

Summary

The injection of β -mercaptoethylamine to C57 black mice before irradiation (700 r) effects a partial protection of liver and spleen. It has a strong accelerating action on regeneration in spleen, intestine and probably thymus. The experiments suggest that this action is related to a protection of glucidic metabolism.

Diminution de radiosensibilité du rat adulte en hypothermie profonde

Dans les travaux consacrés à l'influence des températures basses en radiobiologie on utilise presque toujours des unicellulaires, des tissus, des organes isolés ou des poikilothermes. La réponse des homéothermes a été beaucoup moins étudiée.

BARLOW et SELLER¹, KIMELDORF et NEWSON² et SMITH³ ont étudié la question chez des rats, LACASSAGNE⁴ chez des souris, STORER et HEMPELMANN⁵ chez des souris adultes et des souris, EVANS, GOODRICH et SLAUGHTER⁶ sur la peau du rat et DOULL et coll.⁷ chez des animaux hibernants.

Nous avons étudié chez le rat l'action d'une hypothermie profonde réalisée pendant le temps nécessaire à l'administration d'une dose mortelle de rayons X.

Matériel expérimental et méthodes

Les homéothermes peuvent être amenés en hypothermie soit par immobilisation et immersion dans l'eau glacée (HORWATH⁸), soit par asphyxie et refroidissement, conditions dans lesquelles l'animal abaisse très vite sa température corporelle (DJAJA⁹). Nous avons employé ce procédé parce qu'il est simple et ne provoque pas de troubles visibles chez l'animal après le réveil de l'hypothermie. Cette méthode a été décrite en détail dans l'étude de l'influence de l'hypothermie sur le fonctionnement de la glande thyroïde chez les homéothermes¹⁰. Dans ce travail nous avons employé des rats des deux sexes, d'un poids de 130–150 g. Les animaux ont été irradiés lorsque la température rectale était de 14–15°C. Conditions d'irradiation: Appareil PICKER, 250 kV, 18 mA, filtre 0,25 mm Cu, distance focale 50 cm; champ d'irradiation: 10 × 10 cm; intensité: 80 r/min; temps d'irradiation: 10 min. Pendant l'irradiation les animaux sont installés dans une boîte en carton. La dose a été mesurée par un dosimètre «Universal» Siemens. Pour nos animaux normaux, une dose de 800 r est mortelle en 17 jours. Après l'irradiation les rats sont laissés à la température de la chambre. Nous avons observé les animaux pendant 30 jours.

Partie expérimentale

1° Irradiation durant l'hypothermie. a) Hypothermie avec asphyxie. 13 animaux ont été refroidis jusqu'à une

température rectale de 14–15°C et, tout de suite après, irradiés à la dose mortelle de 800 r 13 animaux témoins ont reçu la même dose. Après un mois, 8 des 13 animaux refroidis étaient encore vivants tandis que tous les animaux témoins étaient morts 17 jours après l'irradiation.

Un second groupe de 9 rats a été irradié en hypothermie profonde à la dose de 900 r. Après un mois, 5 de ces animaux étaient en vie tandis que les 10 animaux témoins irradiés à la même dose étaient morts endéans les 12 jours suivant l'irradiation (Fig. 1).

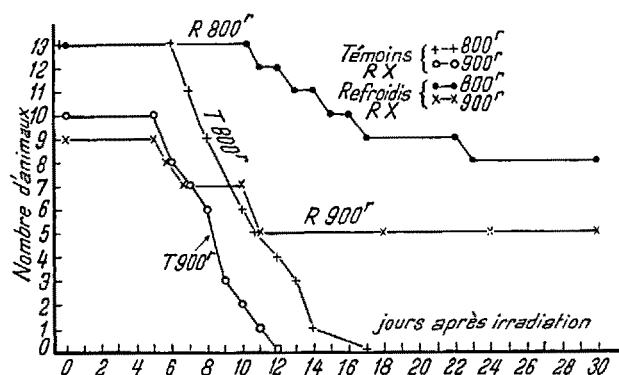


Fig. 1. Courbe de mortalité des rats irradiés en hypothermie profonde.

b) Hypothermie en présence d'oxygène. Dans les expériences suivantes nous avons examiné l'influence de l'hypothermie sans hypoxie.

A. – Dans un premier groupe de rats, le refroidissement a été effectué dans des bocaliers individuels munis d'un système d'aération sous pression normale. La température des animaux ainsi traités est tombée plus bas que celle des rats de la première série (de 13 à 11°C).

Des 10 animaux refroidis et irradiés par 800 r, 8 étaient encore en vie le 30^e jour.

B. – Dans un second groupe de 8 rats, le refroidissement s'est effectué en deux phases: 1° Dans un milieu confiné pendant 1 h jusqu'à obtention d'une température de 20°C; 2° dans un flacon en matière plastique dont la pression intérieure a été maintenue à 1,25 at. pendant 1 h. Les 8 animaux ont été irradiés dans l'enceinte sous pression par une dose de 800 r.

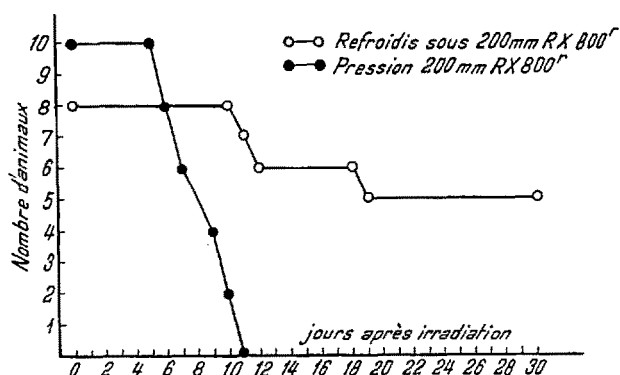


Fig. 2. Courbe de mortalité des rats irradiés en hypothermie profonde sous 1,25 at.

10 animaux témoins ont été soumis au même traitement, refroidissement excepté. 30 jours après l'irradiation, 5 des 8 animaux refroidis étaient en vie tandis que tous les témoins étaient morts le 11^e jour (Fig. 2).

¹ J. C. D. BARLOW et E. A. SELLER *Fed. Proc.* 11, 9 (1952).

² D. J. KIMELDORF et B. D. NEWSON, *Amer. J. Physiol.* 171, 349 (1952).

³ W. W. SMITH, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 71, 498 (1949).

⁴ A. LACASSAGNE, *C. r. Acad. Sci.* 215, 231 (1942).

⁵ STORER et L. HEMPELMANN, *Amer. J. Physiol.* 171, 341 (1952).

⁶ T. C. EVANS, J. P. GOODRICH et J. C. SLAUGHTER, *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 47, 434 (1941).

⁷ J. DOULL, J. P. PETERSON et K. P. DUBOIS, *Fed. Proc.* 11, 340 (1952).

⁸ A. HORWATH, *Zbl. med. Wiss.* 45, 47 (1872).

⁹ J. DJAJA, *C. r. Acad. Sci.* 210, 80 (1940).

¹⁰ E. VERZAR, V. VIDOVIC et S. HAJDUKOVIC, *J. Endocrin.* 10, 46 (1953).

c) *Hypothermie après anesthésie générale.* Dans le but de diminuer par anesthésie la réaction de la glande surrénale et la sécrétion des amines (noradrénaline et adrénaline) pour lesquelles BACQ et HERVÉ ont constaté un certain degré de protection contre l'irradiation, deux groupes d'animaux ont été anesthésiés au Nembutal, puis refroidis par asphyxie. Chez ces animaux, le refroidissement a été plus rapide.

Un premier groupe de 10 rats a reçu 0,30 mg de Nembutal par voie intrapéritonéale, mais cette dose s'est montrée toxique pour les animaux refroidis, car 7 d'entre eux moururent pendant le refroidissement ou l'irradiation. Un second groupe de 10 rats reçut 0,18 mg de Nembutal par voie intrapéritonéale. 3 de ces animaux succombèrent pendant le refroidissement. Des 7 animaux restant, irradiés par 800 r, 3 étaient en vie 30 jours après l'irradiation.

Conclusions

Par une technique appropriée, nous avons mis des rats adultes, des deux sexes, en hypothermie profonde (température rectale de 14-15°C). Dans ces conditions, la respiration et le rythme cardiaque sont fortement ralentis.

1° Les rats irradiés en hypothermie profonde avec des doses mortelles de 800 et 900 r de rayons X sont partiellement protégés. 50% de ces animaux survivent plus de 30 jours alors que tous les témoins meurent en 17 jours.

2° Cette protection est identique lorsque le refroidissement se fait en présence d'oxygène ou sous une pression d'air de 1,25 at.

S. HAJDUKOVIĆ, A. HERVÉ et
V. VIDOVIĆ

Laboratoire de Pathologie et de Radiothérapie de l'Université de Liège, Centre interuniversitaire de recherches sur la croissance, Liège, le 15 février 1954.

Summary

Using an appropriate technique, we put adults rats of both sexes under deep hypothermy (rectal temperature of 14-15°C). Under these conditions, the respiration and the cardiac rhythm are definitely slowed down.

(1) Rats irradiated in a state of deep hypothermy with lethal doses of 800 and 900 r of X-rays, are partially protected. 50% of these animals survived more than 30 days, whereas all control animals died after 17 days.

(2) The same degree of protection is obtained if the cooling is made in the presence of oxygen or under an air pressure of 1.25 atmosphere.

PRO EXPERIMENTIS

Perossido di idrogeno nei tessuti animali

Tentativi di determinazione quantitativa

La formazione di perossido di idrogeno nel corso delle ossidazioni biologiche è stata oggetto di appassionata discussione fin dai primi studi sulle reazioni ossidoriduttive: sostenuta da WIELAND e negata da WARBURG con argomenti altrettanto convincenti, si ritiene generalmente che abbia luogo solo allorché l'idrogeno sottratto ai metaboliti ossidabili sia stato labilizzato dalle deidrogenasi ossitrope di DIXON o dal sistema Co I - fermento giallo. L'acqua ossigenata rappresenterebbe perciò il prodotto finale della respirazione cianostabile¹.

¹ Svolgimento completo delle teorie sulle ossido-riduzioni in C. OPPENHEIMER e K. STERN, *Biolog. Oxidation* (Junk, The Hague 1939).

In epoca più recente un gruppo di ricercatori giapponesi (YAMAFUJI e coll.) credette invece di poter affermare, a conclusione delle proprie ricerche sui processi terminali della respirazione cellulare, che le ossidazioni organiche si accompagnano sempre a formazione di H₂O₂ e che è possibile stabilirne il titolo in materiale biologico, con un metodo non pubblicato¹. Va rilevato che l'acqua ossigenata non era stata mai dimostrata, nemmeno qualitativamente, in tessuti animali contenenti catalasi o perossidasi e che gli stessi lavori di WIELAND², che hanno confermato l'ipotesi della formazione di H₂O₂ per deidrogenazione di substrati ossidabili, sono stati condotti su modelli sperimentali privi di tali enzimi.

Ma più che la dimostrazione con mezzi chimici, è la abbondante distribuzione di catalasi nei più diversi tessuti a rendere molto verosimile la formazione in essi di H₂O₂. Il fatto che esista uno stretto parallelismo fra attività respiratoria e catalasica dei tessuti e organismi; che la catalasi aumenti o diminuisca nel sangue dell'uomo a seconda delle stagioni e delle altitudini, e quindi del ritmo metabolico (RIGONI³); che si possa provocare la sintesi in cellule viventi mediante stimoli (radiazioni ultraviolette) che elevino la concentrazione di H₂O₂ (YAMAFUJI¹), sono altrettante prove dell'intimo rapporto fra ossidazioni biologiche e funzione di smaltire H₂O₂.

La titolazione del H₂O₂ nei tessuti ha invece un notevole interesse in rapporto alla possibilità di verificare alcune ipotesi su problemi di patologia: è stato descritto da RONDONI un «effetto aggregante» del H₂O₂ su sistemi proteici complessi⁴, e poiché i tessuti neoplastici difettano di H₂O₂ possa determinare un rimaneggiamento ultrastrutturale del materiale proteico a significato patogenetico⁵. YAMAFUJI attribuisce ad una accresciuta concentrazione endocellulare di H₂O₂ la formazione di virusproteine⁶.

Un primo tentativo di dosaggio di H₂O₂ in organi metabolicamente attivi (fegato e rene) e in tumori trapiantabili del ratto e del topo è stato eseguito da RONDONI e CUDKOWICZ⁷ con un metodo chimico; sono stati ottenuti valori dell'ordine di 18·10⁻⁸ e 22·10⁻⁷ g/mg secco rispettivamente nel fegato e nel rene di ratto e di 84·10⁻⁸ e 35·10⁻⁷ g/mg secco negli stessi organi di topo. Il metodo è stato ulteriormente elaborato e nel contempo sono stati eseguiti altri tentativi con procedimenti chimici e non.

Una difficoltà comune a tutti i metodi provati è rappresentata dal fatto che le reazioni chimiche da impiegarsi debbono possedere il requisito della più alta specificità in quanto vengono a svolgersi in un mestruo molto eterogeneo quale è un omogenato di organo.

Il materiale, subito dopo la morte dell'animale (dissanguamento), viene omogenizzato in KCN 6,5%; prelevato un campione per la determinazione del peso secco, si precipitano le proteine con un ugual volume di acido tricloroacetico 20% e si filtra per carta si da ottenere una soluzione chiara che, pur mantenendo una certa torbidità variabile a seconda dell'organo e della diluizione, è adatta a reazioni colorate o di precipitazione.

Secondo SCHWARZ e GIESE⁸ i sali trivalenti di cerio

¹ K. YAMAFUJI, *Enzymol.* 13, 233 (1949).

² Svolgimento completo delle teorie sulle ossido-riduzioni in C. OPPENHEIMER e K. STERN, *Biological Oxidation* (W. Junk, The Hague 1939).

³ M. RIGONI, *Arch. Fisiol.* 28, 482 e 537 (1930).

⁴ P. RONDONI e M. BASSI, *Enzymol.* 15, 70 (1951).

⁵ P. RONDONI, *Boll. Oncologia* (Lega ital. Lotta contro Tumori) 26, 245 (1952).

⁶ K. YAMAFUJI, *Enzymol.* 15, 223 (1951).

⁷ P. RONDONI e G. CUDKOWICZ, *Exper.* 9, 348 (1953).

⁸ R. SCHWARZ e H. GIESE, *Z. anorg. Chem.* 176, 217 (1928).