a máj (0,45→0,61%) és a myocardium (2,08→4,8%) esetében nő a keringési volumen, a pajzsmirigy (0,35→0,18) és a vesék (4,5→2,4%) esetében szignifikánsan csökken. (34)

11. A VIZSGÁLT FARMAKONOK GENETIKAI SUGÁRVÉDŐ HATÁSA

Az AET, MEA, LU, Triperidol, Trisedyl szignifikánsan csökkentik a Vicia faba (2n = 12) mellékgyökér-meristéma kromoszómáinak aberrációit. A 4×100 anafázisban vizsgált fragmentumok és hidak (anafázisos aberrációk) száma alapján a következő aberrációredukciós koefficienseket (ARK) kaptuk:

$$ARK = \frac{\text{aberráció\% 100 rad}}{\text{aberráció\% kezelt 100 rad}}$$

AET 1,65, MEA 1,58, LU 1,53, Triperidol 1,30, Trisedyl 1,23.

(ARK = aberrációredukciós koefficiens)

A klasszikus és az általunk kimutatott sugárvédő neurotrop farmakonok szignifikánsan csökkentik a sugár indukálta kromoszómasérüléseket, és elősegítik a DNS-javítási folyamatokat. (14, 15)

12. KLINIKAI ALKALMAZÁSOK. SUGÁRVÉDŐ FARMAKONOK (CISZTAMIN) KLINIKAI ALKALMAZÁSA

A klinikumban a II. és III. stádiumú mellrákos betegek sugárterápiás kezelésénél (60-Co tumordózis 4500–5000 rad, napi dózis 150–200 rad, a kezelés időtartama 5-6 hét) mint szupportívterápiát cisztamint (p. o. 300 mg/nap, 3 órával a besugárzás előtt) használtunk. A radioterápia előtt, közben és a végén a fehér- és a vörösvérsejtek számát és a Hb-értékváltozásait vizsgáltuk. A kontroll és a kezelt csoport (n = 20+20) hematológiai paraméterei között nem találtunk statisztikailag kiértékelhető változásokat. (35, 38)

Konklúziók

Új sugárvédő anyagok kimutatása

A szakirodalomban először írtuk le a *Sulfamethazin*, a *Sulfamethoxypyridazin*, az *Impramin*, a *Desipramin*, a *Trimipramin*, az *Amitriptilin*, a *Nortriptilin*, a *Nozinan*, a *Luvatren*, a *Triperidol*, a *Fluanison* és a *Droperidol* sugárvédő hatását A2G, AKR és CBA hím egereknél és hím Wistar-patkányoknál. A fenti sugárvédő farmakonok közül a Sulfamethazin, a Luvatren és a Trimipramin szignifikáns szomatikus és genetikai sugárvédő hatással rendelkeznek úgy az *in vivo*, mint az *in vitro* kísérletekben.

Hatásmechanizmus-vizsgálatok

A szakirodalomban a kémiai sugárvédő anyagok védő hatását egyrészt fiziko-kémiai, másrészt biokémiai-metabolikus (fiziológiai) hatásmechanizmusok alapján magyarázzák. A fiziko-kémiai hatásmód alatt a hipoxia, illetve

az anoxia kiváltását, a szabadgyök-reakciók gátlását (gyökbefogás), a kevert diszulfid képződését, a célmolekulák (DNS) kémiai módosítását és H-átadását értjük.

A biokémiai-metabolikus hatásmechanizmusok alatt a biokémiai shock kialakulását, az endogén sugárvédő anyagok (glutation) felszabadulását vagy aktiválását, a fémionok megkötését, a hipotermiát, valamint a biológiai objektumban kiváltott biokémiai-fiziológiai változások révén létrejött sugárrezisztencia fokozódását értjük.

Számos kísérletsorozatban vizsgáltuk a klasszikus és az általunk leírt sugárvédő farmakonok kiváltotta biokémiai-fiziológiai-metabolikus változásokat, és megkíséreltük ezeket a „megváltozott" értékeket korrelálni a vizsgált farmakonok sugárvédő potenciáljával (%-os túlélés, DRF).

Erdeményeink alapján csak általános konklúziókat tudunk megfogalmazni, és azokat sem tudjuk általánosítani minden sugárvédő anyagra vagy anyagcsoportra.

A DNS-szintézisben, az oxigén-ellátottságban, a légzési lánc enzimeinek működésében, a szénhidrát- és a fehérje-anyagcserében, a hőszabályzásban. a neuroendokrin rendszer működésében kimutatott szignifikáns, de reverzibilis és aránylag rövid időtartamú változások egy olyan anyagcsere-állapotot hoznak létre, mely egyrészről egy sugárellenállóbb állapotot jelent, másrészről alkalmassá teszi a sejtek és a szervezet repair (reparációs) kapacitásának jobb kihasználását.

Egy egységes elmélet megfogalmazását a következő kísérleti tények nehezítik:

1. Több jelentős sugárvédő biokémiai-fiziológiai hatása egymással ellentétes (serkent-gátol).
2. Több sugárvédő hatással nem rendelkező farmakon a leghatásosabb sugárvédőkkel azonos biokémiai-fizilológiai elváltozásokat okozhat.
3. Számos lehetséges hatásmechanizmus van, melyen keresztül egy rendszer sugárérzékenységet csökkenteni lehet különböző sugárvédőkkel.
4. Több különböző struktúrájú és hatású farmakon fejthet ki azonos mechanizmus útján védő hatást.
5. Egy sugárvédő farmakon több, különféle mechanizmus alapján védhet az alkalmazott rendszertől függően. [A Luvatren egyaránt szignifikánsan védi ki (mérsékeli) az emlősállatok, a sejtkultúrában levő kínaihörcsög-fibroblasztok és növényi kromoszómák sugársérüléseit.]
6. Ugyanabban a rendszerben több különféle mechanizmus érvényesülhet egyidejűleg szinergetikusan, mely biztosítja egy sugárellenállóbb állapot kialakulását.

7. A sugárvédő anyagok (MEA, AET, cisztamin stb.) a különböző kísérleti állatoknál (egér, patkány, nyúl, tengerimalac, macska, kutya, majom) igen eltérő farmakológiai reakciókat váltanak ki.

Új terápiás anyagok (tímuszkivonatok) restitúciós hatásainak vizsgálata

Az ionizáló sugárzások és a kemoterapeutikumok káros biológiai hatásaival (klinikumban mellékhatásaival) szembeni védekezésre alkalmazható anyagok (farmakonok) egyik jelentős csoportját a terápiás hatású készítmények képezik. Ezek közül a Thymomodulin (Ellem, Italia) restitúciós hatását bizonyító kísérleteinket ismertetjük.

A terápiásan alkalmazott készítmények három célt szolgálnak:

A) *restitúciót* segítenek elő,
B) *szubsztitúciós*, illetve
C) *protektív terápiaként* szolgálnak, amíg a normális morfofunkcionális állapot helyre nem áll.

A) *A restitúciót (regenerációt) elősegítő készítmények* két főbb csoportját képviselik:

1. *A sejtszintű restitúciót* elősegítő készítmények, idetartoznak:
a) a fiziko-kémiai repairt elősegítő készítmények (MEA, AET, WR, 2721),
b) a biokémiai repairt elősegítő készítmények (DNS, enzimek, glutation, biológiai kivonatok).
2. A *sejtpopulációs restitútiót* elősegítő megoldások:
a) őssejtek bevitele (csontvelő- vagy perifériásőssejt-átültetés),
b) *terápia tímuszkészítményekkel,*
c) terápia citokinekkel,
d) terápia endotoxinokkal.

B) *A szubsztitúciós terápia* célja az elpusztult vérsejtek pótlása transzfúzióval (vvt., trombocita), a vér oszmózis nyomásának helyreállítása és a vérvolumen pótlása (liofilizált plazma, aminosav-keverékek, glukóz, vitaminok, elektrolitok).

C) *A protektív terápia* célja a bakteriaemia, toxaemia, gombás megbetegedések kivédése, valamint a neuroendokrin diszfunkció, keringési zavarok, kapillárisfragilitás helyreállítása.

Restitúciós terápia Thymomodulinnal (kísérleti és klinikai eredmények)

A szakirodalomban ismert, sejtpopulációs restaurációt elősegítő fontosabb tímuszkészítményeket a *8. táblázat*ban foglaljuk össze.

8. táblázat

A sejtpopulációs restaurációt elősegítő fontosabb tímuszkészítmények

A készítmény neve	Eredet	Fizikai-kémiai tulajdonságok	Molekulasúly D.
Thymosin 5-ös frakció	borjútímusz	hő- és saválló peptidek	1000–0500
Thymopoietin	borjútímusz	49 aminosav-maradvány, hőálló	5562
Thymus humorális faktor	borjútímusz	31 aminosavból álló hőérzékeny peptid	3200
Thymulin-szérum thymus-faktor	egér- és sertésszérum	9 aminosav	867
Thymostimulin (Tp-1)	borjútímusz	polipeptidcsalád	12 000
Thymomodulin* (Leucotrofina)	borjútímusz	polipeptidcsalád	600–10 000

*A Thymomodulin előállítója: Ellem–Milano–Italia cég.
(A borjútímusz savas hidrolizátumát deproteinizálják, és Sephadex G-25-ös szűréssel eltávolítják a 10 000 D-nél nagyobb molekulákat).

A Thymomodulinnal elért kísérleti és klinikai eredményeinket táblázatokban (9–24.) mutatjuk be, röviden ismertetve az egésztest-besugárzás okozta elváltozásokat, valamint a Thymomodulin-kezelés terápiás hatását.

Thymomodulin terápiás hatása az egésztest-besugárzott A2G egerek %-os túlélésére és átlagos túlélési idejére

Eredményeinket a *9. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

9. táblázat

A Thymomodulin terápiás hatása az A2G egerek %-os túlélésére és átlagos túlélési idejére

Csoport (n = 100)	30 napos túlélés (%)	Átlagos túlélés idő (óra)	DL50/30
Kontroll 500 rad	65%	565	570
Kontroll 600 rad	45%	490	
Kontroll 700 rad	20%	324	
Kontroll 800 rad	0%	190	
Thymomodulin* 500 rad	95%	689	730
Thymomodulin 600 rad	75%	601	
Thymomodulin 700 rad	60%	567	
Thymomodulin 800 rad	20%	301	D. R. F = 1,28
Thymomodulin 900 rad	0%	88	

* A Thymomodulinnal kezelt csoport a besugárzás (Theratron-80 kobaltterápiás készülék F. B. T. 80 cm, mező 20×20 cm, DT 100 rad/min) után 2 órával és utána 24 óránként 4 napon keresztül 50 mg/kg Thymomodulint kapott i. p.

A Thymomodulin-kezelés szignifikánsan növeli a szubletális dózisokkal besugárzott állatok 30 napos %-os túlélését és átlagos túlélési idejét. (54, 55, 56)

A Thymomodulin restitúciós hatása az erythropoesisre, egésztest-besugárzott A2G egereknél

Kísérleti eredményeinket a *10. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

10. táblázat

A Thymomodulin restitúciós hatása az erythropoesisre egésztest-besugárzott A2G egereknél

Csoport (n = 10)	A vörösvérsejtek 59-Fe felvétele %*		
	Besugárzás utáni napok		
	a 3. napon	az 5. napon	a 8. napon
Besugárzatlan kontroll	37,7 ± 3,20	39,3 ± 1,3	41,9 ± 1,9
[illegible]rzatlan, Thymomodulinnal kezelt 50 mg/kg	36,3 ± 2,0	39,7 ± 1,5	42,4 ± 1,6
[illegible]rzott kontroll (100 rad)	10,5 ± 0,7	12,8 ± 1,4	15,1 ± 1,6
[illegible]ymomodulin (50 mg/kg) 60 perccel a besugárzás előtt (100 rad)	23,7 ± 2,5*	25,7 ± 1,7*	28,7 ± 2,7*
[illegible]omodulin (50 mg/kg) 60 perccel a besugárzás után (100 rad)	21,7 ± 1,9*	24,6 ± 0,7*	25,9 ± 1,2*

* A radiovasat (0,2 microcurie 59-Fe-citrát) 24 órával a besugárzás után i. p. adminisztráltuk. Az állatokat a radiovas [illegible] utáni 2., 4. és 7. napon szakrifikáltuk.

A sugárzás előtt vagy után egyszeri (50 mg/kg Thymomodulin) kezelés szignifikánsan növeli a radiovas beépülését a fiatal vörösvérsejtek hemoglobi[illegible]ba. (44, 49, 51)

A Thymomodulin-kezelés restitúciós hatása az erythropoesisre egésztest-besugárzás (400 rad, 500 rad) után C 57 BL egereknél

[illegible]ményeinket a *11. táblázat*ban foglalt adatok szemléltetik.

11. táblázat

A Thymomodulin-kezelés restitúciós hatása az erythropoesisre egésztest-besugárzott C 57 BL egereknél

Csoport (n = 20)	A radiovas %-os felvétele		Lépsúly (mg)	Endogén lépkolóniák száma
	Csontvelő	Lép		
[illegible]	0,58 ± 0,07	7,01 ± 0,6	155 ± 15	–
[illegible] rad	1,37 ± 0,1	9,90 ± 0,8	113 ± 4,2	–
[illegible]-kezelés 400 rad után	1,84 ± 0,1*	13,3 ± 0,3*	128 ± 6,2	–
[illegible] rad	0,64 ± 0,06	5,35 ± 0,3	107 ± 2,9	8,2 ± 1,6
[illegible]-kezelés 500 rad után	1,01 ± 0,06*	10,3 ± 0,5*	125 ± 9,0*	15,2 ± 2,1*

* $p < 0,05$

A kezelt csoportok besugárzás után 2 órával és utána 24 óránként 4 napig 50 mg/kg Thymomodulint kaptak i. p. Az állatokat a sugárzás utáni 10. napon szakrifikáltuk, előtte 3 órával az egereket 0,2 microcurie 59-Fe-citráttal injiciáltuk i. p.

A Thymomodulin-kezelés szignifikánsan növeli a csontvelő és a lép radiovas-felvételét, normalizálja a lép súlycsökkenését, szignifikánsan növeli az endogén lépkolóniák számát (serkenti a hemopoetikus őssejtek proliferációját). (48, 53)

A Thymomodulin terápiás hatását vizsgáló kísérletek modellje

Kísérleti modellünket a *12. táblázat*ban mutatjuk be.

12. táblázat

A Thymomodulin terápiás hatását vizsgáló kísérletek modellje

Csoport (n = 10)	Besugárzás	Thymomodulin-kezelés	Kezelésmentes periódus	Szakrifikálás
Nap	1.	1. 2. 3. 4. 5.	6. 7. 8. 9. 10.	11.
Kontroll	–	0,1 ml fiz. old.	–	
Thymomodulinnal kezelt kontroll	–	50 mg/kg i. p.	–	
350 raddal egésztest-besugárzott kontroll	350 rad	0,1 ml. fiz. old.	–	
350 raddal egésztest-besugárzott, Thymomodulinnal kezelt csoport	350 rad	50 mg/kg i. p.	–	

A Thymomodulin-kezelést a besugárzás után 2 órával kezdtük.

A radioizotópos kísérleteknél a radiovasat (59-Fe-citrát) három órával, a 3H-Thymidint, a 14-C-Leucint és a 14-C-acetátot 1 órával az állatok szakrifikálása előtt adminisztráltuk i. p.

Az állatok besugárzását egy Theratron-80 típusú kobaltterápiás készülékkel végeztük. (FBT 80 cm, mező 20x20 cm, DT 100 rad/min.) A fenti modellt alkalmazó kísérleteiket és eredményeinket a 13–23. táblázatokban mutatjuk be. (36)

A hematológiai paraméterek változásai az egésztest-besugárzott, nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál

Eredményeinket a *13. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

13. táblázat

A hematológiai paraméterek változásai a besugárzott nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál (a 11. napon)

	Csoport (n = 10)	Vörösvérsejt $10^6/mm^3$	Hb gr%	Ht %	Fehérvérsejt $10^3/mm^3$
1	Kontroll	9,8 ± 0,9	14,0	51,20	12,2 ± 0,8
2	Thymomodulinnal kezelt kontroll	9,6 ± 0,8	14,1	51,6	12,4 ± 0,9
3	Besugárzott (350 rad) kontroll	8,0 ± 1,1	12,3	46,9	6,4±0,7
4.	Besugárzott (350 rad) és Thymomodulinnal kezelt csoport	8,4 ± 0,7	13,3	47,0	8,2 ± 0,6*

* $p < 0,05$

A Thymomodulin-kezelés szignifikánsan elősegíti a sugár indukálta leukopénia normalizálódását (11. napon).

A nem besugárzott állatoknál a Thymomodulin-kezelés nem befolyásolja a vérképződést. (25, 39)

A hematológiai paraméterek változásai az egésztest-besugárzott nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál

Eredményeinket a *14. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

14. táblázat

A minőségi vérkép változásai besugárzott, de nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál (a 11. napon)

[illegible]	fehérvérsejt típusai	Nem szegmentált	Szegmentált ineláris	Eozinofil	Limfocita	Monocita	Meta-mielocita
[illegible]	A.	2,8	15,4	1	75,2	5,2	
[illegible]	L.	1–4	11–19	1–2	68–83	2–9	
[illegible]	A. Sz.	342	1883	122	9196	635	
[illegible]	A.	0,7	11,5	1,5	83	3,25	
[illegible]	L.	1–2	9–14	1–2	80–86	2–4	
[illegible]	A. Sz.	45	75	97	5421	212	
[illegible]	A.	1	14,5	4	75	5,5	0,5
[illegible]	L.	0,9–1,1	12–17	3–5	69–81	4–7	0,4–0,6
[illegible]	A. Sz.	83*	1196*	330*	6187*	454*	

* [illegible]
A = átlag, L = mérési érték, A. Sz. = abszolút szám/mm^3 vér.

A Thymomodulin-kezelés szignifikánsan elősegíti a mieloid, limfoid és eritroid szériák sugársérülés utáni regenerációját. (25, 57)

A Thymomodulin-kezelés restitúciós hatása a csontvelői DNS szintézisére egésztest-besugárzott, nem kezelt és kezelt A2G egereknél

Kísérleti eredményeinket a *17. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

17. táblázat

A Thymomodulin-kezelés restitúciós hatása a csontvelői DNS szintézisére besugárzott, nem kezelt és kezelt A2G egereknél

Csoport (n = 10)	Imp/min./mg. DNS**	
	a besugárzás utáni 3. napon	a besugárzás utáni 11. napon
1 Kontroll	6 930 ± 410	6 930 ± 410
2 Besugárzott (500 rad) kontroll	12 474 ± 790	19 404 ± 870
3 Besugárzott (500 rad) és Thymomodulinnal kezelt csoport	17 325 ± 950*	32 574 ± 2750*

* $p < 0,05$
** A 3-H-Thymidint (50 microcurie/100 gr) 3 órával a szakrifikálás előtt adminisztráltuk i. p.

A Thymomodulin-kezelés szignifikánsan megnöveli a DNS-szintézist a sugársérült egerek csontvelőjében. (54, 55)

A Thymomodulin-kezelés hatása a csontvelői fehérje szintézisére egésztest-besugárzott, nem kezelt és kezelt Wistar-patkányoknál (14-C-Leucin beépülése a csontvelő proteinjeibe)

Kísérleti eredményeinket a *18. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

18. táblázat

Csontvelői fehérje szintézise besugárzott, nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál (a 11. napon)

Csoport (n = 10)	Imp/100 mg protein**	%-os növekedés
[illegible]	4750 ± 464	–
[illegible] rad) kontroll	4780 ± 439	1,1%
[illegible] rad) és Thymomodulinnal kezelt csoport	9735 ± 815*	206%

* [illegible]
** A 14-C Leucint (10 microcurie/100 gr) 1 órával a szakrifikálás előtt adminisztráltuk i. p. a 11. napon.

A Thymomodulin-kezelés szignifikánsan megnöveli a proteinszintézist a sugársérült patkányok csontvelőjében. (3, 5)

A Thymomodulin restitúciós hatása a lép radiovas-felvételére és súlyváltozására, nem kezelt és kezelt Wistar-patkányoknál

Eredményeinket a *19. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

19. táblázat

A lép radiovas-felvétele és súlyváltozása besugárzott, nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál

Csoport (n = 10)	A radiovas (59-Fe-citrát) beépülése a lépbe** (%)		A lép súlya mg
	Imp/min/gr	%-os beépülés	
1. Kontroll	1202 ± 141	0,75	758 ± 20
2. Thymomodulinnal kezelt kontroll	1210 ± 150	0,76	709 ± 42
3. Besugárzott (350 rad) kontroll	2104 ± 270	1,31	447 ± 40
4. Besugárzott (350 rad) és Thymomodulinnal kezelt csoport	3694 ± 102*	2,31*	591 ± 85*

* $p < 0,05$
** A radiovasat (1 microcurie/100 gr) 3 órával a szakrifikálás előtt adminisztráltuk i. p. a 11. napon.

A Thymomodulinnal való kezelés szignifikánsan megnöveli a lép radiovas-felvételét, és elősegíti az involuált lép súlyának normalizálódását. (44)

A Thymomodulin-kezelés restitúciós hatása a lép DNS-szintézisére egésztest-besugárzott, nem kezelt és kezelt A2G egereknél

Kísérleti eredményeinket a *20. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

20. táblázat

A lép DNS-szintézise besugárzott, nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt A2G egereknél

Csoport (n = 10)	Imp/min/mg DNS**	
	A besugárzás utáni 3. napon	A besugárzás utáni 11. napon
1. Kontroll	3206 ± 217	3206 ± 217
2. Besugárzott (500 rad)	1210 ± 150	2912 ± 321
3. Besugárzott (5000 rad) és Thymomodulin-kezelt csoport	1776 ± 182	3971 ± 262*

* $p < 0,05$
** A 3-H Timidint (50 microcurie/100 g) 3 órával a szakrifikálás előtt adminisztráltuk i. p. a 11. napon.

A Thymomodulin-kezelés nem védi ki a lép involúcióját, de elősegíti a regenerációs folyamatokat. A lép DNS-szintézise a besugárzás utáni 11. napon szignifikánsan magasabb a Thymomodulinnal kezelt állatoknál. (27, 54)

A mellékvesék súly-, aszkorbinsav- és koleszterintartalmának, valamint a szérum glukokortikoid-hormonszintváltozásai, nem kezelt és kezelt egésztest-besugárzott Wistar-patkányoknál

Kísérleti eredményeinket a *21. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

21. táblázat

A mellékvesék súly-, aszkorbinsav- és koleszterintartalmának, a szérum glukokortikoid-szintjének változásai besugárzott, nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál

Csoport (n = 10)	Mellékvesék súlya (mg)	Aszkorbinsav mg%	Koleszterin mg%	Szérum-glukokortikoid ng/ml
[illegible]roll	15,6 ± 1,3	528 ± 30	41,5 ± 2,1	421 ± 102
[illegible]modulinnal kezelt kontroll	15,8 ± 0,7	519 ± 19	40,8 ± 2,8	–
[illegible] (350 rad) kontroll	18,0 ± 1,2	340 ± 31	28 ± 3,1	1142 ± 156
[illegible] (350 rad) Thymomodulinnal kezelt csoport	15,6 ± 1,1	505 ± 28*	35,0 ± 0,9*	764 ± 64

[illegible]

A Thymomodulin-kezelés mérsékli a mellékvesék aszkorbinsav- és koleszterintartalmának csökkenését, valamint a szérum glukokortikoid-koncentrációjának az emelkedését. Valamennyi viszgált paraméter a 11. napon közel normális értékeket mutat. A nem besugárzott csoportnál (2) a T[illegible]modulin-kezelés nem befolyásolja a mellékvesék működését. (2, 36)

A 14-C-acetát beépülése a mellékvesék proteinjeibe, a szabad koleszterolba és a glukokortikoid hormonokba az egésztest-besugárzott, nem kezelt és kezelt Wistar-patkányoknál

Eredményeinket a *22. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

22. táblázat

A [illegible]vesék protein-, koleszterol- és glukokortikoidszintézise besugárzott, nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál

Csoport (n = 10)	MV. proteinek Imp/100 mg prot.	MV. szabad koleszterol Imp/100 mg MV-ből kivont koleszterol	Mv. glukokortikoid hormonok Imp/100 mg MV-ből kivont hormon
[illegible]	437 ± 28	356 ± 19	427 ± 31
[illegible] kontroll	2329 ± 180	9584 ± 630	2563 ± 98
[illegible] rad, Thymomodulinnal	1120 ± 042*	860 ± 57*	1060 ± 71*

[illegible] (10 microcurie/100 g) 1 órával a szakrifikálás előtt adminisztráltuk i. p. a 11. napon.

A Thymomodulin-kezelés mérsékeli a mellékvesék sugárreakcióit. Eltűnnek a kéreg lipoidjai és az aszkorbinsav, de pár nap múlva szignifikánsan fokozódik a koleszterin és a glukokortikoid hormonok bioszintézise (kéreg-hipertrófia). Mindkét folyamatot a Thymomodulin-kezelés moderálja, és szignifikánsan elősegíti a regenerációs folymatokat. (2, 36)

A máj-homogenizátumok oxigénfogyasztása,
valamint a máj DNS- és proteintartalmának változásai
egésztest-besugárzott, nem kezelt
és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál

Kísérleti eredményeinket a *23. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

23. táblázat

A máj biokémiai paramétereinek változásai besugárzott, nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt Wistar-patkányoknál

Csoport (n = 10)	Oxigénfogyasztás nAO_2/min/mg protein	DNS-tartalom mg/DNS/g	Proteintartalom mg-%
1. Kontroll	20,4 ± 1,0 (100%)	0,86 ± 0,07	363,7 ± 30,5
2. Besugárzott (350 rad) kontroll	17,4 ± 1,2 (85,3%)	0,78 ± 0,06	242,3 ± 13,6
3. Besugárzott (350 rad) és Thymomodulinnal kezelt csoport	19,4 ± 2,4 (95%)	1,00 ± 0,14*	350 ± 95,2*

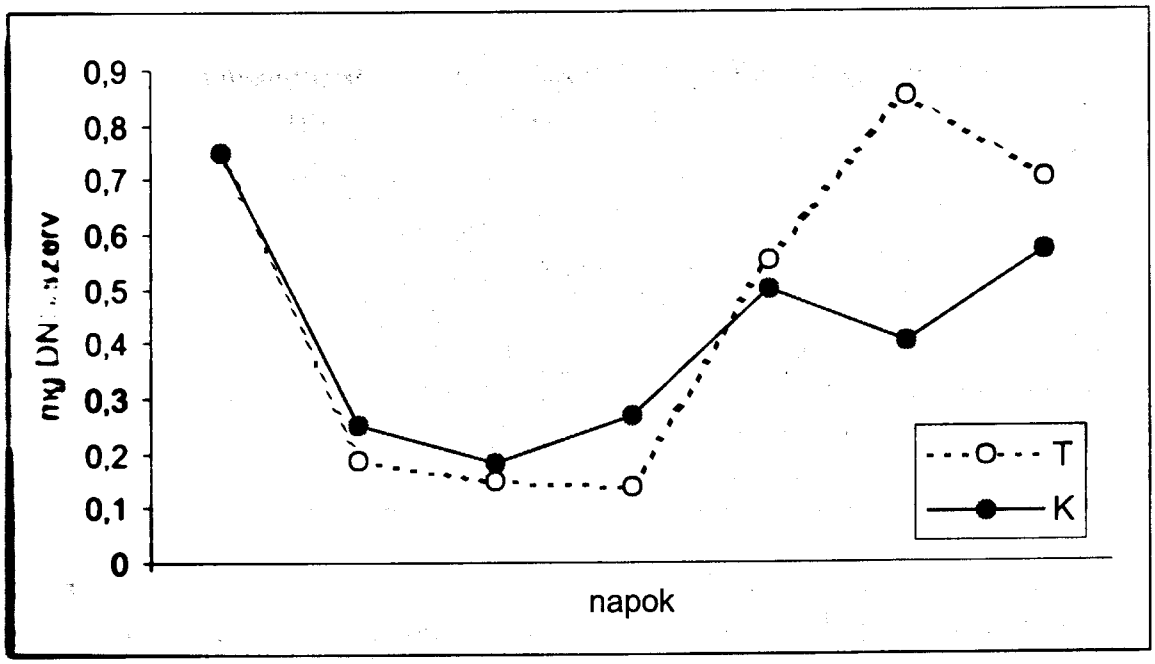
* $p < 0,05$

A Thymomodulin-kezelés szignifikánsan elősegíti a sugársérült máj biokémiai paramétereinek normalizálódását. A 11. napon valamennyi vizsgált paraméter közel normális értékeket mutat. (4, 5, 36)

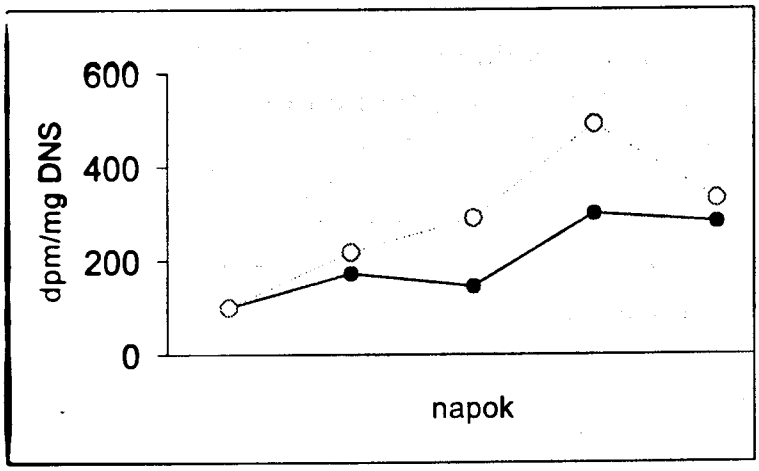
A tímusz DNS-tartalmának (1),
valamint a DNS specifikus aktivitásának (2) változásai
egésztest-besugárzott, nem kezelt
és Thymomodulinnal kezelt egereknél (A2G)

Eredményeinket az *1. és 2. ábra* adatai szemléltetik.

A Thymomodulin-kezelés nem védi ki a tímusz morfofunkcionális sérüléseit (involúcióját), de a regenerációs folyamatokat szignifikánsan elősegíti (33, 55).



1 ábra. A tímusz DNS-tartalmának változásai besugárzott (350 rad), nem kezelt és Thymomodiummal kezelt A2G egereknél



2. ábra. A tímusz-DNS specifikus aktivitásának változásai besugárzott (350 rad), nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt A2G egereknél

Leukocitamigráció-gátlás vizsgálata egésztest-besugárzott, nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt DBA egereknél

Eredményeinket a *24. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

24. táblázat

Leukocitamigráció gátlása (MIF) egészetest-besugárzott, nem kezelt és Thymomodulinnal kezelt DBA egereknél

1. Kontroll	Migrációs átlag mg, Wattman-papír (Thymomodulin nélkül)	Migrációs átlag mg, Wattman-papír (Thymomodulin jelenlétében)	Migrációs index IM %
1. Kontroll	159 ± 27,6	160,9 ± 24,0	103,3 ± 4,7
2. Thymomodulinnal (50 mg/kg) kezelt kontroll	160,9 ± 13,4	111,0 ± 10,2	68,9 ± 1,9
3. Besugárzott (400 rad) kontroll	53,9 ± 8,4	56,8 ± 6,9	107,4 ± 3,8
4. Besugárzott (400 rad), Thymomodulinnal kezelt csoport	119,7 ± 11,7*	60,7 ± 7,2*	60,7 ± 2,2

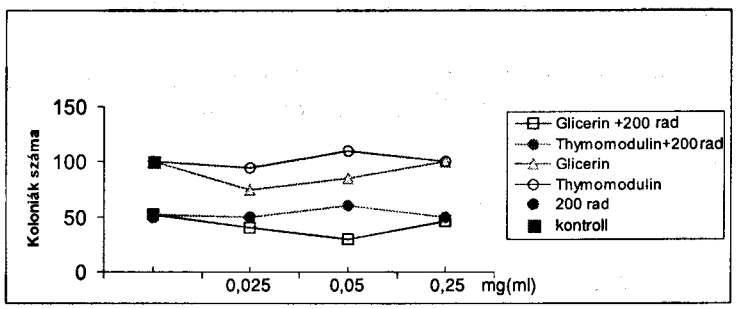
* $p < 0,05$
A kontroll- és besugárzott állatokat 6 napig kezeltük, és 3 nap múlva (a 9. napon) szakrifikáltuk.

A kontrollcsoportnál (1) a Thymomodulin jelenléte a sejtkultúrában nem befolyásolja a lépsejtek migrációját. A Thymomodulinnal 6 napig kezelt csoportnál a migrációs index csökkenése MIF-szekrécióra utal. A besugárzott nem kezelt csoportnál (3) szignifikánsan csökken a migrációs felület, és nincs migrációs gátlás, mindezek a lép sugársérüléseit tükrözik. A 4. csoport emelkedett migrációs felületet (kapacitást) és jelentős migrációsindex-csökkenést mutat. A lép repopulációja funkcionális sejtekkel eredményezi ezeket a pozitív változásokat a Thymomodulin-kezelés eredményeként.

A Thymomodulin regenerációs, immunmoduláló, immunrestauráló hatását kísérleteink megerősítették. (7, 8, 16)

A Thymomodulin sugárvédő hatása az *in vitro* sejtkultúrákban besugárzott CHO–K 1 sejtekre (a sejtkolóniák számának meghatározása 8 nappal a besugárzás után)

Eredményeinket a *3. ábra* adatai szemléltetik.

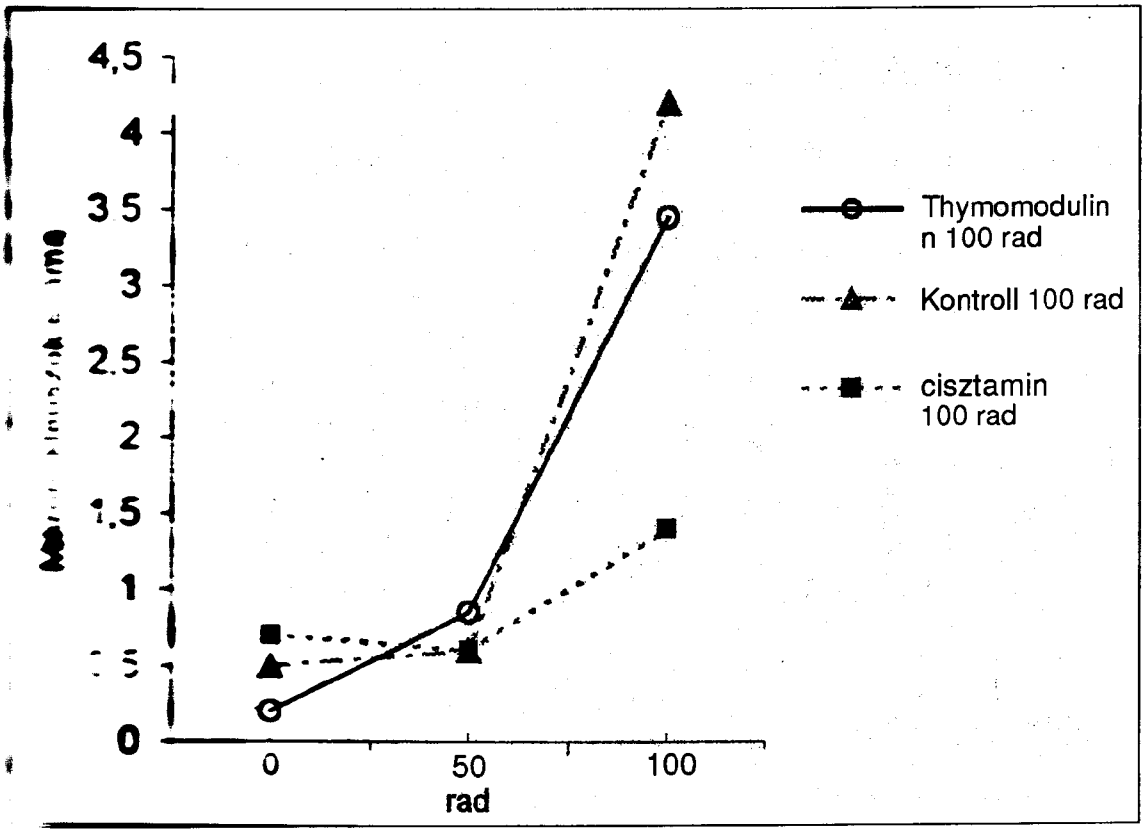


3. ábra. A Thymomodulin hatása a besugárzott CHO–K 1 sejtek kolóniaképzésére

A Thymomodulin az általunk alkalmazott koncentrációkban nem védte ki a 200 raddal *in vitro* besugárzott CHO-K1 sejtek sugársérüléseit. A kolóniaszámok (relativ plating efficiency) változásai nem szignifikánsak, annak ellenére, hogy egy moderált védőhatás a 0,05 mg/ml koncentrációjú tápoldatban besugárzott sejteknél észlelhető volt. (48)

A Thymomodulin kromoszomális sugárvédő hatásának vizsgálata besugárzott A2G egereknél mikronukleusztesztel

Eredményeinket a *4. ábra* adatai szemléltetik.



4. ábra A mikronukleuszok számának alakulása besugárzott, nem kezelt, Thymomodulinnal, illetve cisztaminnal kezelt A2G egereknél

[illegible] besugárzása előtt 15 perccel 1 mg/20 g Thymomodulint, illetve [illegible] cisztamint kaptak i. p., és növekvő dózisokkal (25 rad–100 rad) [illegible] besugároztuk. Huszonnégy óra múlva szakrifikáltuk az állatokat, és [illegible] preparátumokat készítettünk. A polikromatikus erythroblastokban [illegible] mikronukleuszokat számoltuk.

A Thymomodulin sugárzás előtt alkalmazva nem csökkenti a csontvelői sejtek genetikai károsodásait, a mikronukleuszok száma nem tér el a besugárzott kontrollcsoporthoz viszonyítva. A cisztamin szignifikánsan csökkenti a kromoszomális sugárléziókat. (48)

Az állatkísérletek következtetései

A Thymomodulin-kezelés:

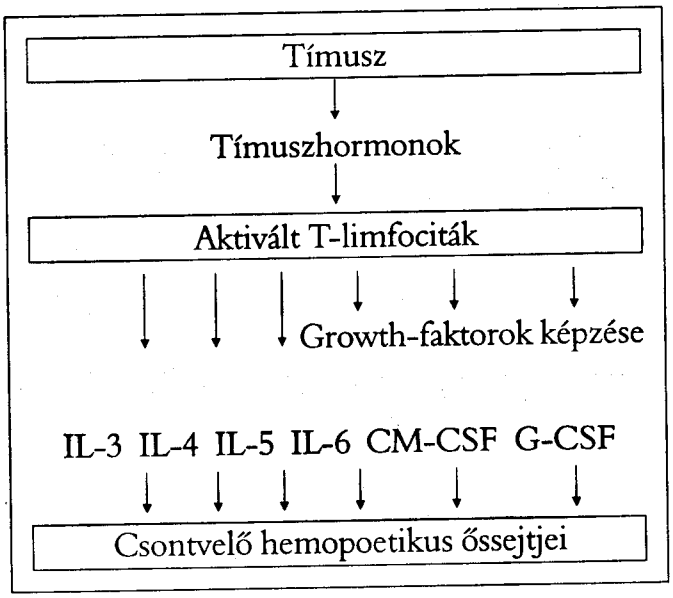
– szignifikánsan növeli a szubletális dózisokkal egésztest-besugárzott állatok 30 napos százalékos túlélését és az átlagos túlélési idejét (48, 49, 52, 54);

– szignifikánsan serkenti a sugársérült csontvelő hematopoetikus aktivitását. Serkenti az őssejtek proliferációját (25, 36, 48, 53, 55);

– jelentősen csökkenti a sugársérülés során kialakuló granulo-limfo-eritro és trombopéniát (6, 25, 36, 39, 53);

– szignifikánsan elősegíti a tímusz sugárkárosodásainak morfofunkcionális normalizálódását, regenerációját (13, 31, 33);

– jelentősen elősegíti a lép repopulációját funkcionális sejtekkel (7, 8, 29, 31, 32, 33);



5. ábra. A tímuszhormonok hatása a hemopoetikus növekedési faktorokra. IL = interleukin; GM-CSF = granulocita-macrofág kolóniát stimuláló faktor; G-CSF = granulocitakolónia-stimuláló faktor (Wadler, 1993, ábrájának módosítása után)

– normalizálja a sugársérült máj biokémiai paramétereit és morfológiai képét (4, 5, 36);

– csökkenti a mellékvesék sugár okozta stresszreakcióját. Normalizálja a mellékvesék aszkorbinsav- és koleszteroltartalmát (2, 26, 36);

– elősegíti a sugársérült herék [külső (Rx) vagy belső (131-I) besugárzás esetében] spermatogenezisének normalizálódását (24);

– elősegíti a sugársérült vékonybél morfofunkcionális regenerálódását (30);

– elősegíti a limfocitapopulációk regenerálódását, részt vesz T-limfociták

differenciálódási és érési folyamatainak normalizálódásában, valamint a természetes killersejtek aktivitásának kialakításában. Fokozza a helpersejtek aktivitását (7, 8, 25, 53).

A Thymomodulin-kezelésnek jelentős szerepe van a fiziológiai védekező mechanizmusok biztosításában és a restitúciós folyamatok elősegítésében, melyeket vagy közvetlenül, vagy a különböző citokinek működése által ér el, melyeket a Thymomodulin hatására az aktivált limfociták termelnek. (5. ábra).

A Thymomodulin a klinikai gyakorlatban

A Thymomodulin szupportív terápiás jelentősége az onkológiai sugárterápiában

Klinikai vizsgálatainkban a Thymomodulin kiegészítő terápiás hatását két betegcsoporton értékeltük, melyek frakcionált 4000–5000 rad összdózisú, 5-6 hetes időtartamú sugárterápiában részesültek. Eredményeinket a *25. táblázat*ba foglalt adatok szemléltetik.

25. táblázat

A vörös- és fehérvérsejtek számának változásai onkológiai betegek sugárkezelése folyamán

Cancer [illegible]	Thymomodulin-kezelés	Fehérvérsejt iniciális értékek	Fehérvérsejt a kezelés végén	Vörösvérsejt iniciális értékek	Vörösvérsejt a kezelés végén
[illegible]	2 mg/kg T. p. o. naponta (szirup)	$6{,}8 \times 10^3$	$4{,}2 \times 10^3$	$3{,}9 \times 10^6$	$3{,}6 \times 10^6$
[illegible]	2 mg/kg T. p. o. naponta (szirup)	$7{,}4 \times 10^3$	$4{,}9 \times 10^3$	$3{,}6 \times 10^6$	$3{,}4 \times 10^6$

[illegible] Thymomodulinnal végzett kiegészítő terápia biztosította a folyamatos [illegible] betegcsoportnál. (38)

A Thymomodulin terápiás jelentősége a szájsebészetben

A [illegible] klinikán 15 beteget (4 nő, 11 férfi) előrehaladott mély, krónikus paradontopathyával operáltak (osteotomia, osteoplastia, autotransplantáció).

[illegible] a betegek napi 2 × 20 mg Thymomodulint kaptak (i. m.) [illegible]. A kezelést kapott betegeknél szignifikánsan gyorsabb volt [illegible] remineralizációja, a transzplantumok integrációja. A gyulladásos folyamatok hiánya a Thymomodulin immunmoduláló-regenerációs szerepére utal. (9)

A Thymomodulin a klinikai gyakorlatban – konklúziók

A daganatos betegségekben jelentősen romlik a betegek általános állapota, és csökken a szervezet sejtes és humorális immunfunkciója.

A sugár- és kemoterápia további károsodást hoz létre a hemopoesisben, a neutrofil és monocita-makrofág funkciókban, valamint a szervezet immunreakcióiban. Ezen változások növelik a bakteriális (endogén, exogén) és gombás fertőzések kockázatát. A csontvelőműködés elégtelensége, valamint a fertőzéses állapot a betegek életkilátásait jelentősen csökkentik, mivel a daganatellenes terápiát késve vagy nem megfelelő dózisokban lehet folytatni.

A tímuszkészítményekkel és a citokinekkel való szupportív terápia (restitúciós terápia) lehetővé teszi a sugár-, illetve a kemoterápia kezelési ciklusainak zavartalan menetét az esetek 90%-ban. A szupportív kiegészítő terápiával is kezelt betegeknél szignifikáns javulás mutatkozik a betegek általános állapotában, valamint a laboratóriumi paraméterekben.

A tímuszkészítményekkel való kezelés előnyösen befolyásolja a teljes mértékű gyógyulást, a betegek túlélési idejét és életkilátásait.

Állatkísérleteink, melyeket a kolozsvári Onkológiai Intézetben végeztünk, bizonyítják, hogy a Thymomodulin a csontvelőműködés elégtelensége esetén serkenti a hemopoetikus őssejtek proliferációját, részt vesz a limfocitapopulációk regenerációjában, segít a szervezet csökkent immunreakciójának helyreállításában, előnyösen befolyásolja más fontos szervek morfofunkcionális sérüléseinek gyógyulási folyamatait.

A Thymomodulin hatásmechanizmusainak megismerése, a szabályozások molekuláris részleteinek a feltárása és megértése további kutatásokat igényel.

A tímuszkivonatok restitúciós hatásában nagy szerepe van az általuk aktivált T-limfociták termelte citokineknek (*5. ábra*), különösképpen a GM-CSF, a G-CSF, az IL-3, az IL-4, az IL-5 és az IL-6-nak, melyek fontos szerepet játszanak a sugársérült hemopoezis helyreállításában, az akutfázis-fehérjék (alvadási komponensek, komplementfaktorok, antioxidánsok, gyökfogók, antiproteázok) indukálásában, valamint más citokinek és hormonok termelődésének befolyásolásában.

A tímuszkivonatok és a Thymomodulin molekuláris hatásmechanizmusának a megértése elméleti tudásunk gyarapításához és a klinikai felhasználása (szupportív terápia) eredményesebb megvalósításához járul hozzá. (1, 6, 10, 11, 12, 36)

Irodalom

1. Abraham, A. D., Borşa, Maria, Ciocos, Victoria, Uray, Z., Ban, Camelia: Capacitatea Timomodulinei în restabilirea activităţii unor enzime hepatice şi cerebrale, precum şi a funcţiei suprarenale la şobolani Wistar supuşi chimioterapiei cu ciclofosfamidă. *Oncologia*, 1987, XXVI, 4, 255.
2. Abraham, A. D., M. Rusu, Victoria, Borşa, Maria, Uray, Z., Ban, Camelia: Effect of methylandrostenediol and lymphostimulatory thymic factor on the reactivity of adrenal cortex of X-radiatiated mice. *Radiobiol. Radiotherap.*, 1982, 23, 2, 178.
3. Abraham, A. D., Uray, Z., Barabas, Ecaterina: Biochimical and pharmacokinetic studies with 125-labelled Leucotrofina. *Rev. Roum. Bichem.*, 1986, 23, 2, 83.
4. Borşa, Maria, Abraham, A. D., Uray, Z.: Radioprotective effects of madiol and Leucotrofina studied by the dynamic changes of some metabolic processes in the thymus and liver of X-irradiated rats. *Rev. Roum. Biol.-biol. Anim.*, 1981, 21, 1, 65.
5. Borşa, Maria, Manciulea, Ştefania, Uray, Z., Abraham, A. D.: Biochemical changes in the liver after irradiation and under the influence of non-toxic radioprotectors. *Trav. Mus. Hist. Nat. Grigore Antipa*, 1980, XXIL. 81.
6. Caluser, I., Uray, Z., Olonici, C. D., Caluser, Lucia: Morphological behaviour of lymphoid-myeloid organs et experimental stimulation with Leucotrofina. *Rev. Roum. Morphol. Embriol.*, XXIX, 1983, 3, 203.
7. Cirva, Maria Sena, Toma, V., Uray, Z.: L'effect de la Leucotrofina sur la reactive inhibition de la migration des macrophages au derive de proteine purifié chez les cobayes immunises et thymectomises. *Rev. Roum. Biol. Anim.*, 1985, 30, 1, 55.
8. Cirva, Maria, Uray, Z., Crişan, Monica, Ajtai, Rozalia: L'effect de la leucotrofine sur le repeuplement de la rat avec des cellules fonctionelles chez les souris irradies. *Rev. Roum. Biol. - Biol. Anim.*, 1978, 24, 1, 67.
9. Dejfuiscar, Fr., Uray, Z., Minicione, D. Pop, Ruozi, C., Palmieri, B.: Thymomodulin in periodontal surgery. *Revista Italiana di Biologia e Medicina*, 1987, 7, 76.
10. Fernbach, Z., Simu, G., Uray, Z.: Principales fractions des 17-cetosteroides et aspect macromorphique des surrenales, de l'hypophyse et des testicules chez les cobayes irradiés et protégés par substances neurotropes. *Agressologie*, 1979, 16, 1, 35.
11. Fernbach, Z., Uray, Z., Fărcăşanu, M., Simu, G., Nestor, D.: Modifications morphologiques et fonctionnelles des surrénales chez le cobay irradié protégé ou non par le methylandrostenediol. *Agressologie*, 1971, 12, 2, 139–147.
12. Fernbach, Z., Uray, Z., Simu, G.: Morpho-functional changes in Guinea pige irradiated and protected with neurotropic drugs. *Radiobiologia, Radiotherapia*, 1973, 14, 5.
13. Georgescu, R., Coţrean, D., Uray, Z.: Reactions du thymus et de la bourse de Fabricius a l'administration de Leucotrofina chez les pouletes. *Agressologie*, 1983, 24, 1, 27.
14. Imreh, St., Uray, Z., Holan, T. and Lazanyi, A.: Radioprotective effectiveness of Luvatren on the X-ray induced chromosome Breakage-Reunion process in Vicia Faba. *Studia Biophysica, Berlin*, 1971, 29, 205.
15. Imreh, I., Uray, Z., Holan, T. Lazanyi, Ec.: Összehasonlító kísérletek a Luvatrén és Tiogamidal generátoku sugárvédő hatásáról. *Orvosi Szemle*, 1972, XVIII, 3, 149.
16. Kiricuţa, I., Cirva, Maria Sena, Uray, Z.: Repeuplement de la rate par des cellules fonctionnelles chez les souris irradiés sous l'effect de la Leucotrofin et du Polidin. *Agressologie*, 1982, 23, 3, 95.

17. Lazányi, A., Uray, Z., Holan, T., Iagamos, M.: Radioprotective Sulfanilamides. *Die Naturwissenschaften,* 1966, 53, 19, 502.
18. Mustea, I., Uray, Z.: The effect of some radioprotective substances on the redox equilibrium in the spleen. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1971, 19, 3, 281.
19. Mustea, I., Uray, Z.: Radiosensitivity changes in mice under the action of phenylhydrazine. *Studia biophysica. Berlin*, 1971, 26, 1, 41.
20. Olinici, C. D., Uray, Z., Ban, Camelia: Modificări cromosomiale induse de iradierea internă cu 131-I. *Oncologia*, 1977, XVI, 4.
21. Pora, E. A., Abraham, A. C., Uray, Z., Holan, T.: Correlation between the radioprotective effect of some substances with neurotropic action, and the inhibition of respiratory enzymes. *Revue Roumania de Biologie* (Serie de Zoologie), 1969, 14, 3, 203.
24. Piciu, Doina, László, G., Uray, Z.: Modificări gonadice în iradierea internă cu I-131. *Cancerul,* 1994, 3, 8, 16.
25. Rădulescu, Elena, Galatar, Natalia, Uray, Z., Ban, Camelia: Hematological and histological experimental investigations on the therapeutic effect of Leucotrofina. *Rev. Roum. Morph. et Embriol.*, 1980, 26. Jan.-Mart.
26. Suciu, D., Abraham, A. D., Simu, G., Uray, Z.: Effect of cortisol on the release and retention of labelled DNA in the Thymus and Spleen of mice. *Endocrinologie*, 1976, 67, 2, 192.
27. Suciu, D., Uray, Z.: Alcaline endonuclease activity in the thymus and spleen of normal and irradiated mice. *Int. J. Radiol. Biol.*, 1977, 32, 6, 553.
28. Suciu, D., Uray, Z.: Cell proliferation in the Thymus of Ehrlich Ascites Tumor bearing mice. *Neoplasm,* 1979, 26, 3.
29. Suciu, D., Uray, Z., Abraham, A. D.: Evidence for reproduction death of dividing cells in thymus and spleen following wholebody gamma-irradiation of mice. *International Journal Radiation Biology.*, 1975, 28, 5, 409.
30. Suciu, D., Uray, Z., Abraham, A. D.: Effects of irradiation on the release and retention of labelled DNA in the small intestine of mice. *Strahlentherapie.*, 1975, 150, 2, 149.
31. Suciu, D., Uray, Z., Abraham, A. D.: Release and retention DNA in the thymus and spleen of irradiated mice. *Strahlentherapie.*, 1976, 151, 2, 156.
32. Suciu, D., Uray, Z., Banu, C.: Spleen DNA damage following irradiation in the presence of chemical radioprotectors. *Studia biophysica, Berlin*, 1974, 42, 2, 105.
33. Suciu, P., Uray, Z., Maniu, M.: Recovery response of dividing cells in the thymus of wholebody gamma irradiated mice. *International Journal of Radiation Biology*, 1976, 30, 5, 409.
34. Uray, Z.: Contribuţii la studiul efectului radioprotector şi al efectelor metabolice ale unor substane chimice şi farmacologice. (Hozzájárulások egyes kémiai anyagok és farmakonok sugárvédő és metabolikus hatásainak vizsgálatához) Kandidátusi d[illegible] zat. Babeş-Bolyai Egyetem, Kolozsvár,1969.
35. Uray, Z.: Aspecte privind aplicaţiile în clinica oncologică a substanţelor radioprotectoare. *Oncologia*, 1981, XX, 4.
36. Uray, Z., Abraham, S., Bara, Adela, László, G., Rădulescu, Elena, Maniu, Mariana, Ban, Camelia: Onkológiai sugár- és kemoterápia optimalizálása biológiai kivonatokkal. *Izotoptechnika, Diagnosztika,* 1993, 36, 2, 51.
37. Uray, Z., Ban, Camelia, Maniu, Mariana: *Toxicological and radiobiological studies concerning the clinical use of radioprotective drugs. Drug toxicity.* (Ed. M. Timar), Editura Medicală, Bucureşti, 1985, 39–50.
38. Uray, Z., Ban, C., Maniu, M., Bucur, M., Carpen, M.: Valeur de la Leucotrofina comme adjuvant dans la radiotherapie antitumorale. *Agressologie*, 1980, 21, 4, 215.

39. Uray, Z., Bara, Adela, László, G., Maniu, Mariana, Imreh, P., Rădulescu, E., Nistor, C., Ban, Camelia: Studiul efectului hemato şi hepatoprotector al Trofoparului la şobolani trataţi cu ciclofosfamida sau iradiaţi cu doze subletale. *Oncologia*, 1986, XXV, 4, 28.
40. Uray, Z., Derevenco, V., Fărcăşanu, M., Abrudan, R., Gherman, C., Holan, T.: Studiul mecanismului de acţiune a unor substanţe radioprotectoare neurotrope. *Radiobiologia şi Biologia Moleculară*. Bucureşti, 1968, 2, 68.
41. Uray, Z., Fărcăşanu, M.: Die Strahlenschutzwirkung von Luvatran. *Studia Biophysica, Berlin*, 1971, 27, 2, 81.
42. Uray, Z., Fărcăşanu, M., Maniu, M.: L' action radioprotectrice de la trimipramine. *Agressologie.*, 1970, 11, 2, 135.
43. Uray, Z., Fărcăşanu, M., Maniu, M.: Propriétés radioprotectrices de dérivés butyrophéniques. *Agressologie*, 1970, 11, 4, 357.
44. Uray, Z., Fărcăşanu, M., Ursu, G., Onişor, M., Maniu, M.: L' étude de influence des certaines substances sur utilisation du fer radioactif chez les animaux irradiés. *Strahlenchemie und Biologie-Radiation Research, Atomkerenergie (ATKE)*, 1971, 18, 4.
45. Uray, Z., Holan, T.: Die Strahlenschutwirkung von Imipramin. *Naturwissenschaften.*, 1966, 53, 21, 552.
46. Uray, Z., Holan, T. : Date privind acţiunea radioprotectoare a imipraminei. *Revista Medicală*, 166, XII, 3, 287.
47. Uray, Z., Holan, T.: Beiträge zur Strahlenschutwirkung der auf Zentral-periphere und vegetative Nervensystem einwirkenden Substanzen. *Radiologia Radiotherapia* (Germania), 1968, 9, 2, 135.
48. Uray, Z., Imreh, St., Suciu, D., Maniu, Mariana, Ban, Camelia: Influence of Thymic Humoral factors on the hemopoiesis in mice. *Radiosensitization Newsletter*, 1985, 4, 4.
49. Uray, Z., Imreh, St., Suciu, D., Maniu, Mariana, Ban, Camelia: Influence of thymic humoral factors on the haemopoiesis in mice. *Rev. Roum. Morphol. Biol.*, 1980, 26, 77, 81.
50. Uray, Z., Madar, I., Pora, E. A., Holan, T.: Contributions to the study of the mechanism of AET action on the carbohydrate metabolism in white Rats. *Revue Roumaine de BIOLOGICE. Serie de Zoologie*, 1970, 15, 3.
51. Uray, Z., Maniu, Mariana, Ban, Camelia: Testul cu ^{59}Fe in studiul substanţelor radioprotectoare şi terapeutice utilizate în radioterapia tumorilor maligne. *Oncologia*, 1978, XVII, 3.
52. Uray Z., Onisor Maria: Kísérleti adatok a Timoszterin sugárvédő és terápiás hatásáról, subletális dózissal besugárzott egereknél. *Magyar Onkológia*, 1977, 21, 60.
53. Uray, Z., Rădulescu, E., Suciu, D., Maniu, M., Ban, C.: The effect of thymic humoral factor (Leucotrofina) upon regeneration of haemopoetic and lymphatic tissues of irradiated mice. *Panminerva Medical*, 1979, 21, 2, 57.
54. Uray, Z., Suciu, D., Maniu, M., Ban, C.: Radioprotective effect of Leucotrofina upon radiation sikness in mice. *Radiobiologia-Radiotherapia*, 1979, 20, 3.
55. Uray, Z., Suciu, D., Maniu, M., Ban, C.: The effect of thymic humoral factors upon regeneration of haemopoietic and lymphatic tissues of irradiated mice. *Rev. Roum. Biol. Anim.*, 1979, 24, 2, 160.
56. Uray, Z., Suciu, D., Maniu, Mariana, Ban, Camelia: Radioprotective effect of Leucotrofina upon radiation sickness in mice. *Radiat. Environ. Biophys.*, 1980, 10, 4.
57. Uray, Z., Suciu, D., Maniu, Mariana, Ban, Camelia, Rădulescu, Elena: Efectul Leucotrofinei asupra refacerii ţesutului hemopoietic şi limfatic la şoareci iradiaţi. *Clujul Medical*, 1979, III, 2.

Rövidítések – magyarázatok

ARF = aberrációredukciós faktor
AET = aminoetiltiouronium Br. HBr.
Amifostine = WR 2721
DEDTC = dietilditiokarbamát
DRF = dózisredukciós faktor
DMI = Desiramin
GM–CSF = granulocita-monocita-kolóniastimuláló faktor
G–CSF = granulocitakolónia-stimuláló faktor
GSH = glutation
5–HT = szerotonin
IM = Imipramin
IL = Interleukin
LU = Luvatren
MEA = ciszteamin, merkoptoetilamin
NOZ = Nozinan
SM = Sulfamethazin
100 rad = 1 Gy (Gray)
1 microcurie = 37 KBq (Kilobequerel)