

Értesítünk a jövőben rendszeresen bemutatni tervez egy-egy hazai biofizikai kutatóhelyet. E sorozat első tagját itt közöljük:

## HAZAI BIOFIZIKAI KUTATÓHELYEK

### Az Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet

Az intézetet 1957. január 1-én minisztertanácsi határozat értelmében alapította az Egészségügyi Minisztérium az Országos Onkológiai Intézet Sugárbiológiai Osztályának alapján és az intézet székházául a volt Törley kastélyt kaptuk meg Budafokon. Természetesen a kastélyt alaposan át kellett alakítani kutatóintézet céljaira, amely átalakítás csak 1960. végén fejeződött be. Az átalakítással párhuzamosan folyt a kutató kollektiva kiválogatása, a kutatómunka megindítása és az intézet szervezeti felépítése. Az új intézet neve Központi Sugárbiológiai Kutató Intézet lett, majd 1959-ben az a megtiszteltetés érte, hogy felvehette Frédéric Joliot-Curie nevét.

Kezdetben az intézet feladata kizárólag experimentális sugárbiológiai kutatás volt, később 1963. január 1-én az intézetbe helyezték át az Országos Röntgen és Sugárfizikai Intézet Sugáregészségügyi Osztályát. Az intézet tevékenysége ettől az időtől kezdve kibővült a sugáregészségügyi gyakorlati tevékenység országos irányításával és ellenőrzésével. A feladatok körének bővülése indokolta elnevezésének módosítását is.

Az intézet szervezetenként osztályokra tagozódik, amelyek: 1. Biokémia I., 2. Biokémia II., 3. Kórélettan, 4. Immunológia, 5. Farmakológia, 6. Morfológia, 7. Fizika, 8. Sugáregészségügyi Osztály, 9. Központi Izotóp Laboratórium. A felsorolt osztályokon kívül külön csoportként működik az Országos Film-dozimetriai Szolgálat és egy Kémia Csoport. Az Igazgatóság közvetlen irányítása mellett dolgozik a Könyvtár és a Dokumentációs Osztály. Az intézet dolgozóinak összes létszáma jelenleg 179, akik közül 49 a kutató. Rendszeresen dolgoznak az intézetben vendégkutatók is.

A kutatómunka és a gyakorlati tevékenység feltételeit biztosítja a Gazdasági Igazgatóság, különböző műhelyek, kísérleti állatház stb.

A felszerelés, műszerezettség viszonylag jó. A sugárbiológiai kutatómunkához nélkülözhetetlen sugárforrások között vannak különböző röntgenkészülékek, egy kísérleti állatok besugárzására is alkalmas közepes teljesítményű  $^{60}\text{Co}$  sugárforrás, egy 17.000 Ci névleges töltetű és egy 12.000 Ci névleges töltetű  $^{60}\text{Co}$  kísérleti besugárzó berendezés.

Az experimentális kutatómunka az utóbbi években 5 kutatási főirány köré csoportosult. Az egyes főirányok területén együttműködnek a különböző osztályok és hozzájuk számos részlettéma tartozik.

Az 5 fő kutatási irány a következő:

1. Külső sugárzások és inkorporált radionuklidok hatása a sejt biológiai információs rendszerére;
2. Ionizáló sugárzások hatása a vérképzésre és a vérre;
3. Sugárzások immunológiai hatása;
4. A sugárátalóm gyógyszeres befolyásolása;
5. Biológiai szövetek és bioproduktumok sugársterilizálhatóságának tanulmányozása.

Az első témacsoportban az utóbbi időben tanulmányoztuk besugárzott állatok májsejtjeinek magjában a ribonukleinsav szintézis mértékét. Megállapítottuk, hogy besugárzás után 3–6 óra között fokozódik a ribosoma praecursor RNS szintézise. Vizsgáltuk az alfa- és béta-informofer heterogenitását és radioaktivitását 2.000 R egésztést besugárzása után, különböző időpontokban. Az informofer frakciók specifikus radioaktivitása a fentebb említett időpontokban a besugárzás után ugyancsak emelkedettnek bizonyult.

Az inkorporált radionuklidok biológiai hatásának összehasonlító vizsgálatát csirkeembrión végeztük. A különböző korú embriók túlélését és az embriónális fejlődést legnagyobb mértékben gátolta a  $^{32}\text{P}$ , majd a  $^3\text{H}$ -timidin és a  $^3\text{H}$ -uridin, legkisebb mértékben a  $^3\text{H}$ -lizin. Az embriók a fejlődés korai szakaszaiban érzékenyebbek a radionuklidok hatásával szemben. A tRNS-ekbe inkorporált  $^{32}\text{P}$  intramolekuláris bomlásra a különböző specifikus tRNS-ek különféleképpen reagálnak, de minden esetben a biológiai aktivitás csökkenése arányos a lebomlott  $^{32}\text{P}$  atomok számával. Az inkorporált radionuklidok biológiai hatásában jelentős szerepet tulajdonítunk a nuklidok transzmutációjának.

Mértük izolált csirkeembrió agy tisztított valil-tRNS szintetáz és a „kevert” szintetázfrakció aktivitás változását gamma-sugár hatására a sugárdózis és az enzimkoncentráció függvényében. Kiderült, hogy a valil-tRNS szintetáz sugárhatásra bekövetkező aktivitás csökkenése nagyobb mértékű, mint a „kevert” szintetáz frakcióé. Glicerín és merkaptóetanol mindkét rendszerben intenzív hatású.

Tanulmányoztuk a sejtciklus különböző fázisainak sugárérzékenységet jelzett mitózis módszerével in vivo tenyésztett NK/Ly egér ascites sejteken. Kettős,  $^3\text{H}$ -timidin és  $^{14}\text{C}$ -timidinnel végzett nyomjelzéssel, valamint a jelzés és besugárzás közötti idő változtatásával sikerült elérni, hogy a besugárzás időpontjában a sejtciklus különböző fázisában levő sejtek tartalmaztak radioaktív izotópot és így mikroautoradiográfiával 4 sejtcsoportot lehetett megkülönböztetni: a  $G_1$ , korai S (ES), késői S (LS), valamint  $G_2$  fázisban tartózkodó sejteket. Az említett fázisok sugárérzékenységében a következő sorrendet lehetett megállapítani:  $G_1$ –LS– $G_2$ –ES.

Vizsgálatok folytak a sugárzással indukált letális és mutagén ártalmak reparációs mechanizmusának tisztázására mikroorganizmusokon és psoralen radioszenzitizáló vegyületek felhasználásával.

Tanulmányoztuk a nehézvíz hatását a máj sejtmentes fehérjeszintetizáló rendszerére és megállapítottuk, hogy a különböző állatok sejtjeiben a mikroszoma rendszer aminosav inkorporációja jelentősen emelkedik magas koncentrációjú, 60% feletti nehézvíz jelenlétében. Ugyanez a jelenség a riboszoma

rendszerben nem mutatható ki. A mikroszomák frakcionálása után kitűnt, hogy a nehésvízben észlelt fokozódásért elsősorban a nehezebb partikulák a felelősök. A fehérjeszintézis fokozódása az aminoacil-tRNS transfer és a peptid szintézis meggyorsulásának a következménye. A kísérletek eredményei alapján valószínű, hogy a nehésvíz egy mikroszoma rendszerhez kötött translációs modulációs mechanizmust befolyásol. In vitro sugárérzékenységi vizsgálatok alapján kitűnt, hogy ez a szabályozó rendszer kisebb sugárdózis hatására inaktívulódik, mint maga a fehérjeszintézis.

Elektronmikroszkópos vizsgálatokkal sikerült megerősíteni a korábbi biokémiai vizsgálataink eredményeit, melyek szerint néhány ezer R röntgen egészsztest besugárzás után 2–24 órával a tengeri malacok májsejtjeiben felszaporodnak a polysomák. A polysoma felszaporodás a besugárzás utáni 15 óra körül éri el a maximumot. A felszaporodás akkor is kifejezett, ha az egészsztest besugárzás során a máj tájat ólommal védjük, tehát a jelenség nem a májra gyakorolt direkt sugárhatás következménye.

Mikro-autoradiográfias vizsgálatok folytak egereken 250 R egészsztest besugárzás után annak tisztázására, hogyan befolyásolja az ionizáló sugárzás a Lieberkühn-kripták sejtjeinek osztódási kinetikáját és a mirigyhámsejteknek a boholyban történő migrációs sebességét. Az adott sugárdózis után 24 óra múlva a migrációs sebesség kisebb csökkenését lehetett kimutatni, ami 48 óra után kiegyenlítődik, 96 óra múlva pedig a sejtek migrációs sebessége a kontrollállatokénál szignifikánsan nagyobb.

A 2. kutatási főirány területén vizsgálatok folytak annak érdekében, hogy viszonylag kisdózisú sugár behatások kimutatására alkalmas haematológiai eljárást találjunk. Kiderült az eddigi vizsgálatok során, hogy még kicsi foglalkozási sugárterhelésben részesült egyénekben is nagyobb a plazma haemoglobinszint, mint a kontroll csoportokban. A plazma haemoglobinszint emelkedése a vörösvértestek membránpermeabilitás fokozódásának a következménye. A sugárdózis és a haemoglobinszint emelkedése között 25–100 R dózistartományban korrelációt lehetett találni.

Ebben a témacsoportban kísérletek folytak annak vizsgálatára, hogy az erythropoetin befolyásolja-e a kacsma magvas vörösvérsejtjeinek haemoglobinszintézisét. Azt találtuk, hogy erythropoetin jelenlétében gyorsabban megindul a haemoglobin képződéséhez szükséges ribonukleinsav szintézis, majd a haemoglobin képződése is. A hatás aktinomycin-D-vel gátolható, ezért valószínű, hogy az erythropoetin úgy hat, hogy megindítja a haemoglobin-képződéshez szükséges ribonukleinsav szintézisét.

Tanulmányoztuk a phytohaemagglutinin hatását a vérképzésre. Kimutattuk, hogy az anyag normális állatokban gyorsítja valamennyi alakos elem képződését. Egerekben 350 R egészsztest besugárzás után gyorsítja a csontvelő regenerációját. A besugárzott és phytohaemagglutininnal kezelt állatokban a mért paraméterek 4–6 nappal korábban érték el a normális szintet, mint a csak besugárzott állatokban. Az anyag fokozza a haemopoetikus őssejtek osztódását és migrációját.

Tanulmányoztuk a besugárzást túlélő haemopoetikus őssejtek egyes tulajdonságait. 300 R egészsztest besugárzás után a túlélő őssejtek – nagydózissal besugárzott törzs-azonos recipienszekbe transzplantálva – hamarabb kezdenek osztódni és más a differenciálódási arányuk is, mint a nem besugárzott állatokból származó őssejteké. Valószínű, hogy a különböző sugárérzékenységű őssejtek között sugárhatásra bizonyos szelekció következik be.

A 3. témacsoportban kutatások folytak annak tisztázására, hogy az ionizáló besugárzás hogyan befolyásolja az állatok immunstátusát. LD<sub>50/30</sub> dóziséval besugárzás hatására a természetes ellenanyagok szintje lezuhan, majd igen lassan és csak részben regenerálódik. A birka vörösvérsejtekre adott primer immunválasz szinte teljesen elmarad a besugárzás után és még egy hónappal később is csökkent az ellenanyagtermelés.

Különböző nagyságú sugárdózisok hatására a természetes ellenanyagtermelés csökkenése párhuzamos volt a lymphoid rendszer sugárkárosodásával. A regeneráció szakaszában az ellenanyagtermelés regenerációja messze elmarad viszont a lép lymphoid elemeitől.

Isolag csontvelő, illetve lépsejt transplantációval sikerült igazolni azt, hogy a természetes ellenanyagtermelés memoriával rendelkezik, másrészt hogy az így kezelt állatok normál ellenanyagokkal jellemzett immunstátusa lépsejtek átvitelére esetében kedvezőbb képet mutatott.

Ugyanebben a témában kísérletek folytak a bakteriális endotoxinok szerepének tisztázására a sugárbetegség és az úgynevezett enterotoxémiák pathogenesisében, illetve kerestük felhasználási lehetőségüket az általános sokkprofilaxisban és a természetes rezisztencia fokozásában. A kísérletek céljaira sikerült tritiummal és radiokrómmal olyan jelzett endotoxinokat, illetve kettősen jelzett endotoxint előállítani, melyeknek fajlagos aktivitása a biológiai hatás változatlansága ellenére nagyságrenddel nagyobb az irodalomban megadottaknál.

A kísérletek során az is kiderült, hogy epesavas sók védelmet nyújtanak az endotoxinok toxikus hatása ellen. Ennek a megállapításnak valószínűleg közvetlen gyakorlati jelentősége is lesz majd; az epesavas sókat megfelelő formában adva talán megelőzhető lesz újszülött állatok enterotoxémiában való elhullása, ami igen nagy népgazdasági károkat okoz. Ezekre a célokra új gyógyszereket állítottunk elő, melyek szabadalmaztatása és kipróbálása jelenleg folyik.

Az endotoxin gyakorlati felhasználását nagymértékben gátolja toxicitása, ezért megkíséreltük toxicitását csökkenteni és sikerült ionizáló besugárzással detoxifikált terméket előállítani, amely azonban megtartotta egyéb biológiai tulajdonságait. Ezzel a készítménnyel sikerült endotoxin toleranciát, radioprotektív hatást, valamint általános sokk-propfilaktikus effektust elérni.

Vizsgáltuk a phytohaemagglutinin hatását az ellenanyag-termelésre is. Sikerült intravénás phytohaemagglutinin előkezeléssel a nyulak antitest termelését fokozni. Nem besugárzott állatokban, mind a primer, mind a szekunder immunválaszban jelentősen fokozódott az ellenanyag szint, besugárzott állatokban azonban csak a szekunder válaszban lehetett kismértékű fokozódást elérni. A phytohaemagglutinin dózisének növelésével, a maximálisan tolerált dózis alkalmával paradox hatás, immunsuppresszió jelentkezett.

A 4. kutatási főirány területén részben az ismert sugárvédő vegyületek hatásmechanizmusát, részben újonnan szintetizált vegyületek radioprotektív hatását és toxicitását vizsgáltuk. Az ismert sugárvédő vegyületek közül elsősorban az AET hatásmechanizmusának kutatása folyt. Az újonnan szintetizált vegyületek közül különböző bázikus dithiokarbamátok, valamint xantogenátok vizsgálata folyt. Utóbbiak közül az AET védőhatását equimoláris dózisban 4 vegyület közelítette meg. Ezeknek a vegyületeknek az AET-hez képest relatíve alacsony a toxicitásuk, ezért dózisuk és ezzel sugárvédő hatásuk is növelhető, tehát kedvezőbbek az AET-nél, vagy a MEA-nál.

Kísérletek folytak az AET toxikus, a cardiovascularis, vestibularis rendszerre és a gastrointestinalis traktusra gyakorolt mellékhatásainak farmakológiai antagonistákkal történő megelőzése érdekében. A szívre gyakorolt mellékhatásokat megfelelő farmakonokkal sikerült megelőzni, illetőleg megszüntetni. Az eredmények azonban azt mutatták, hogy az AET cardiovascularis mellékhatásai a besugárzott szervezetben súlyosabbak, az antagonisták hatása viszont gyengébb.

Vizsgálatok folytak az atomreaktor kevert sugárzásának hatása elleni kémiai védelem kidolgozására. Azt tapasztaltuk, hogy ebben az esetben az alkalmazott radioprotektorok kettős és hármas kombinált alkalmazása mindig kedvezőbb védőhatást nyújt, mint egyenkénti alkalmazásuk.

Kísérleteket végeztünk a kísérleti állatok besugárzása után fellépő kezdeti tünetek, elsősorban a hányás befolyásolására. Sikerült olyan hazai gyártmányú gyógyszereket találni, amelyek ezeket a tüneteket kedvezően befolyásolják.

Az atomreaktor kevert sugárzásának kített állatokon tanulmányoztuk az erythropoiesis és a vas anyagcsere károsodását is.

Az 5. kutatási főirány területén folyó kutatások az ionizáló sugárzások biológiai hatásainak hasznosítására irányulnak. Vizsgáltuk emberi nervus ischiadicus változásait 3 Mrad <sup>60</sup>Co gamma-besugárzás után mind nedves, natív állapotban, mind liofilizálás után. A besugárzás után azonnal feldolgozott anyagban a neurofibrillumok és velőshüvelyek degenerálódtak, de az ideg durva szerkezete megmaradt. A rostos kötőszöveti váz teljesen ép volt és az idegrostokat is fel lehetett ismerni. Liofilizált állapotban a fehérjetartalom nem csökkent és nem változott a fehérje vízdékonysága sem. Ezzel szemben jelentős csökkenést észleltünk az idegszövet vízdékonynukleotid és RNS tartalmában.

A sugársterilizálási kísérletek során egyszerű és gyors módszert dolgoztunk ki a mikroorganizmusok sugárérzékenységének a meghatározására membránfilterrel. A jelenlévő mikroflóra sugárérzékenységének meghatározása alkalmas módszer lehet arra, hogy a sterilizáló sugárdózist alkalmanként reális alapon lehessen meghatározni.

A fentebbiekben vázlatosan ismertetett kutatási főirányokon kívül jelentős dozimetriai kísérletek is folytak az elnyelt dózis pontos meghatározása érdekében. Ezekben a dozimetriai vizsgálatokban intézetünkben készített szövetekvivalens heterogén fantomokat is alkalmazunk, valamint a különböző rendszerű doziméterek meglehetősen széles skáláját használjuk.

Vizsgálatokat végeztünk a népesség medicinális eredetű sugárterhelésének tanulmányozására. A vizsgálatokhoz nagy felületű filmdozimétert használunk és a kiértékeléshez megfelelő számítógépes programot is kidolgoztunk. A lakosság sugárterhelésére irányuló vizsgálatokat a következő években szélesíteni kívánjuk, vizsgálni akarjuk az egyéb eredetű sugárterheléseket is és ezeket a vizsgálatokat az intézet egy újabb kutatási főirányává kívánjuk fejleszteni.

Intézetünknek meglehetősen kiterjedt nemzetközi kapcsolatai vannak. Több mint 10 éves eredményes együttműködésünk van a leningrádi Központi Röntgenológiai és Radiológiai Tudományos Kutató Intézettel, elsősorban a sugárvédő vegyületek kutatására, radiommunológia és a kísérleti besugárzások dozimetriája területén. Részt veszünk a szocialista országok INTERKOZMOSZ űrkutatási együttműködésében különböző sugárbiológiai témákban. Bekapcsolódtunk a KGST keretében megindult biofizikai kutatási együttműködésbe. Ezenkívül szerződéses együttműködésünk van az NDK Állami Sugárvédelmi

Központjával. A szervezett együttműködésekön kívül is jó kapcsolataink vannak a baráti és nyugati országok számos hasonló intézetével.

A sugárhigiene és a sugárvédelem területén jelentős gyakorlati feladataink is vannak. Az országban működő 3 sugárhigiénés decentrum szakmai felügyeletét és irányítását intézetünk látja el. Az ország egy részén lévő sugaras munkahelyek közvetlenül intézetünk ellenőrzése alá tartoznak. Mint az Egészségügyi Minisztérium bázisintézete a szakterületünket érintő kérdésekben véleményező, javaslattevő feladataink is vannak.

Országos Filmdozimetriai Szolgálatunk végzi az ország területén sugárveszélyes munkahelyen dolgozók többségének egyéni dózisterhelés vizsgálatát. Ez azt jelenti, hogy havonta több mint 8.000 doziméter film kiértékelésére kerül sor.

Fizikai Osztályunk végzi az ország területén működő terápiás röntgenkészülékek jelentős részének rendszeres dózisellenőrzését. Ez azt jelenti, hogy évente legalább egyszer, de esetleg többször is meg kell mérni az országban működő terápiás röntgenkészülékek dózisteljesítményét.

Az ismertetett feladatok ellátásának további javítása érdekében az intézet bizonyos fejlesztésére lenne szükség. Ez különösen vonatkozik a sugárhigiénés kutatásra és a gyakorlati tevékenység ellátására. A fejlesztés előkészítése folyik és remélhető, hogy még ebben az ötéves tervben sor kerülhet rá.

Az intézet kutatói intenzíven részt vesznek az orvostovábbképzés munkájában, részben előadások tartásával különböző tanfolyamokon, időnként pedig tanfolyamok megszervezésével is.

A fentiekben megkíséreltem képet adni intézetünkről, elsősorban munkánkról. Természetesen egy ilyen rövid ismertetésben számos kérdésre nem lehet kitérni, a bemutatás csakis vázlatos lehet. Mégis sikerült talán azok számára is, akik intézetünket nem ismerik, némi fogalmat nyújtani tevékenységünkről.

VÁRTERÉSZ VILMOS  
int. igazgató