

NITRILOZIDOK A NÖVÉNYEKBEN ÉS AZ ÁLLATOKBAN

Táplálkozási és terápiás vonatkozások

Ifj. Ernst T. Krebs

John Beard Emlékalapítvány

(Megjelent 1964-ben)

Ennek a tanulmánynak elsődleges célja, hogy a Laetrilek (nitrilozidok) klinikai felhasználásával megismertessen. Ezekből az anyagokból az *in vivo* enzimatisz hidrolízis során HCN (hidrogén-cianid) szabadul fel, aminek ismerete fontos, ha valaki tanulmányozni kezdi a növényekben és állatokban található nitrilozidokat.

A *nitrilozidok* olyan természetben előforduló, vagy mesterségesen szintetizált vegyületek, melyekből béta-glukozidáz enzim által történő lebontása során egy molekula nem-cukor, vagy aglikon, egy molekula szabad hidrogén-cianid és egy, vagy több molekula cukor, vagy azok savja keletkezik. A természetben körülbelül 14 különféle nitrilozid található meg, körülbelül 1200 növényfajban eloszolva. A nitrilozidok minden növénytörzsből megtalálhatók a Thallophytáktól a Spermatophytáig.

Ebben az írásban a nitrilozidok közül az 1-mandelonitril-béta-diglukoziddal (amygdalin) valamint hidrolízisének termékeivel: az 1-para-hidroximandelonitril-béta-glukoziddal (dhurrin), a metil-etil-keto-cianohidrin-béta-glukoziddal (lotaustralin) és az aceton-cianohidrin-béta-glukoziddal (linamarin) foglalkozunk. Mindezen vegyületek bontása (hidrolízise) közben szabad HCN, egy, vagy több molekula cukor és egy nem-cukor, vagy aglikon szabadul fel. A tanulmány céljának megfelelően figyelembe kell vennünk, hogy ezek a nitrilozid-vegyületek élettanilag és gyógyszeratanilag egyenértékűek, egymástól mindössze a béta-glukozidáz által végzett hidrolízis során felszabaduló HCN százalékos mennyiségében különböznek egymástól.

A növények nitrilozid-koncentrációja igen tág határok között mozog, esetleg csak nyomokban található meg, de egyes közönséges legelő-füvekben (száraz állapotban) 30000 mg/kg-ot is leírtak. Nem rendelkezünk bizonyítékokkal azzal kapcsolatban, hogy normális körülmények között állatok is képesek lennének nitrilozidok előállítására. Minden magasabb rendű állat és a legtöbb gerinctelen anyagcseréje is az elfogyasztott növényi táplálékból származó nitrilozidok hidrolízisére (lebontására) korlátozódik. A hidrolízis a gyomor-béltraktusban található és a különféle szövetek által elválasztott béta-glukozidáz enzim révén valósul meg. A tápcsatornában előforduló enzimet különféle baktériumok, vagyis a mikroflóra tagjai szintetizálják. Az így előállított, vagy a szervezetben előforduló enzim feladata a nitrilozidok szabad hidrogén-cianiddá, cukorrá és egy nem-cukor molekulává,

melynek mennyisége egyenlő a HCN-ével. A felszabaduló CN (cianid) iont egy a szervezetben normálisan is előforduló enzim, a *rodanáz* (tioszulfát-transzferáz) alakítja át, detoxikálja. Az átalakulás révén tiocianát keletkezik. Ez a vegyület megtalálható az összes gerinces szöveteiben, számos gerinctelenben és egynémely növényben.

Cikkünk egyik legfontosabb célja, hogy átfogóan, de nem a részletekbe menően áttekintse a nitrilozidok nélkülözhetetlen, ám hosszú ideig alábecsült szerepét a növény- és állatvilágban. A cikk megírásához felhasznált anyag egy a témával most készülő könyv kivonata, tömör összefoglalása. A könyv irodalomjegyzéke több, mint háromezernyi tételt tartalmaz, éppen ezért nem lehetséges, hogy a cikk hivatkozásai kielégítőek legyenek. Ennek megfelelően tehát a bibliográfiát átválogattuk, azokat a hivatkozásokat kiválasztva, melyek a specifikus tudományos megfigyelésekre összpontosítanak. Csak olyan íróktól idéztünk, csak olyan szerzőktől merítettünk adatokat, akik az adott terület szaktekintélyei és megállapításaik a világegyetem megkérdőjelezhetetlen, közismert tényei. Ebből kifolyólag azonban az itt közölt dokumentálatlan kijelentések esetleg szokatlannak tűnhetnek az olvasó számára, akivel esetleg saját tudományterületétől távolálló, ám hihetetlennek tűnő adatokat közlünk. Például még az állattenyésztés, a mezőgazdaság, a gyógyszerstan, vagy a toxikológia (méregtan) szakembereinek is szinte hihetetlennek tűnhet az állítás, miszerint a legeltetés során egy szarvasmarha naponta akár 30000 mg/kg-nyi nitrilozidot is elfogyaszthat (amelyből 2,0 gramm HCN származtatható) az év bizonyos szakában anélkül, hogy ennek rá nézve különösebb hatása lenne. Az említett fűféléket azonban ismételten megvizsgáltuk, megbízható és általánosan elterjedt módszerek segítségével, ugyanakkor ismételten és gondosan megmértük a bányók és a szarvasmarhák által elfogyasztott táplálékmenyiséget is. Eredményeinket ennek megfelelően publikáltuk világszerte több elfogadott folyóiratban. Az ezekkel az adatokkal kapcsolatos forrásokat az érdeklődő olvasó az irodalomjegyzékben megtalálhatja. Rendelkezésre állnak – kivonatos formában – tanulmányunk adatszerű, részletes eredményei, noha azok eddig szervezett formában nem voltak hozzáférhetők. A gyakran nagy mennyiségű alapvető adat eléréséhez az olvasó kívánságára részletes bibliográfiával szolgálunk.

A NITRILOZIDOKKAL ÉS NITRILEKKEL KAPCSOLATOS BIOLÓGIAI TAPASZTALATOK

A nitrilozidok előállítását, a HCN belépését az anyagcserébe a növényvilág résztvevői végzik, a baktériumoktól a gombákon át egészen a gyakori a gyümölcsökig – a sárgabarackig, az őszibarackig, és a bogyókig stb. Szerepet vállalnak benne a Rosacea-félék, a Leguminosae-k – lima bab, bükköny, hüvelyesek, lóherefélék – vagy a Graminae-k több, mint nyolcvanféle füve, mely utóbbi család egy, vagy többféle specifikus nitrilozidot is tartalmazhat.

Nincs egyetlen olyan terület sem a Földön, ahol a vegetációból hiányoznának a nitrilozid-tartalmú növények. Az összes trópusi növény – legyenek azok emberek, vagy állatok számára fogyaszthatók, vagy sem – több, mint 30%-a tartalmaz nitrilozidot. A sarkvidéki tundrán élő salmon-, más néven buffalo-bogyó (*Rubus spectabilis*), vagy a sarki lápok nyílfüve, ami a karibuk fő tápláléka, vagy a kasszava, más néven manióka – a trópus kenyere – mind rendkívül gazdag nitrilozidokban, nagy bőségben fordul elő és élelmül szolgál emberek és állatok számára egyaránt. A

Földön található minden élőlény közvetett, vagy közvetlen módon részt vesz a nitrilozid-anyagcsere láncában. Az élőlények szemszögéből ez azt jelenti, hogy a nitrilozidok időben és térben mindenütt előfordulnak. Vannak bizonyítékok, melyek amellet szólnak, hogy az élet kezdete összefüggésben állt a hidrogén-cianiddal. Egyetemes előfordulásuk a növényi glikozidokban már jól megalapozott volt, még mielőtt az állati evolúció elérte volna a gerincesek szintjét.

Szinte bárhol rápillanthatunk a vegetációra, biztosan szemünkbe ötlük valamilyen nitrilozid-tartalmú növény. A Johnson-fű, amely gyakori gaz, de egyúttal takarmány is, sokszor akár 15000 mg/kg-nál is több nitrilozidot tartalmaz. Megegyező a koncentráció a Szudán-fű, a bársonyfű, a fehér lóhere, a bükköny, a hajdina, a köles, az alfalfa, vagy lucerna, a lima-bab, egyes zöldborsófélék, a birsalma, a golgotavirág, valamint az őszibarack- és cseresznyefélék magjában, levelében, vagy gyökerében is. Ez csak néhány kiragadott példa azokból a növényekből, amelyek természetes forrásul szolgálnak e nélkülözhetetlen, nem-toxikus, vízdékony faktor számára.

SZEREP AZ ANYAGCSERÉBEN

Bár a nitrilozidok mind növényi eredetűek, minket csak az állatok anyagcseréjében betöltött szerepük érdekel. Ismereteink szerint belőlük származik az állati és emberi szövetekben és testfolyadékokban található tiocianát nagy része, vagy talán teljes egésze. A tiocianátot megtaláljuk a szérumban, a vizeletben, a verejtékben, a nyálban és a könnyben mind az ember, mind az alacsonyabb rendű állatok esetében. A tiocianát és előanyaga a HCN a táplálékkal bevitt nitrilozidokra vezethető vissza, belőle származik a B-12 vitamin előanyagának (hidrokobalamin) aktív B-12-vé (cianokobalamin) nitrilázációjához szükséges cianid-ion.

Az emberi és állati tápcsatornában a nitrilozid hidrolízise során felszabaduló hidrogén-cianid sokrétű antibiotikus hatást fejt ki, ehhez járul még az amygdalin, vagy a dhurrin esetében keletkező benzaldehid, vagy p-hidroxibenzaldehid aglikon baktériumellenes hatása. Az utóbbi például Johnson-fű esetében, benzooesavvá történő oxidációja előtt és után körülbelül 30-szor hatékonyabb fertőtlenítőszer (a fenol-koefficiens figyelembe véve), mint a hagyományos benzaldehid, vagy benzooesav.

Mára kísérletesen bebizonyították, hogy *csakis* azok a nitril-vegyületek hidrolizálódnak *szabad hidrogén cianiddá*, melyeket azután a rodanáz-enzim – felhasználható kén jelenlétében – tiocianáttá képes átalakítani.

KIVÁLASZTÁS. Az állati szervezetben, miután anyagcseréje befejeződött, a legtöbb HCN tiocianát formájában választódik ki a vizeletbe, kisebbik része pedig a székletbe. Ember esetében a nitrilozidból származó hidrogén-cianidnak csak igen kis hányada választódik ki a tüdőn keresztül. Nyulaknál az egyik nitrilozid, az amygdalin alkalmazásakor megfigyelték, hogy a bevitt nitrilozid csak nyomokban ürült változatlan formában a vizeleten keresztül. A cirokról, valamint a cianogenezisben résztvevő növényekről – amelyek nitrilozidokat szintetizálnak – közismert, hogy kis mennyiségben szabad HCN-ot bocsátanak ki.

Azoknál a nitrilozidoknál, ahol az aglikon rész acetone, vagy etil-metil-ke-tone, esetleg ke-tone, ez a cukorral együtt teljesen lebomlik vízzé és szén-dioxiddá, míg a HCN-ből

tiocianát képződik. A tiocianát a vizelettel és a széklettel hagyja el a szervezetet, a maradék pedig a normál „cianid anyagcsere tartalékot” képezi.

A BÉTA-GLUKOZIDÁZ JELENLÉTÉNEK BIZONYÍTÉKAI AZ ÁLLATI SZÖVETEKBE. Különösen magas koncentrációban találunk az állati szervezetben béta-glukozidáz enzimet a májban, a lépben, a vesékben és a bélnyálkahártyában. A HCN tiocianát formájában kerül kiürítésre, ez pedig a rodanáz segítségével képződik kénforrás jelenlétében. Az tehát, hogy az elfogyasztott nitrilozidok megemelik a tiocianát-koncentrációt a testfolyadékokban amellettszól, hogy a nitrilozidok először szabad hidrogén-cianiddá hidrolizálódnak. Ezt a hidrolízist enzimátikus úton a béta-glukozidáz valósítja meg.

A nitrilozidok akkor is szabad HCN-dá hidrolizálódnak, ha a nyúl hashártya-üregébe fecskendezzük be őket. Az itt található folyadék nem rendelkezik rodanáz-aktivitással, így nagy dózisú amygdalin-injekciókat követően a nyúl hasüregi folyadékának szabad hidrogén-cianid koncentrációja megemelkedik. Átfogó tanulmányok jelentek meg a kórödzök mikroflórája által végzett nitrilozid hidrolízisről is, melynek eredményeképpen szintén szabad HCN keletkezik.

A RODANÁZ ENZIM JELENLÉTÉNEK BIZONYÍTÉKAI GERINCESEKBE. A HCN tiocianáttá történő detoxikálását először S. Lang figyelte meg 1894-ben, majd a folyamat enzimátikus vonatkozásait 1933-ban K. Kang kezdte tanulmányozni, aki az érintett enzimet *rodanáz*-nak keresztelte el. Mivel a tiocianát többszázszorta kevésbé mérgező, mint a HCN, a rodanáz-reakció esetén valódi detoxikációról beszélhetünk.

Úgy tűnik, hogy a rodanáz koncentrációja, vagy aktivitása az állati szövetekben közvetlen összefüggést mutat az adott faj által fogyasztott nitrilozid átlagos mennyiségével. A patkányok, nyulak és szarvasmarhák nagyobb aktivitást mutatnak, mint a majmok, az emberek, a kutyák, vagy a macskák – utóbbiak csökkenő sorrendben. A rodanáz-aktivitás ugyanolyan sokféleképpen oszlik el az élőlényekben, mint a nitrilozidok. Különbözőek a halakban, a tintahalakban, az ízeltlábúakban és a növényekben. Az enzimet kristályos formában legelőször Sorbo izolálta, a téma alapvető irodalma ekkor kezdett el fejlődni.

A rodanáz aktivitása igen specifikus. Nem hat minden nitrilre egyaránt, csak azokra a nitrilozidokra, melyek hidrolízisekor szabad HCN-ionok szabadulnak fel.

Rodanáz alkalmazásával kísérleti állatokat sikerült megvédeni a cianiddal és sóival szemben, még a halálos dózis tízszerese esetén is. A rodanáz szöveti koncentrációja arányban áll a béta-glukozidáz mennyiségével, aktivitása mindig meghaladja az utóbbiét. A rodanáz előfordulhat béta-glukozidáz hiányában is például az agyban, míg a tumor-, vagy a trophoblaszt-sejtek béta-glukozidázt tartalmaznak, rodanázt viszont nem. Az agyszövet fokozott érzékenysége az oxigénhiánnyal szemben megfelel a természetes kiválasztódásnak, magasan tartja a rodanáz aktivitását az esetlegesen előforduló HCN-dal szemben, hogy megelőzze a cianid-ion enzimátikus hidrolízisét. A rodanáz hiányában előforduló magas béta-glukozidáznak pedig ésszerű magyarázata a trophoblasztok esetében az utóbbiak vérképzésben való részvételében keresendő, mivel szükség van a hidrokobalamin aktív B-12 vitaminná, cianokobalaminná való nitrilizálására.

A rodanáz, béta-glukozidáz, nitrilozidok és tiocianátok széles körben elterjedtek az állat- és növényvilág összes törzsében, a baktériumoktól az óriásfáig, az egysejtű állatoktól egészen az emberig.

TIOCIANÁTOK A NÖVÉNYEKBEN

Bár a nitrilozidok normálisan előfordulnak a növényekben, soha nem írtak le semmiféle krónikus, vagy kumulatív toxicitást sem a nitrilozidokkal magukkal, sem pedig a belőlük származó HCN-dal szemben, mégis előfordulnak tiocianátok a növényekben is, mégpedig elsősorban a *cruciferae*, vagy *Brassicae* fajokban. Ezek a növények strumigén (strúmát előidéző) hatásúak azokban a társadalmakban, ahol a népesség nagy mennyiségű káposztát, fehérrépat, karórépat, kelbimbót, karalábét, karfiolt stb. fogyaszt, amelyek jódszegény talajban teremnek. A lóhere és sok hüvelyes, valamint fűféle szolgál gazdag nitrilozid-forrásul a legelő állatok számára. Mostanában elsősorban juhok legelnek az ausztráliai jódszegény területeken és mutatnak fokozott strúma-előfordulást, amely a lóhere nitrilozidjaiból származó tiocianát következménye, de csak a súlyos jódhiány esetében.

A normális jód-koncentrációjú talajon élő juhoknál, vagy szarvasmarháknál nem figyeltek meg ilyesmit annak ellenére, hogy ezek az állatok a száraz nyílfűből, Johnson-fűből, lóheréből, vagy más takarmányból naponta akár 300 gramm nitrilozidot is magukhoz vesznek.

Emlékezzünk vissza rá, hogy Wilder Bancroft, a Cornell Egyetem fizikai kémia professzora naponta 1000 mg tiocianátot fogyasztott el 23 éven keresztül, hogy a vegyület kumulatív tulajdonságait tanulmányozza. Nem számolt be kísérletének semmilyen kellemetlen következményéről. Ezzel szemben bizonyos előnyös tulajdonságokat vélt felfedezni, amelyekre most nem térünk ki.

Ha azonban fokozott mennyiségben kerül be a szervezetbe, vagy képződik tiocianát, és egyidejűleg súlyos jódhiány is fennáll, akkor strúmaképződés figyelhető meg mind az állati, mind az emberi populációban. Semmi nem utal azonban arra, hogy ennek hátterében a cianid- ionból származó kumulatív toxicitás állna.

Látszólag teljesen lehetetlen, hogy állatok esetében kumulatív toxicitás kifejlődjön. Ezt az a cianid-ion anyagcseréjével kapcsolatos biológiai tapasztalat mondhatja velünk, amely majdnem olyan ősi, mint a vízzel, oxigénnel, nitrogénnel, konyhasóval stb. szerzett biológiai tapasztalatok. Bárki próbát tehet arra nézve, hogy az állatokra nézve a vegyület halálos, ha rendkívül magas mennyiségben, vagy nem megfelelő módon adjuk. A HCN-dal kapcsolatos tudatlanság és babona nagyon ősi, ám a megfigyelések, melyek szerint gyors halált okoz akkoról származnak, amikor a kémia tudományága még éppen csak felbukkant. Mindezek eredményeképpen erőteljes kulturális ellenérzés fejlődött ki a cianiddal szemben. A HCN-ot összevissza és helytelenül osztályozták, potenciális toxicitása miatt a protoplazma-mérgekhez sorolták teljesen szembefordulva a biológiai tapasztalatokkal. Sajnálatos módon ezt a régi keletű félreértést átvették a botanikusok, az élettan-tudósok, a toxikológusok és a gyógyszer-tan-szakemberek is. A cianiddal, mint méreggel kapcsolatos kulturális eredetű félelmek és ellenérzések miatt öntudatlanul is eleve kizárták minden odafigyelést és kutatást, pedig a növények és állatok élettanának rendkívül fontos faktorairól van szó. A tiszta nitrogénből, vagy szén-dioxidból álló atmoszféra legalább

annyira letális, mint a hidrogén-cianidból álló. A fő különbséget ezek között a vegyületek között mégis a biológiai tapasztalatok mutatják meg, amelyek viszont erőteljesen koncentráció- és arány-függőek. A vegyületek egyike sem mutat krónikus, vagy kumulatív toxicitást. Egy későbbi részben még szólni fogunk róla, hogy azok a bárányok sem mutatták az akut toxicitás semmi jelét, amelyek egy órán belül 460 mg HCN-ot kaptak. Egy másik kísérletben, amelyben a bárányok napi 210 mg HCN-ot kaptak két éven keresztül sem sikerült kimutatni a kumulatív toxicitás, rezisztencia, vagy immunitás bizonyítékait. Ezek a biológiai tapasztalatok mennyiségileg is párhuzamosak a vízzel, sóval, nátrium-kloriddal stb. kapcsolatos biológiai kísérletekkel.

Bár a nitrilozidokkal végzett korai kísérletekben – behatárolt ismereteink miatt – megpróbáltunk a kumulatív toxicitással kapcsolatos biológiai tapasztalatokat gyűjteni, mostanra már egyetértünk a kérdést mélyebben tanulmányozó tudósokkal, így Coop-pal és Blakely-vel, akik szerint elképzelhetetlen, hogy egy vegyület, amely a növények és állatok táplálkozásának és biológiai tapasztalatának része, már az ember megjelenését évmilliókkal megelőzve, kumulatív toxikus hatással bírna. Akár az elsőként felfedezett nitrilozidot az amygdalint, akár linamarint, vagy lotaustralint vizsgáljuk, hiába keressük bomlástermékeik kumulatív toxicitását. Nem találtunk ilyesmit sem a cukornál, sem a HCN-nál, sem pedig a nem-cukor komponensnél, legyen az benzaldehid, benzoésav, aceton, vagy metil-etiketon. A glukóz, a tiocianát, a benzoésav, de még az aceton is az organizmus normális anyagcsereútjainak része, tehát a szervezet életben tartásában, felépítésben vesz részt. Az ezekkel kapcsolatos kumulatív toxicitásra az élőlénynek fogékonyak kellene lennie.

Ha a kézenfekvő dolgokat a végsőig levezetjük, annak az az oka, hogy még manapság is úgy tűnik, sokan nincsenek tisztában azzal a ténnyel, hogy *in vivo* (élőben) a nitrilozid hidrolízisét egy, vagy több béta-glukozidáz enzim végzi. A folyamat során szabad HCN keletkezik, amit a rodanáz tiocianáttá detoxikál az élőlény védelmében. Azokban a sejtekben pedig, melyekből hiányzik a rodanáz, vagy kevés, detoxikálatlanul marad ugyanúgy, mint az élőlényekben jó néhány korszakkal az ember megjelenése előtt történt, aki viszont már örökölte ezeket a mechanizmusokat. Az elégtelen rodanáz-működés eredményeképpen bizonyos organizmusok elpusztultak a magas béta-glukozidáz és rodanáz aktivitással rendelkező élőlények által kibocsátott HCN-tól.

Blum és Woodring (*Science*, 138:513, 1962) a „A *Pachydesmus crassicutis* ezerlábú által kiválasztott benzaldehid és hidrogén-cianid” [Secretion of Benzaldehyde and Hydrogen Cyanide by the Millipede *Pachydesmus crassicutis*] című cikkben leírja, hogyan védekezik a csak Louisiana és Dél-Misszisszipi területén élő óriás ezerlábú, természetes ellenségével, a behozott tűzhangyával (*Solenopsis raevevissima v. richteri* Forel) szemben. Az ezerlábú benzaldehid és hidrogén cianid keverékét bocsátja ki, ha ragadozója megtámadja. Páros mirigyekkel rendelkezik, amellyel nyúlványai közül tizenegy van felszerelve, ezek ürítik a benzaldehidet és HCN-ot. A *Pachydesmus* vizeztiszta váladékát úgy gyűjtötték össze, hogy nevezetes nyúlványaihoz szűrőpapírt érintettek, amely gyorsan magába szívta a folyadékot. A váladékot ezután gázkromatográfia és infravörös spektroszkópia segítségével analizálták. Legfontosabb összetevőként benzaldehidet találtak, ezenkívül HCN-ot és glukózt is kimutattak egy diszachariddal együtt, amelyről úgy tűnik, hogy az amygdalin nitrilozidból származik. Az ezerlábú saját béta-glukozidázt választ el,

amely mirigyeiben szabad HCN-ra, benzaldehidre és cukorra bontja a nitrilozidot. Az ezerlábú saját magát rodanáz enzime segítségével védelmezi meg a HCN-től, míg a hangya relatíve híjával van ennek az enzimnek.

Az Oxfordi Egyetem Genetikai Tanszékén dolgozó David A. Jones, valamint a Gyógyszertani Tanszéken működő John Parsons cikket publikált a következő címmel: „Hidrocianát felszabadulása a Zygaeninae (Lepidoptera) fajok összepréselt szöveteiből, azok életciklusának minden stádiumában” [Release of Hydrocyanic from Crushed Tissues in All Stages of the Life-Cycle of Species of the Zygaeninae (Lepidoptera)] (*Nature* 193 (4810) 52. old., 1962). Az írásban a következőkről számolnak be: a lepkeféle összetört ötven darab petéjéből (50 pete tömege 2,6-4,0 milligramm közötti) nagyjából 150 mikrogramm HCN szabadult fel, amely az össztömeg körülbelül öt százaléka.

Az említett példákat nagyon sok hasonló, átfogó adat közül választottuk ki, hogy bemutassuk a nitrilozid, illetve a béta-glukozidáz, rodanáz, tiocianát egyetemes elterjedését, valamint a velük kapcsolatos biológiai tapasztalatokat. Szintén jól látható a rodanáz-hiányos sejtek szelektív érzékenysége a véletlenül megjelenő HCN ártalmas hatásaival szemben. Két cikkben tömören összefoglaltuk az adatokat a nitrilozid-fogyasztó állatok gyomor-béltraktusában élő paraziták rodanáz-aktivitásáról is. Erre a rodanázra nyilvánvalóan azért van szükség, hogy védje az organizmusokat a bélflóra, valamint a bélnyálkahártya béta-glukozidázának hatására az elfogyasztott nitrilozidokból felszabaduló szabad HCN-től.

TÁPLÁLKOZÁSI JELENTŐSÉG

A Nyugat-Pakisztánban élő Karakorum-törzsek, a primitív eszkimók, valamint a Dél-Afrikában és Dél-Amerikában ősi ételeken élő bennszülöttek, az észak-amerikai eredeti indiánok, az ausztrál őslakosok, valamint minden más, úgynevezett „primitív” embercsoport étrendje naponta nagyjából 250-3000 milligramm nitrilozidot tartalmaz. Minden a kultúra csiszolt kőkori szintjéhez közel álló populáció hasonlóan nagy mennyiségű nitrilozidban gazdag táplálékot fogyaszt.

Ezzel szemben a civilizált, elnyugatiasodott, vagy európai emberek étrendje sok esetben átlagosan kevesebb, mint napi 2 mg nitrilozidot foglal magába.

Igen figyelemreméltó, hogy az orvosi megfigyelés több, mint hatvan éve alatt a Karakorum-törzsből egyetlen rákos megbetegedés sem fordult elő. Legalább nyolcvan éve tanulmányozzák egyre tüzetesebben az eszkimókat is orvosok, misszionáriusok, tanárok és kereskedők, de az ő esetükben sem számolnak be daganatos betegségekről. Elmondhatjuk tehát a vizsgálatok alapján, hogy mindeddig egyetlen rákos esetről sem tudunk ennél a két természeti népnél, akik eredeti étrendjüket fogyasztják. Ezzel szemben azoknál az eszkimóknál, akik szakítottak ősi táplálkozási szokásaikkal és áttértek a nyugati étrendre, a rák egyre több áldozatát látjuk.

Az ilyen, orvosi vizsgálatokkal megfigyelt daganatos esetek nem voltak kevésbé súlyosak az átlagosnál, mindössze sokkal gyakoribbak voltak, a modern ételekhez hozzá nem férő emberekhez képest.

Az eszkimókkal kapcsolatos megfigyeléseket Vilhjalmur Stefanson összegezte „RÁK: betegség, vagy civilizáció? Antropológiai és történeti tanulmány” című könyvében [CANCER: Disease or Civilization? An Anthropological and Historical Study (Hill and Wang, N. Y. 1960)]. Dr. Philip R. White igen érdekes előszót írt a könyvhöz, Rene Dubos bevezető fejezete szintén kimondottan tanulságos.

A természeti népeknél igen ritkán megfigyelhető fogszuvasodás már közhelyszámba megy az antropológusok körében. A fogak egészsége ezeknél az embereknél nyilvánvaló módon az elfogyasztott étrenddel kapcsolatos, vagy inkább az el nem fogyasztott ételekkel. Az említett populációk ráktól való mentességével kapcsolatban szintén felvetődik a táplálkozás oki szerepe, ezt azonban bizonytalannak és túlzott általánosításnak tartják – így volt ez a pellagra és a vérszegénységek esetében is, mielőtt felfedezték a hiánybetegséget előidéző speciális faktorokat.

Sir Robert McCarrison vezérőrnagy, az Indiai Táplálkozás Kutatóintézet igazgatójává való kinevezése előtt és alatt tanulmányozta és gyógyította a Karakorumban élő embereket. 20 év megfigyelései után beszámolt arról, hogy egyetlen rákos beteget sem sikerült találnia. Később Dr. John Clark fejtett ki egészségügyi missziós tevékenységet ennél a populációnál. Eredetileg igen kritikusan állt ezeknek a hosszú életű embereknek romantikus és állítólagos egészségéhez. McCarrisonhoz hasonlóan leírta a golyva és egyes bőrbetegségek relatíve gyakori előfordulását, emellett fogszuvasodásról is beszámolt. A gyakori golyva táplálkozási alapja a viszonylagos jódhiány, a fokozott fogszuvasodásnak is megvannak a maga világos táplálkozási okai. A jódhiányon alapuló golyva-hajlam gyakran nitrilozidokban gazdag étrend hatására lángol fel, mivel a felszabaduló tiocianát – elegendő jód híján – strumigén (golyvát/strúmát előidéző) hatású. Ez nagyon jól látszik mindazoknál az embercsoportoknál, akik tiocianátokban gazdag Cruciferae zöldségeket fogyasztanak és jódszegény talajú területeken élnek. Ugyanez igaz nitrilozidokban gazdag (vagyis tiocianát-termelő) takarmányt fogyasztó, jódhiányos juhokra is.

Mindenesetre John Clark, miközben számos betegséget leírt ezekkel az emberekkel kapcsolatban, mindenki máshoz hasonlóan ő sem figyelt meg közöttük egyetlen daganatos esetet sem.

Bár a rák bizonyos esetekben nehezen diagnosztizálható, a korai esetekből végül végstádiumúak lesznek. Ha a betegség a bőrt, az emlőt, a nyirokmirigyeket, a szájüreget, a nyelvet, a tüdőt, vagy a végbelet érinti, még a legnaivabb ember figyelmét sem kerülheti el – nem beszélve a képzett orvosokról.

A TÁPLÁLÉK NITRILOZID-FORRÁSAI

KARAKORUM-TÖRZS. Számos komoly tanulmány foglalkozik a Karakorum-törzsben élő emberek általános táplálkozásával. Étrendjük zömét hajdina, borsó, disznóbab, lucerna, répa, saláta, hüvelyesek csírái, sárgabarack – magjával, cseresznye, cseresznyemag és különféle bogyók teszik ki. A saláta és a répa kivételével minden felsorolt növény tartalmaz valamennyi nitrilozidot. A répafélékben tiocianátot találunk, amely nitrilozidból származik.

A több, mint tucatnyi elolvasott könyv és cikk egyöntetű tanúsága szerint ezen emberek étrendjében a sárgabarack központi szerepet tölt be. Mivel nitrilozidokkal

kapcsolatos munkánk középpontjában a rákkal való kapcsolat áll, az évek során már többször magára vonta figyelmünket ezeknek az embereknek a rákmentessége és táplálékuk sárgabarackban való gazdagsága. Eleinte elvetettük a tiszta koincidencia (egybeesés) lehetőségét, különösen mivel a sárgabarack húsa egyáltalán nem tartalmaz nitrilozidot. Utóbbi a csonthéjas magban lakozik. A mag mérete egy kis mandulával azonos, a hántolt mandulával össze is téveszthető.

Végül megvizsgáltuk e nép étrendjét és azt találtuk, hogy a barack magját csemegeként fogyasztják, egyúttal a barack minden részét felhasználják. A főzéshez használt zsiradék elsődleges forrása is barackmagból származik, a barack-olaj pedig meglehetősen mennyiségű nitrilozidot, valamint nyomokban cianidot tartalmaz. A törzs tagjai között a barackmag különös megbecsülésnek örvend, hozzáértő emberek választják ki az új barackfák magjai közül a legmegfelelőbbeket, mégpedig keserűségük alapján. Vannak fák, amelyek különösen nagy mennyiségű, vagy toxikus nitrilozidot és béta-glukozidázt tartalmaznak. Ezeket elpusztítják.

A Karakorumbeli emberek – a legtöbb nyugati tudóshoz hasonlóan – tudatlanságban élnek a nitrilozidok és nitrilek kémiai, toxikológiai, valamint élettani vonatkozásairól. Tapasztalati úton felfedezték azonban e faktorok táplálkozási értékét, de felismerték azt is, hogy a barackmagban található cianid toxikus potenciálja igen nagy, ha nem megfelelőképpen használják. A HCN-ből oldatot is készítenek (ciánhidrogén-sav), így lehetővé teszik, hogy a barackmag nitrilozidjai a kevés vízben hozzáadott zsírtalanított hús endogén béta-glukozidázával (emulzin) reakcióba lépjenek, így tehát szabad HCN szabadul fel. A maradék HCN-oldat gyomorkeserűként szolgál, amelyet cseppenként adnak a borokhoz, közvetlenül azok fogyasztása előtt, mivel tisztában vannak toxicitásával. Úgy tartják, hogy ez a folyadék hozzájárul egészségükhöz és hosszú életükhöz.

AZ ESZKIMÓK

A Karakorum lakóinak étrendje szükségszerűen alapvetően zöldségfélékből áll; az eszkimók ezzel szemben inkább húsból álló diétán élnek. Felületesen nézve úgy gondolhatjuk, talán nincs is két másik, ennyire különböző étrend; az eszkimóknál mégis nagyon ritka a daganatos megbetegedések előfordulása – a többi természeti, ám vegetáriánus néphez hasonlóan. Először a mi figyelmünket is elkerülte a Karakorum-törzs és a hozzájuk hasonló népek nitrilozidokban gazdag növényi táplálkozása, ugyanez volt a helyzet a húsevő eszkimóknál is.

Az eszkimók étrendjét tovább vizsgálva találtunk egy bogyfélélet, amely nagy bőségben terem a sarkvidékeken és nitrilozidokban különösen gazdag. A neve lazacbogyó, felhőbogyó, vagy bölénybogyó (*Rubus spectabilis*). Egyaránt fogyasztják a madarak, az állatok és az ember. A pemmikánban, vagy húsporban is megtalálható, amelyet minden évszakban fogyasztanak. Megtalálható egyes állatokban, így a keribuban (kanadai rénszarvas) is, amely központi szerepet tölt be az eszkimók táplálkozásában. Az állatok fagyott részeiből, így a bendőből salátát készítenek, ami ínycsínéknak számít. Ennek ismeretében vizsgáljuk meg, hogy mivel táplálkoznak a rénszarvasok. A sarkvidéki lópók igen gyakori a nyílfű (*Triglochin maritima*). Az Egyesült Államok Mezőgazdasági Minisztériuma által végzett tanulmányok kimutatták, hogy a nyílfű (*Triglochin maritima*) nitrilozid-tartalma nagyobb minden más fűfélétnél. Száraz tömeget alapul véve egy kilogrammnyi nyílfű

több, mint 30000 mg nitrilozidot tartalmaz. Egy teáskanálnyi ilyen „bendő-saláta” körülbelül 100 mg nitrilozidot foglal magába. Ez a nitrilozid a p-hidroxi-mandelonitril-béta-glukozid, míg a Karakorumban az l-mandelonitril-béta-diglukozid dominál; azt gondoljuk azonban, hogy mindkét népcsoport étrendjében előfordul a fent említett mindkét vegyület.

Ha egy futó pillantást vetünk a trópusi területeken, Dél-Amerikában és Dél-Afrikában élő természeti társadalmakra, akkor látni fogjuk, hogy nagy mennyiségű nitrilozidokban gazdag táplálékot fogyasztanak. A kasszavát, vagy maniókát sokszor a „trópus kenyerének” nevezik, ez a nitrilozid egyik legközönségesebb, ugyanakkor leggazdagabb forrása. Táplálkozási szempontból a primitív trópusi népek inkább a keserű, nitrilozid-tartalmú maniókát részesítik előnyben. A városok, elnyugatiasodott lakossága, viszont az édes kasszavát kedvelik, de még ezt is úgy készítik el, hogy szinte minden nitrilozidot, vagy nitril-iont kivonnak belőle. A kőkorszaki kulturális szinten élő emberek által fogyasztott kasszava viszont bővelkedik ezekben a vegyületekben. Ha az egyszerű, relatíve ráktól mentes emberek a városokba költöznek, akkor a rák előfordulási gyakorisága azzal arányos mértékben emelkedik, ahogyan áttérnek a nitrilozid-mentes nyugati étrendre. A többi, civilizált embernél a rák élethossz alatti előfordulása minden harmadik, vagy negyedik embert érinti.

A JUHOK, A KECSKÉK ÉS A VAD NÖVÉNYEVŐK VISZONYLAGOS RÁKMENTESSÉGE

A vadon élő és házi növényevők viszonylag mentesek a ráktól, különösen ha a háziasított húsevő állatokhoz hasonlítjuk őket. A legtöbb legelő, abrak és silózott takarmány nitrilozid-koncentrációja meglepően magas. A fehér lóhere (*Trifolium repens*), az alfalfa, vagy lucerna (*Medicago sativa*), a bükköny, bizonyos kölesfélék, a cirok, csillagfűrt, disznóbab, selyemperje és még 80 egyéb fűféle, a Rosaceae-félék, a bogyók stb. a nitrilozidok közönséges, ám sokszor igen gazdag forrásai. A legelők két leggyakoribb növénye a Johnson- és a Szudán-fű, amelyek az Egyesült Államok legtöbb területén – száraz tömegre számolva – kilogrammonként 15-20000 milligramm nitrilozidot tartalmaznak. A szabadon legelő állatok nemritkán akár tíz kilogrammot is fogyaszthatnak belőle, tehát napi táplálékukban akár 150-200 gramm nitrilozid is lehet, amiből hidrolízis során 10000 mg hidrogén-cianid szabadul fel. Sipollyal ellátott juhokon végzett vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy a növényevők által megevett nitrilozidoknak több, mint 95%-a az elfogyasztás után alig egy órán belül szabad HCN-dá alakul az organizmusban.

A háziasított lovaktól azonban megvonnak nagyon sokféle növényi eledelt, többé kevésbé olyan takarmánnyal táplálják őket, amelyből teljes egészében hiányzik a nitrilozid. Az ilyen állatokban a rák előfordulása szembetűnően magas, bár korábbi statisztikák nyilvánvalóan nem állnak rendelkezésre.

VADON ÉLŐ RAGADOZÓK

A ragadozó állatok természetes körülmények között hasonlóan állati táplálékot fogyasztanak, mint a kőkorszaki kulturális szinten élő eszkimók. Az ilyen élőlények elfogyasztják a zsigereket, így a bendőt is, még mielőtt az izomszövetre rátérnének. Azoknál a ragadozóknál viszont, amelyeket házi kedvencként, vagy állatkertekben tartanak viszonylag gyakoribb rák előfordulással kell számolnunk. A nagy San Diego-

i állatkertben például az elmúlt hat év alatt öt medve halt meg májrákban, egyazon barlangból. Ezeket a medvéket olyan étrenden tartották, amely gyakorlatilag teljesen híjával van a nitrilozidoknak. Számos elmélet napvilágot látott a daganatok kiváltó okaival kapcsolatban, ezek a feltevések és gondolatok elsősorban a rák víruseredete mellett foglalnak állást. Az elméletekről eszünkbe juthatnak Sir William Osler 1906-os, a pellagra eredetét kutató teóriái. Beszámol egy elmeógyógyintézetéről, ahol az örültek 20%-a halt meg pellagrában egyetlen tél során. Osler számára ez meggyőző bizonyítéknak látszott a pellagra fertőző, bakteriális, vagy vírusos eredete mellett.

A San Diegoban fogságban, májrákban elpusztult medvék azokra a bantukra emlékeztetnek, akik Dél-Afrika egy bizonyos területén, a kórházakban 95%-ban májrák miatt halnak meg. Primitív állapotukban a májrák gyakorlatilag teljesen ismeretlen ezek előtt az emberek előtt. Ha azonban urbanizált területekre, vagy bányák mellé vándorolnak, étrendjük – elsősorban gazdasági okokból – megváltozik, főleg olyan rosszminőségű szénhidrátokból tevődik össze, melyeket tökéletesen megfosztottak a nitrilozidoktól. Táplálékuk legfontosabb összetevője egy erjesztett tejből és kukoricalisztből álló keverék. Ha huzamosabb ideig ezzel táplálták patkányokat, akkor legtöbbjükben májzsugor alakult ki, valamint a bantu férfiakhoz hasonló rák megelőző elváltozások.

A vadon élő medvék nitrilozidokban-gazdag bogyókat, például kövikörtét, törpemálnát fogyasztanak, de a fűfélék is sokat tartalmaznak ebből a faktorból. A vad gyümölcsökben – barack-, alma-, cseresznye- és szilvafélékben szintén sok van belőle, ám megtalálható a levelekben és gyökerekben is. Nitrilozidban gazdagok a növények kérge, gyökere, ágai és virágzata. Mivel a medvék mindenevők, vadhúst is fogyasztanak. Peter Krott, Ph. D. így ír a medvék ragadozó szokásairól „Medvék a családban” [Bears in the Family (E. P. Dutton & Co., Inc., N. Y., 1962)] című munkájában:

„**Magányos lábnyomok** mutatják meg a juhászok számára, hogy hová kell menniük, hogy megtalálják az elkallódott juh maradékát a cserjésben. A test gondosan le volt tisztítva – egy hentes sem csinálhatta volna különkülön. Miközben megsütöttük a birka egyik lábát, megkérdeztem az embereket, miért nem hagyták ott a tetemet. Azt felelték, hogy a medve biztosan visszajönne, hogy befejezze, amit elkezdett”.

A juhok bendőjében egyértelműen megtalálható nitrilozidok és nitrilek a következő bélszakaszokon fokozatosan eltűnnek. A civilizált emberek, valamint a fogságban tartott mindenevők visszafejlődtek a természetben élőkhöz képest: a zsigereket nem eszik meg, pedig a vadon élő állatok azokból tesznek szert – másodkézből – a gazdag nitrilozid-forrásokra.

Krott arról is beszámol, hogy a medvék kedvelik az egész cseresznyét is. Említést tesz két medvebocsról, akik akár 20 font (9 kilogramm) cseresznyét is elfogyasztottak. A nem emberszabású főemlősök és a természeti népek, valamint a medvék a cseresznyék húsán kívül megeszik a magokat is.

A rákot általában krónikus betegségnek tartják. Nincsen azonban olyan krónikus, vagy anyagcsere-betegség, amely megelőzhető, vagy kezelhető lenne azokon kívül, amelyek esetében valamilyen járulékos táplálkozási faktor hiányáról van szó. Ezek

egyikénél sem szerepel bakteriális, vagy vírusos etiológia (kórok). A pellagra, a skorbut, az angolkór, a beriberi, az anémiák, különféle neuropátiák (ideggyengeségek) stb. stb. mind tökéletesen megelőzhető, vagy kezelhető a normális étrendben előforduló táplálkozási faktorok segítségével. Nincsen olyan krónikus, vagy anyagcsere-betegség ezeken kívül, amire megoldással rendelkezünk. Nem valószínű, hogy ez alól a megállapítás alól rák lenne az első kivétel.

RENDSZERES TANULMÁNYOK A NÖVÉNYI ÉTELEK NITRILÓZID-TARTALMÁRÓL

Nem lenne célszerű listát közölnünk az emberi és állati táplálékok nitrilózid-koncentrációjáról. Ez a felsorolás megtalálható lesz majd a könyvünkben, számos más nitrilózid-dús példa-étrenddel együtt, amelyet a Karakorum-törzsben, vagy a világ más részein fogyasztanak. Ezekkel szembeállítjuk a kevés, vagy semennyi nitrilózidot sem tartalmazó diétákat, melyeket a modern táplálkozástudományi szakemberek kiegyensúlyozott étrendként ajánlanak.

A botanikusok, valamint kertészek és más szakemberek sajnálatos módon osztoznak a cianidokat illető kulturális ellenszenvben. Ennek következménye, hogy figyelmüket egyáltalán nem fordítják a nitrilózid-tartalmú növények felé, vagy ha igen, akkor azt meglehetősen negatívan teszik. Az ilyesféle növények botanikai azonosítása standard technikával történik, egyfajta kvalitatív teszt segítségével: kémcsőbe egy kis darab pikrát-oldatba áztatott szűrőpapírt tesznek. A vizsgáló a növényt ujjai között összemorzsolja, majd behelyezi a csőbe. A pikratos papír színváltozása utal a „ciánhidrogén-sav” jelenlétére. Ahhoz azonban, hogy erre a színváltozásra sor kerülhessen, arra is szükség van, hogy a növény ne csak nitrilózidot tartalmazzon, hanem béta-glukozidázt is, mivel nélküle nem mehet végbe a hidrolízis. Sok olyan növény létezik, amely viszonylag nagy mennyiségű nitrilózidot tartalmaz, béta-glukozidázt viszont semennyit sem, vagy nagyon keveset. Ennek a fordítottja is igaz, vannak növények, amelyek csak béta-glukozidázt tartalmaznak és nitrilózidot nem. Utóbbira példa az édes mandula.

A mezőgazdasági szakemberek tehát csak azokkal a nitrilózidokkal törődnek, amelyek magas béta-glukozidáz tartalmú takarmányfélékben, vagy egyéb növényekben fordulnak elő, mivel ezekből az összemorzsolás után azonnal nagy mennyiségű HCN szabadul fel, és így fenyegetést jelenthet a szarvasmarhák számára. Az ilyen növényeket azonnal „mérgező” címkével látják el a botanikusok és mezőgazdasági szakemberek, a genetikusok pedig olyan fajtákat próbálnak nemesíteni, amelyek cianid-mentesek. Mellékesen épp ez történt az édes mandulával, amely a keserűtől mindössze abban különbözik, hogy a béta-glukozidáz mellett nem tartalmaz nitrilózidot (amygdalint).

A fű- és lóherefélék nitrilózid-, vagy nitril-tartalmát nem veszik figyelembe, mivel a járulékos enzimből nagyon kevés van bennük ahhoz, hogy veszélyt jelentsenek az állatokra nézve. Ausztráliában él viszont egy vad fukszia, ami ugyanott él, ahol a nitrilózidokban igen gazdag fűvek. Ez a fukszia csak nagyon kevés nitrilózidot tartalmaz, ám béta-glukozidázt annál többet. Előfordul, hogy a juhok, vagy szarvasmarhák a nitrilózid-tartalmú fűvek legelése után áttérnek a virágzó fukszianövény fogyasztására, így béta-glukozidázban gazdag takarmányt vesznek magukhoz. Ennek eredményeként megtörténhet, hogy a fűvek nitrilózidjainak

hidrolízise és a következményes hidrogén-cianid felszabadulás olymértékben felgyorsul, hogy az már meghaladja az állat detoxifikáló kapacitását (tiocianáttá). Ilyenkor gyorsan bekövetkezik a halál. Ennek az ausztráliai szituációnak köszönhetőek az Új-Zélandi Coop és Blakely kiváló, a nitrilozidok és nitrilek étlettanával foglalkozó tanulmányai, melyekhez mesterségesen sipollyal ellátott bendőjű juhokon végeztek.

A CIANID ÉS A NITRILOZIDOK ANYAGCSERÉJE ÉS TOXICITÁSA BÁRÁNYOK ESETÉBEN

Coop és Blakely (*New Zealand Journal of Science and Technology*, 31. szám, 1949. február, 277 old.; *uo.* 31:(3) 1; *uo.* 1950 február, 45. old.) állandó bendő-sipollyal ellátott juhokon vizsgálták a nitrilozidokból és nitrilozid-tartalmú növényekből képződő HCN-termelést a bendőben. A következőket találták:

1. Ha HCN kerül a bendőbe, akkor a felszívódás igen gyors. Az alkalmazott HCN-nak átlagosan 75%-a felszívódik 15 percen belül.
2. A nitrilozid-tartalmú növények hidrolízise a bendőben gyors, 15 percen belül lezajlik.
3. Nincsen szükség a természetben előforduló béta-glukozidázra, mivel a bendő baktériumai biztosítják ezt az enzimet.

A bendő baktériumainak enzimtermelése önmagát szabályozó, annyi béta-glukozidázt biztosít, amennyi az elfogyasztott növényi anyagok nitrilozidjainak komplett hidrolíziséhez szükséges. A hidrolízis önszabályozó volta miatt tehát az elfogyasztott növények nitrilozid-koncentrációjától függetlenül nem emelkedik a HCN mennyisége a toxikus szint fölé. Csak akkor képzelhető el *toxikus HCN-szint*, ha a nitrilozid-dús vegetáció mellett valamilyen másik növény is elfogyasztásra kerül, ami viszont rendkívül gazdag béta-glukozidáz enzimben. Nem kell mérgezésre számítani, ha a béta-glukozidáz hidrolízis szintje valamivel a HCN-ot detoxifikáló rodanáz aktivitása alatt marad – és természetesen csak ha elegendő kén is rendelkezésre áll.

A juhok bendőjében jelenlévő nagymennyiségű H_2S , valamint annak gyors felszívódása arra utal, hogy ez az anyag szerepelhet kén-donorként a HCN rodanáz általi tiocianáttá alakításához. Bár ez az átalakulás kis részben a bendőben is meg történik – valószínűleg a baktériumok termelte rodanáz révén – legnagyobb jelentősége mégis az állat szöveteiben történő konverciónak van.

A bendőben a nitrilozidokból felszabaduló HCN több, mint 50%-a visszanyerhető a vizeletből tiocianát formájában. Csekély mennyiségű szabad HCN-ot a tüdők is kiválasztanak, ez nem éri el a termelt mennyiség 10%-át. Cianid elvész ezeken kívül a nyál, a könny és a széklet tiocianátjain keresztül.

A JUHOK ÁLTAL DETOXIKÁLT HCN MENNYISÉGE

Franklin és Reid (*Aust. Vet. J.*, 100: 92, 1944) kimutatta, hogy a normális juhok 8-10 mg HCN/kg-mal egyenértékű cianidot képesek elfogyasztani lenmag formájában (ami linamarin nitrilozidot tartalma) anélkül, hogy előfordulna halálozás. Ez tehát egy 70

kilogrammos juh esetében akár 700 mg HCN is lehet. A szerzők szerint a növényi étrendnek csak akkor lehet fatális következménye, ha az állatokat erőszakosan táplálják.

Sipollyal ellátott, 66 kilogrammos juhnak három óra leforgása alatt 2,7 gramm nitrilozidot adtak be, amiből 300 mg HCN keletkezik. Coop és Blakely arról számolt be, hogy „a kísérlet egész időtartama alatt nem figyeltük meg a legenyhébb tünetet sem”. Egy másik, 76 kilogrammos juh pedig egy óra alatt összesen 568 mg HCN-ot kapott. Az állaton csak egyetlen szimptóma jelentkezett: „általános aluszékonyosság egy óra hosszáig”.

„Mekkora tehát a nitrilozid, vagy a HCN „toxikus dózisa?”

A nitrilozidok, vagy a cianid-ion toxicitása nem abszolút, hanem két tényező függvénye:

1. Az organizmusban milyen gyorsan történik meg a nitrilozidok hidrolízise és mennyire gyors a CN-ionok felszívódása.
2. Mennyire gyors a cianid-ion rodanáz általi, tiocianáttá történő detoxikálása – felhasználható kén jelenlétében.

Amíg a 2. sebesség meghaladja az 1.-sőt, addig a nitrilozidok cianid-, vagy nitril-aspektusából eredő toxicitása nyilvánvalóan elképzelhetetlen.

Coop és Blakely a következőket írja erről: „Bár egyes szerzők lehetségesnek tartják a krónikus cianid-mérgezést, általában azt látjuk, hogy az állatok jól tolerálják szabad HCN-ből és a cian-tartalmú növényekből azt a napi mennyiséget (egész napra elosztva) ami az egyszeri átlagos halálos dózis (M. L. D.). Van der Walt-nak (Onderspoort J., 19:79, 1944) sem sikerült krónikus toxicitást elérnie a juhok esetében, pedig két éven keresztül napi 3,2 mg/kg HCN-ot adagolt. Worden (*Vet. Records*, 52:857, 1940) nyulaknál kimutatta, hogy az ismételt adagolásnál sem kell kumulatív hatásra számítani, ugyanakkor az állat két és fél óra alatt az átlagos halálos dózis felének kiválasztására.

Másrésről viszont arra sincsen bizonyíték, hogy a folyamatos, halálos szintet el nem érő dózis adása ellenálló képességet, vagy hozzászokást alakítana ki.”

Egy 70 kilogrammos juh esetében Walt napi 214 mg HCN-ot adott. Ezt két éven keresztül minden nap megismételte, tehát az állat összesen 150 grammot kapott. Ezen időszak alatt a mérgezés lehetősége fel sem merült, de a két év leteltével sem talált kumulatív toxicitásra utaló nyomokat.

Ahhoz, hogy meghatározhassuk a nitrilozidokból felszabaduló HCN mennyiségét, meg kell szoroznunk a megfelelő nitrilozid-tényezővel. Az amygdalin esetében ez 16,92; a dhurrinnál 11,51; a linamarinnál 9,11; a lotaustralinnál pedig 9,66. A szabad hidrogén-cianid komponensen kívül a nitrilozidokból glukóz szabadul fel, valamint egy aglikon, ami benzoésav, vagy aceton. Ezek mindegyike előfordul a normális ételekben, vagy azok anyagcsere-termékeiben. Mentese minden toxikus hatástól. Tehát a szabad cianidhoz hasonlóan ezek is közrejátszanak abban, hogy a nitrilozidok semmilyen kumulatív toxicitással sem rendelkeznek.

Brown, Wood és Smith cikkében: A nátrium-cianid, mint kemoterápiás szer...laboratóriumi és klinikai vizsgálatok (Sodium Cyanide as a Cancer

Chemotherapeutic Agent...Laboratory and Clinical Studies; *Am. J. Obst & Gynec.*, 80: 907, 1960) hasonlóképpen ártalmatlannak ítélte a cianidot a kumulatív toxicitás szempontjából, mind az egereken, mind az embereken végzett vizsgálatok alapján:

„A cianiddal kezelt páciensek felépülése és lábadozása tökéletesen azonos volt azokéval, akik nem kaptak ebből a vegyületből. *Semmilyen késleltetett klinikai toxicitás sem volt megfigyelhető.* Minden páciens haladéktalanul elkezdett felépülni a cianid-kezelés után. Semmilyen lappangó, vagy maradandó hatást nem tudtunk feljegyezni”. (ennek különös fontosságát tulajdonítunk)

Bár Brown és munkatársai beszámolnak bizonyítékokról a terápiás hatékonyság szempontjából a túlélés meghosszabbítása, a daganat méretcsökkenése, a fájdalom csillapítása stb. területén laboratóriumi állatok, kutyák és emberek esetében, szigorúan 0,8-1,5 mg/kg között határozták meg a cianid-ion biztonságos szöveti csúcskoncentrációját. Az ilyen módon alkalmazott kezelés révén néha elérhetővé válik a 0,8 mg/kg-os HCN-szint, de ezt sohasem haladja meg – az önkorlátozó enzimrendszerek aktivitása miatt, ha a szabad HCN-forrás állandó. A cianid-hatás tartama azonban határozatlan időre kitolható ahelyett a néhány perc helyett, ami akkor tapasztalható, ha a rodanáz által detoxikált cianid-ionokat nem pótoljuk azonnal. A megfigyelések szerint egy 70 kilogrammos juh képes négy és fél óra alatt 506 mg HCN-ot elfogyasztani anélkül, hogy az akut, vagy krónikus toxicitás bármilyen jelét mutatná. Ha azonban egy ennél kisebb dózis cianid-iont nagyon gyorsan beadunk, akkor az legyőzheti a rodanáz detoxikáló kapacitását, ami akár végzetessé is válhat. Egy másik esetben a juh 360 mg HCN-ot felszívott 75 percen belül, miközben csak kisebb tüneteket mutatott. Ez arra utal, hogy az állat HCN-detoxikációs kapacitása nagyjából óránként 300 mg. Egyáltalán nem meglepő tehát, hogy a négy és fél óra alatt 506 mg HCN-ot felszívó juhnál a toxicitás semmilyen jele nem mutatkozik, mivel a rodanáz-rendszer ennyi idő alatt bőven megbirkózik ekkora mennyiséggel.

A nem szájon át (parenterálisan) bevitt nitrilozidokból felszabaduló HCN ugyanígy a béta-glukozidáz és rodanáz enzimek önkorlátozó és védő működéseinek alanya. Az amygdalin nitrilozid parenterális toxicitásának hiánya mellett számos tanulmány vizsgálatai szólnak. A csoportunk irányítása alatt álló vizsgálatok tanúsága szerint ennek a nitrilozidnak az LD50 adagja 4,5 g/kg-nak bizonyult [az LD50 az a dózis, ami a kísérleti állatok felének pusztulását eredményezi – a Ford.] Ez a toxicitás látszólag jobban tükrözi az egész molekula toxicitását, mint a cianid komponensét. Egy 70 kilogrammos alannál ez a dózis 315 gramm intravénásan bevitt nitriloziddal lenne ekvivalens. Ez a „toxicitás” nagyjából megegyezik a dextrózával (szőlőcukor).

Azt a tényt, hogy a HCN alapvető jelentőségű mind a növények, mind az állatok élettanában nemcsak a vegyület élőlényekben való általános előfordulás bizonyítja, hanem az is, hogy különbözik a valódi, vagyis idegen toxinoktól amilyen például a szén-monoxid is (a HCN csak akkor lép reakcióba a hemoglobinnal, ha az methemoglobinná redukálódott). Ha bizonyos körülmények között a HCN mégis reagál létfontosságú molekulákkal – így a citokró-m-oxidázzal is – akkor ez a reakció messzemenően reverzibilis. Ezt bizonyítják azok a kísérleti megfigyelések, melyek szerint a cianid-toxicitástól eszméletlen állatok tudata visszahozható (maradék toxicitás nélkül) nagy mennyiségű rodanáz és egyéb faktorok beadásával, amelyek tiocianáttá detoxikálják az iont.

A felsorolt tények ismeretében érthetővé válik, hogy a legelő szarvasmarhák a 40000 mg/kg nitriloidot tartalmazó száraz nyílfűből 24 óra alatt akár tíz kilogrammot is elfogyaszthatnak, tehát biztonságosan lebonthatnak több, mint 400 grammot, amelyből 40 gramm szabad HCN keletkezik.

Ha elégséges jódforrás áll rendelkezésre, akkor semmilyen bizonyíték nem szól amellett, hogy strúmát előidéző mennyiségű tiocianát keletkezne a szarvasmarhákban, amelyek a nyílfűhöz hasonlóan gazdag nitrilozid-tartalmú füvet legelnek. A legelőfüvek közül a Johnson-fű és a Szudán-fű a leggyakoribb, amelyek nitrilozid-tartalma a közöttük sokszor megtalálható nyílfűének 75%-a. A belőlük előállított tiocianát nem jelent problémát, ezt érzékelteti az a tény is, hogy Wilder Bancroft, a Cornell professzora 1000 mg-ot fogyasztott belőle 23 éven keresztül, 88 éves koráig élt anélkül, hogy a kumulatív toxicitás bármely tünete mutatkozott volna rajta. Ez a mennyiségű tiocianát körülbelül 450 mg HCN detoxikálásából származó mennyiséget reprezentál, amely *in vivo* 7650 mg amygdalin nitrilozid hidrolíziséből keletkezik. Az ugyanekkora mennyiségű nitrilozidból felszabaduló cukor a normális 120 milligrammszázalékos vércukorszintet nem emelné fel 121-re. A keletkező benzoésav mennyisége alig haladja meg az egy grammot, ami körülbelül egyenértékű bizonyos növényi táplálékokkal elfogyasztott adaggal.

Nem lenne gyakorlati haszna, ha itt áttekintenénk minden egyes írást, amit az elmúlt 164 évben publikáltak, amióta L. N. Vanquelin először beszámolt róla, hogy HCN-ot talált a sárgabarack magjában („Experiences qui demontrent la prescence de l'acide prussique tout forme dans quelque substances vegetales”, *Ann. Chim.*, 45:206, 1800).

Amióta 1800-ban Vanquelin első cikke megjelent, nem volt senki a több száz publikáció szerzői között, aki tudományos bizonyítékkal szolgált volna az amygdalinhoz hasonló nitrilozidok kumulatív toxicitásával kapcsolatban. Az irányadó munkák világszerte – beleértve az *Egyesült Államok Gyógyszerkönyvét* – pontosan jellemzik az amygdalint, mint olyan vegyületet, amely parenterálisan adva sem toxikus és nem rendelkezik kumulatív toxicitással sem. Vannak populációk, melynek tagjai ételleikkel közel napi egy gramm nitrilozidot fogyasztanak ötven évig is, mégis kulturálisan meghatározott ellenszennvel viseltetünk a cianidokkal kapcsolatban, félreismerve őket. Mérvadó csoportok sürgették az amygdalin nitrilozid három, vagy négy hónapos tanulmányozását, a lehetséges kumulatív toxicitás vizsgálatát nyulakon, napi 15 mg/testsúlykilogramm parenterális dózisban. Ez ellentmond annak a ténynek, hogy ezek az állatok amúgy is nitrilozid-tartalmú növényekkel táplálkoznak olyan mennyiségben, amely eléri a javasolt parenterális adagot. Davidson egyértelműen kifejti véleményét („Synopsis of Materia Medica, Toxicology and Pharmacology”, 3. kiadás, C. V. Mosby, St. Louis, 1944, 33. old.): „Az amygdalin glukozidnak – injekcióban adva – nincsen káros hatása”.

A lima babhoz hasonló közönséges ételek fél kilogrammja több, mint egy gramm nitrilozidot is tartalmazhat.

MILYEN CSOPORTOSÍTÁS SZERINT OSZTHATÓK BE A NITRILOZIDOK?

Láthattuk, hogy egy szarvasmarha naponta akár fél kilogrammnyi nitrilozid lebontására is képes takarmányából, és élete során rengeteg nitrilozidot fogyaszt el. Valójában minél jobb a takarmány, általában annál több nitrilozidot tartalmaz.

Vajon helyesen írjuk le a vízdékony, nem-toxikus nitrilozidokat táplálékként? Valószínűleg nem, ha a szó szigorú értelmében nézzük. Ugyanakkor bizonyára nem is gyógyszerekről van szó. Nem toxikusak és nélkülözhetetlen nitril-gyököket szolgáltatnak, így az élettan-tudósai az állati szervezet „cianid anyagcsere-tartalékának” tartják őket. Előmozdítják a tiocianátok produkcióját, részt vesznek a hidrokobalamin aktív B-12 vitaminná, vagyis ciano-kobalaminná nitrilizációjában. Ezen kívül elegendő mennyiségben élettani hatással rendelkeznek a vérnyomás-csökkentési reakcióban. Semmilyen vitális funkciót nem gátolnak, így a vérképzést sem. Ezzel szemben a cianid-ionjukról ismételtén úgy számolnak be, mint ami növeli a vörösvértest-számot és a teljes hemoglobin-mennyiséget az emberi és állati szervezetben, ha kismennyiségű cianidot, vagy változó mennyiségű nitrilozidot adunk.

Ha a nitrilozidok nem táplálékok, vagy gyógyszerek, akkor kiegészítő táplálkozási faktoroknak tarthatjuk őket. *A vízdékony, nem-toxikus járulékos táplálkozási faktorokat vitamin néven is említhetjük.*

TERÁPIÁS MEGFONTOLÁSOK

Röviden említést tettünk olyan populációkról, amelyek teljesen mentesek a ráktól, mivel ősi, egyszerű, természetes táplálkozási szokásokat követnek. Az egyik ilyen társadalom csaknem kizárólag vegetáriánus, a másik szinte teljesen húsevő. A két populációban közös azonban az elfogyasztott nitrilozidok nagy mennyisége. Olyan civilizációban élünk, amelynek minden harmadik, vagy negyedik tagja rákban betegszik meg. Társadalmunkat olyan táplálkozási szokások jellemzik, amelyek szinte teljesen nélkülözik a nitrilozidokat.

Olyan állatokról is szó volt, amelyek természetes állapotukban szintén nem betegszenek meg rákban. Ugyanezeknél az állatoknál – fogságban tartva – ilyesztő módon növekszik a rák gyakorisága. Ez történik a San-Diego-i állatkertben hat év leforgása alatt elpusztult öt medvével, de saját háztartásainkban is kutyáinkkal és macskáinkkal. Étrendjünkben a következő a közös: a természetes étrenddel szemben ez szinte teljesen nitrilozid-mentes. A háziállatoknál általánosan előforduló rákgyakoriság növekedés alól figyelemre méltó kivételt képeznek a juhok és a szarvasmarhák. Ha azonban közelebbről megvizsgáljuk táplálékukat azt vesszük észre, hogy az nitrilozidokban rendkívül bőséges. Ez viszont nem igaz az igáslovakra, náluk a rák előfordulása szokatlanul magas. Ezeket az állatokat azonban legtöbbször nitrilozid-szegény takarmányon: zabon, timótszénán és ehhez hasonlókon tartják.

Gyakran látjuk, hogy a háziállatként tartott kutyák és macskák, akiket változatos, dúsított ételekkel táplálnak, a kertbe, vagy egy füves rétre kijutva keresgélnek és elkezdnek Johnson-füvet, vagy bizonyos vad fűféléket eszegetni. Ezek a fűvek általában magas nitrilozid-tartalmúak. A vadonban a mindenevő medvék legelőször a zsákmányként elejtett juh nitrilozidokban és nitrilekben gazdag bendőjét fogyasztják el, míg a juhlabát és a tetem többi maradékát a következő éhségre tartogatják.

Törökország szegény, vidéki részein is lényegesen ritkább a rákbetegségek előfordulása, mint nyugaton. Sayre professzor a *New England Journal Medicine* 1960 májusi számában cikket publikált a következő címmel: „Egészségügyi veszélyek: cianid mérgezés sárgabarackmag miatt a Törökország középső részein élő gyermekek körében” („Health Hazards, Cyanide Poisoning from Apricot Seeds Among Children in Central Turkey”). Az érintett gyermekek összetévesztették a vad változatot a nemesített sárgabarackkal. A vad variáns magjai 2000 mg/kg HCN-ot tartalmaznak, ami körülbelül 35 gramm nitriloziddal egyenértékű. Mivel ezekben a magokban a béta-glukozidáz koncentrációja is igen magas, kialakulhat mérgezés. Közép-Törökországban a felnőttek és a gyermekek csemegeként kezelik ezeket a magokat, hisznek abban, hogy „jót tesz az egészségnek”, így fogyasztását nem tiltják meg gyermekeiknek.

A *Gourmet Magazine* 1964 júniusi számában megjelent egy levél, ami arról szólt, hogy mivel Kínában nem rendelkeznek valódi mandulával, ezért aztán sárgabarackmaggal helyettesítik. Ez az írás arra indította egy orvos feleségét, hogy a veszélyre figyelmeztető levelet írjon az újság szerkesztőjének. A szerkesztő eleinte osztozott a riadalomban, később azonban konzultált az Egyesült Államok Étel- és Gyógyszer-engedélyezési Hatóságával (F. D. A.), valamint New York város Közegészségügyi Hatóságának Mérgezésekkel Foglalkozó Osztályával, illetve más szakértőkkel. Az egyhangú vélemény az volt, hogy a magok emberi fogyasztása biztonságos, mivel a felhasznált mennyiség általában kicsi. A főzés még tovább növeli a biztonságot, mivel elpusztítja a béta-glukozidáz enzimet.

Mindezek dacára az embernél alacsonyabb rendű főemlősök, amelyek sárgabarackot, szilvát, cseresznyét, almát stb. esznek, elfogyasztják azok magjait is. Az állatkertekben tartott főemlősöknél is megfigyelhető, hogy kihámozzák héjából és megeszik a magot, legyen az mégoly ellenálló is, mint a sárgabaracké. A kőkorszaki kulturális szinten élő emberek – amennyire ez kideríthető – szintén megették az összes gyümölcs magjait, ezek némelyike nitrilozidokban rendkívül gazdag.

EREDETI TANULMÁNYOK

Több, mint tíz évvel ezelőtt empirikus klinikai vizsgálatok kezdődtek a sárgabarack (*Prunus armeniaca*) magjának kivonatából, mivel bizonyítékok utaltak arra, hogy állatokban daganatellenes hatású. A kivonatról emberek esetében is bebizonyosodott, hogy hatékony lehet a rák gyógyításában. A további vizsgálatok kimutatták, hogy ezért az amygdalin nitrilozid a felelős. Ezt követően ezt a nitrilozidot (Laetrile) választották a rendszeres klinikai vizsgálatok alanyául, miután azonnali, vagy kumulatív toxicitásának hiányát kísérleti állatokon demonstrálták.

Emberi alkalmazás céljára a nitrilozid dózisát 12,5 és 37,5 mg/kg között állapították meg. Ebből körülbelül 0,8 mg/kg HCN-ion származtatható. Egészséges emberek esetében még akár 20 grammnyi adag sem mutatott toxikus hatást, leszámítva azt a minimális vérnyomáscsökkentő effektust, amiért a nagy mennyiségben felszabaduló tiocianát okolható. Úgy tűnik, hogy a 0,8 mg/kg-os dózis (ami egy hetven kilogrammos ember esetében 1 gramm nitriloziddal egyenértékű) általában optimális.

Brown, Wood és Smith nátrium-cianiddal végzett vizsgálatai során, szarkóma 180-at hordozó egereknél kísérletesen 0,8 mg/kg-nak találták a CN-iont optimális

koncentrációját, amellyel az egerek élettartama 70%-kal megnövelhető volt. Hasonló eredményre jutottak egy másik törzsnél is, amely Ehrlich-féle ascites (hasvízkór) sejtes tumort hordozott. Ez a dózis nem járt kumulatív toxicitással, ugyanakkor a cianid-kezelésben nem részesült állatok élethossza 70%-kal rövidebbnek bizonyult.

Brown és munkatársai kutatásaik idején még nem ismertek semmilyen nitrilozidokkal foglalkozó munkát; ennek ellenére a nitril-ion optimális dózisát rákos állatokon végzett kísérleteik alapján ugyanannyinak találták, mint a Laetrile nitriloziddal foglalkozó többi klinikai kutatócsoport. Utóbbiak egy évtized alatt fokozatosan emelték a dózist 50 mg-tól egészen a jelenlegi 1000 mg-ig, a beadás módját pedig intramuszkulárisról intravénásra változtatták.

Brown és munkatársainak megállapításai:

„Mivel a cianid hatása majdnem pillanatnyi, és a normális szövetek és sejtek képesek felépülni káros hatásaitól, előre látható, hogy nem kell számítanunk kumulatív, vagy lappangó komplikációkra a csontvelőben, a gyomor-bélrendszerben és a vesékben.”

Az embereknek parenterálisan beadott körülbelül 100000 nitrilozid-adagon alapuló klinikai tapasztalatok igazolták Brown eredeti leleteit a rodanáz enzimrendszer kapacitását meg nem haladó cianid-ionok ártalmatlanságával kapcsolatban. Nitrilozid formájában adva a cianidot optimális koncentráció és biztonság érhető el az önkorlátozó mechanizmusoknak köszönhetően. Az önkorlátozó effektus a járulékos táplálkozási faktorok jellegzetessége.

Maxwell és Bishop 1933-ban egereken tanulmányozta a HCN lehetséges kumulatív hatását (*J. Pharmacol & Exper Therap.*, 49:270). A következőkről számol be:

„Huszonegy napos HCN-hatást követően a vörösvértest szám- és a hemoglobin-emelkedés mértéke egereknél 12-15%-os, patkányoknál pedig 20-25%-os volt.”

Tapasztalataikat ismételten igazolták más Laetrile-lel (nitrilozid) foglalkozó klinikusok is. Előrehaladott emberi rákok esetében a nitrilozidokból származó HCN tekintélyesen stimulálta a vérképzést még terminális állapotban lévő pácienseknél is.

1935-ben Isabella Perry, a Kaliforniai Egyetem Orvosi Iskolájának Patológiai Tanszékéről a következőkről számolt be „Az elhúzódó cianid-kezelés hatásai a test és a tumor növekedésének mértékére” („The Effects of Prolonged Cyanide Treatment of the Body and Tumor Growth Rate”, *American Journal of Cancer*, 25:592) című tanulmányában. Fiatal, tumoros patkányokon végzett, a tartós cianid-pára belélegzés hatásait vizsgáló munkájában így ír:

„...a beültetett Jensen-szarkóma növekedését gátolja. Az így kezelt állatok jelentős százalékában a tumor teljes visszafejlődése figyelhető meg. Az így kezelt állatokban a visszafejlődő és növekvő tumoroknak kicsi a transzplantációs kapacitása...A dózis beadása itatóspapír csíkokra történő cseppentéssel történt...Úgy tűnik, hogy a hatékony dózis korlátozott és gyakorlatilag túl közel esik a letális dózishoz.”

Ez a korlátozás azonban feloldható, ha a cianid-ionokat nem-toxikus nitrilozidok formájában alkalmazzuk. Perry a következőket figyelte meg:

„A kezelt állatokban a tumorok növekedése lelassult, a nekrozis korán bekövetkezett. A daganattal való beoltás után tíz nappal a kilenc kezelt patkányban a tumor mérete átlagosan 0,5 centiméter volt, míg a 8 patkányból álló kontroll csoportban átlagosan 2,2 centiméter. Huszonöt nappal a beoltás után, a cianid-kezelés felfüggesztését követő tizenötödik napon a korábban kezelt öt túlélő daganata átlagosan 2,5 centiméter volt, míg a kontroll állatoknál átlag 8 centiméter.”

A Jensen-szarkómát hordozó kontroll patkányok közül nyolc meghalt és csak egy élt a beoltást követő 34. napon. A 105. napon az ugyanilyen daganattal beoltott, ám kezelt állatok közül hat még mindig élt és kifejezett tumor-visszafejlődést mutatott. A tumor-maradékok áttétképzésre alkalmatlanok voltak. A Jensen-szarkómával beoltott patkányok közül azok, melyeket cianid gáz inhalációjával kezeltek, nem mutattak teljes tumor-regressziót, átlagos élettartamuk azonban így is 300%-kal nőtt.

Ezek a megfigyelések a Laetrile nitrilozidból származó cianid-ion klinikai alkalmazása mellett szólnak. Semmi nem bizonyítja toxicitásukat és mellékhatásaikat, leszámítva a megemelkedett vörösvértestszámot és hemoglobin-koncentrációt, amelyet először Maxwell és Bischoff figyelt meg 1933-ban, cianid-ionokat kapó egerek esetében.

A parenterális nitrilozidok (Laetrile) klinikai vizsgálatát az elmúlt évtizedben négy egyetem orvosi iskoláiban is elvégezték. Az eredmények alátámasztották a cianid-ionok állatkísérletekben már kimutatott daganatellenes, kemoterápiás hatékonyságát. M. D. Navarro professzor a St. Thomas Egyetem Orvostudományi Karáról a Laetrile (nitrilozid) hasonló hatásairól számolt be tizenkét éves kutatómunka után.

Egy gramm Laetrile-ből (nitrilozid) a kísérleti állatok (rákos, vagy egészséges) szöveteiből származó béta-glukozidáz hatására 56 mg HCN keletkezik. Ez a HCN a rákos állatoknak beadható inhalációval, ahogyan Perry kísérleteiben is történt. Nátrium-hidroxid (NaOH) segítségével nátrium-cianiddá neutralizálható, majd ebben a formában is bejuttatható. Ezt a formát választották Brown és munkatársai is, akik szerint a 0,8 mg/kg-os cianid-ion koncentráció 70%-kal meghosszabbította a kísérleti állatok élettartamát, kutyákban például a tumor látszólag teljes regresszióját idézte elő, de egyes humán esetekben is tekintélyes gyógyító hatással rendelkezett. Kísérleti körülmények között a Laetrile-hez (nitrilozid) adott néhány cseppnyi béta-glukozidáz hatására hidrolízis következik be és szabad HCN-ot, cukrot és benzaldehidet tartalmazó oldat keletkezik. Az anyag ebben a formájában természetesen ugyanolyan toxikussá válik, ahogyan azt Brown és munkatársai, Perry, Maxwell, Bischoff és még sokan mások megfigyelték.

A LAETRILE (NITRILOZID) GÓCOS HATÁSA

Egyes vizsgálatok a cianidok szelektív hatásáról számolnak be a különböző rosszindulatú daganatokkal szemben többféle kísérleti állatban. Minden ilyen esetben a cianid-ion egyenletesen jelen volt az organizmus szöveteiben függetlenül attól, hogy a beadás injekcióval, vagy inhalációval történt. Kimutattunk, hogy hogyan történik a Laetrile (nitrilozid) elsődleges hidrolízise során *in vitro*. A hidrolizált anyag injekciójakor (a NaOH-dal történő neutralizáció előtt és után), vagy a HCN elpárologtatásakor az organizmusban pontosan ugyanazok a vegyi anyagok, pontosan ugyanakkora mennyiségben jelennek meg, mint a leírt kísérletekben.

Ha azonban a nitrilozidot parenterálisan adjuk, akkor a molekula változatlan formában jelenik meg a véráramban. A rosszindulatú elváltozások jellegzetessége, hogy gócaikban szelektíven magas a béta-glukozidáz és béta-glukuronidáz koncentrációja. Ennek a kérdésnek, vagyis a daganatok rendkívül magas béta-glukuronidáz koncentrációjának igen kiterjedt irodalma van. Ez a koncentráció sokszor akár háromezreszerosa is lehet a szomszédos szövetekének. Szintén alapvető irodalma van annak is, hogy a végérvényesen rosszindulatú sejtekből hiányzik a rodanáz. A béta-glukuronidáz előfordulása párhuzamosnak látszik az azonos mennyiségű béta-glukozidázéval. Általánosságban mindkét enzim *béta-glikozidáznak* nevezhető. A mesterségesen előállított glukuronid nitrilozidok (Laetrile) ugyanolyan módon veszik igénybe a béta-glukuronidáz rendszert, mint a természetes nitrilozidok a béta-glukozidázt a rosszindulatú elváltozásban. Az összehasonlító vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a természetes és szintetikus nitrilozidok egyformán aktívak saját enzimrendszereikkel szemben. Ez alkalommal rutinvizsgálatainkhoz mégis egy egyszerű természetes nitrilozidot választottunk.

A rodanáz-hiányos rosszindulatú elváltozásban ez a nitrilozid a béta-glukozidáz enzimnek köszönhetően szelektíven hidrolizálódik. Ennek megfelelően a rosszindulatú sejtekben a cianid-ion szelektíven igen magas koncentrációt ér el. Való igaz, hogy a szervezet sok más szövete is tartalmaz béta-glukozidázt és béta-glukuronidázt, ezek viszont ellensúlyozásképpen rodanázban is gazdagok. A rodanáz teljes egészében megvédi a normális testi szöveteket a béta-glukozidáz, vagy béta-glukuronidáz által felszabadított cianid-ionok hatásától. A rodanáz-kapacitás minden ilyen esetben arányban áll a hidrolizált cianid-ionok diffúziójával, így tény az, hogy a Laetrile (nitrilozid) tökéletesen ártalmatlan a normális, vagy nem-rosszindulatú szövetek számára, viszont rendkívül és szelektíven toxikus hatású a rosszindulatú sejtekre nézve, mivel utóbbiakban a nitrilozidok sokkal gyorsabban hidrolizálódnak, mint a rodanáz-rendszer aktivitása. Perry, Brown és munkatársai, valamint Maxwell és Bischoff vizsgálatai kísérleti állatok, háziállatok spontán daganatai és emberek esetében kimutatták, hogy a rosszindulatú sejtek szelektíven érzékenyek a szervezet sejtjeiben egyenletesen és egységesen eloszló cianid-ionokkal szemben. A Laetrile-lel (nitrilozid) végzett klinikai munka – hasonlóan a korai állatkísérletekhez – szintén a ráksejtek szelektív HCN-érzékenységére utal, amely jelenség kiválóan hasznosítható a rosszindulatú elváltozás szelektív elpusztítására.

A nitrilozidokból felszabaduló HCN-egyenérték, valamint a NaCN és HCN összehasonlítását Brown és munkatársai, valamint Perry szinte az abszurditás határáis fokozták, hogy kihangsúlyozzák a nem-toxikus vízdékony kiegészítő táplálkozási faktorok jelentőségét a magasabb rendű állatok és az ember megfelelő táplálkozásában, a daganatos elváltozások méretének legalább nyolcszoros csökkentésében, illetve a rosszindulatú elváltozások növekedésének legalább tízszeres megelőzésében, összehasonlítva az ugyanilyen daganatban szenvedő kontroll kísérleti állatokhoz képest. A kezelt daganatok áttétképzésre nem alkalmasak, a kísérleti állatok fogékonysága a rosszindulatú daganatokkal szemben sokkal ellenállóbbak, mint a kontrollok.

A rosszindulatú daganatok áttétképzésének megakadályozása és a kezelt állatok daganatokkal szembeni fogékonyságának lecsökkentése a *megelőző hatásokat* fejezi ki. Az összes többi ismert, nem-toxikus, vízdékony kiegészítő táplálkozási

faktorokhoz hasonlóan, a krónikus, vagy anyagcsere betegségek esetében a nitrilozidok tehát specifikus megelőző (profilaktikus) hatással is rendelkeznek.

Visszatérve a nitrilozidok szabad cianidokhoz, vagy azok sóihoz hasonlított cianid-egyenértékére, rá kell mutatnunk, hogy a legtöbb nitrilozidban gazdag élelmiszert célszerű nyers állapotban összetörni és rövid ideig saját levében állva hagyni, mert így megszabadul a szabad cianid-ionoktól, és még inkább képes kifejteni kísérleti állatokban már igazolt átvitt, vagy spontán daganatok elleni hatását. Ez a nem-toxikus, vízdékony járulékos táplálkozási faktor legalább annyira fontos a megfelelő táplálkozáshoz, mint az aszkorbinsav, a thiamin, a riboflavin és többi vitamin, amelyek általában alacsonyabb koncentrációban vannak jelen a növényekben, mint a nitrilozid.

A HATÁS AZONOSSÁGA

Meg kell jegyeznünk, hogy a cianid-ionok nem okoznak az összes állatfaj minden tumora esetében regressziót. Általában négy, vagy több faj esetében számíthatunk sokféle daganat visszafejlődésére. Az egyik csoportban átlagosan 70%-os élethossznövekedést eredményezett, a másikban 300%-osat. Minden új vívmány esetében könnyű kudarcot vallani. Számos kutató próbálta bebizonyítani, hogy a Laetrile-nek (nitrilozid) nincsen hatása a rákban szenvedő kísérleti állatokra. A leghosszabb ilyen vizsgálat is hat hétnél rövidebb ideig tartott, átvitt Jensen-szarkómát tanulmányozott. A megfigyelő ez idő alatt nem tudott „objektív eredményekről” beszámolni, majd kétségbe vonta az ilyen kutatások megbízhatóságát arra hivatkozva, hogy az állati szövetekben a nitrilozidok nem hidrolizálódnak szabad HCN-dá – tehát az állati szövetek nem tartalmaznak béta-glukozidázokat. Az alighanem becsületes emberi jellem ellenére megnyilvánuló hozzá nem értésnek köszönhető téves vélemények talán fokozatosan eltűnnek majd a kutatásból.

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Semmit nem írtunk a Laetrile (nitrilozid) igen kiterjedt és igen sikeres klinikai vizsgálatairól, amelyet hozzáértő szakemberek végeztek az egész világon. Ezek a kutatók kivétel nélkül bizonyos sikerről számoltak be még az előrehaladott, vagy terminális állapotú betegek esetében is. Az anyagot vizsgáló személyek közül egy olyan sem volt, aki nem tudott volna felhozni néhány pozitív eredményt. A kritizálók köréből senki sem használta, vagy tanulmányozta mélyebben a vegyületet. Később – a Laetrile kipróbálása után – ők is pozitív eredményekről, sőt teljes gyógyulásokról írnak, még a nagyon súlyos állapotú pácienseknél is, bár azt a „megelőző egyéb kemoterápia, besugárzás, vagy sebészi kezelés utóhatásaként” értékelik. Mivel csakis az ilyen módszerek alkalmazása után, előrehaladott állapotú pácienseknél alkalmaztak Laetrile-t (nitrilozid), az ilyen kritikai észrevételek elméletileg minden esetre ráhúzhatók. Mindössze egyetlen klinikus mutat rá arra, hogyha nem is közvetlenül a nitrilozid fejt ki a hatást, amely alkalmazása után megjelenik, mindenesetre nagymértékben javítja a „megelőző, sikertelennek látszó kezelések terápiás effektusát”. Felmerülhet a kérdés, hogyha a nitrilozidokat végre a korábban más módszerekkel még nem kezelt rákok terápiájára is alkalmazzák, akkor azt a kritikusok vajon nem fogják-e spontán javulásnak tartani ahelyett, hogy hinnének az ésszerű statisztikai következtetéseknek.

BIBLIOGRÁFIA

E részleges irodalomjegyzék Dr. Krebs egy korábban már közölt cikkének folytatása: „A nitrilozidok (B-17 vitamin) – természetük, előfordulásuk és anyagcserében való fontosságuk (daganatellenes B-17 vitamin)”. Az említett írásra való hivatkozás megtalálható cikkünk végén.

HIVATKOZÁSOK

- Baker, J.E., Rainey, D.P., Norris, D.M., and Strong, F.N., p-Hydroxybenzaldehyde and other Phenolics as Feeding Stimulants for the Smaller European Bark Beetle, *Forest Sci.*, 14(1):91-95, 1968.
- Blum, M.S., and Woodring, J.P., Secretion of Benzaldehyde and Hydrogen Cyanide by the *Millipede Pachydemus crassicutus* (Wood), *Science*, 158: 512-513, 1962.
- Briese, R.R., and Couch, J.F., Preservation of Cyanogenetic Plants for Chemical Analysis, *J.Agr.Research*, 57(2): 81-107, 1937.
- Brown, W.E., Wood, C.D., and Smith, A.N., Sodium Cyanide as a Cancer Chemotherapeutic Agent -- Laboratory and Clinical Studies, *Am.J.Obst. & Gynec.*, 80: 907-918, 1960.
- Browne, J.G., Progress Report on the Work Done on the Hydrocyanic Acid Content of California Grown Lima Beans, *Univ. Calif. Coll. of Agr., Agr. Exptl. Station*, Project No. 521, p. 770 et seq., June 17, 1932.
- Brioux, and Jones, E., The Production of Cyanogenetic Glycosides by Linseed: Measurement of HCN Production, *Ann. Agron.*, 8(4): 468-480, 1932.
- Chappel, C., Toxicity Studies on Amygdalin, McNaughton Foundation, Montreal, Canada, 1967, p.2.
- Charlton, J., The Selection of Burma Beans for Low Hydrocyanic Acid Content, *Memoirs Dept. Agr. India Chemical Series*, 9(1), 1926-1928.
- Dedolph, R.R., and Hamilton, R.A., The Bitterness Problem in Some Seedling Macadamias (Due to amygdalin -- ed.), *Hawaii Farm. Sci.*, 8(1): 7-8, 1959.
- Delga, J., Mizoula, J., Veverka, B., and Bon, R., Studies on the Treatment of Cyanide Intoxication by Hydroxycobalamin (Provitamin B-12), *Ann. Pharmaceut.*, 19(12): 740-752, 1961.
- Dillemann, G., Hydrocyanic Acid in Hybrids of the Pear with the Quince, *Bull. Museum Natl. Hist. Nat.*, 18: 465-467, 1946.
- Doak, B.W., Cyanoglucosides in White Clover, *New Zealand J.Agr.*, 51: 159-162, 1935.
- Domingues, J.B., Hydrocyanic Acid in Shoots of *Dendrocalamus giganteus* (Bamboo), *An.Fac.Farm.*, E. Odontal Univ., Sao Paulo, 13: 169-171, 1955-1956.
- Dunstan, W.R., Henry, T.A., and Auld, S.J.M., Cyanogenesis
IV. Occurrence of Phaseolunatin in Common Flax
V. Occurrence of Phaseolunatin in Cassava, *Proc.Roy.Soc.*, 1906, 78B, 145-158.
- Dunstan, W.R., and Henry, T.A., and Auld, S.J.M., Cyanogenesis in Plants
II. The Great Millet, *Sorghum vulgare*, *Phil.Trans.Roy.Soc.*, 199A: 399-410, 1902.
- Dunstan, W.R., Henry, T.A., and Auld, S.J.M., Cyanogenesis
VI. Phaseolunatin and the Associated Enzymes in Flax, Cassava, and the Lima Bean, *Proc.Roy.Soc.*, 79B: 315-322, 1907.
- Ekpechi, O.L., Dimitriadou, A., and Fraser, R., Goitrogenic Activity of Cassava (A

Staple Nigerian Food), *Nature*, 5041: 1137, June 11, 1966.

Festenstein, G.U., Substrates for Rumen Beta-Glucosidase, *Biochem. J.*, 70(1): 49-51, 1958.

Flux, D.S., Butler, G.W., Johnson, J.M., Glenday, A.C., and Petersen, G.B., Goitrogenic Effects of White Clover, *New Zealand J. of Sci. and Tech.*, 38(A): 88-102, 1956.

Flux, D.S., Butler, G.W., Rae, A.L., and Brougham, R.W., Relationship between Levels of Iodine and Cyanogenetic Glucoside in Pasture and the Performance of Sheep, *J. Agric. Soc.*, 55(2): 191-196, 1960.

Golse, J., New Method for the Determination of Hydrocyanic Acid and Benzaldehyde in Cherry Brandy, *J. Phar. Chim.*, 12:44-65, 1915.

Greshoff, M., The Distribution of Prussic Acid (HCN) in the Vegetable Kingdom, *Report Brit. Assn.*, 138-144, 1906.

Guignard, L., The Development of Cyanogenetic Glucosides During the Germination of Plants, *Compt. rend.*, 147: 1023-1038, 1908.

Guignard, L., The Presence of Cyanide-Yielding Compounds in the Elderberry, *Compt. rend.*, 141: 16-20, 1905.

Herissey, H., The Cyanogenetic Glycoside Prulsurasin Crystallized from the Leaves of the Cherry Laurel, *Compt. rend.*, 141: 959-961, 1905.

James, M.B., Fleming, J.W., and Bailey, L.F., Cyanide as a Growth-Inhibiting Substance in Extracts of Peach Leaves, *Proc. Amer. Soc. Hort. Sci.*, 69: 152-157, 1957.

Jones, M.B., Seasonal Trend of Cyanide in Peach Leaves and Flower Buds and Its Possible Relation to the Rest Period. *Proc. amer. Soc. Hort. Sci.*, 77: 117-120, 1961. [nee Jones?, rsc]

Liebig, J., and Wohler, F., The Composition of Bitter Almonds, *Annalen*, 22(1): 1-24, 1837.

Liebig, J., and Wohler, F., Formation of the Oil of Bitter Almonds, *Ann. Chim. Phys.*, 64: 185-209, 1837.

Luh, B.S., and Pinochet, M.F., Spectrophotometric Determination of Hydrogen Cyanide in Canned Apricots, Cherries and Prunes, *Food Research*, 24: 423-427, 1950.

Martin, J.H., Couch, J.F., and Briese, R.R., Hydrocyanic Acid Content of Different Parts of the Sorghum Plant, *Jour. Amer. Soc. Agron.*, 30(9): 725-734, 1938.

Michajlovski, M., Stukovsky, R., and Nemeth, S., Effects of Feed Composition on the Thiocyanate Content of Cow Milk, *Biologica (Broteslavia)*, 16: 459-468, 1961.

Monekosso, G.L., and Wilson, J., Plasma Thyocyanate and Vitamin B-12 in Nigerian Patients with Neurological Disease, *Lancet*, No. 7446: 1062-1064, 1966.

McIlroy, "The Plant Glycosides," Edward Arnold & Co., London, 1951, pp.21-22.

Oke, O.L., Chemical Studies of Some Nigerian Vegetables, *Exp. Agr.*, 1(2): 125-129, 1965.

Osborne, D., Solving the Riddle of Wetherhill Mesa, *Natl. Geo. Mag.*, 125(2): 155-194, 1964.

Perry, I.H., The Effect of Prolonged Cyanide Treatment on Body and Tumor Growth in Rats, *Am. J. Cancer*, 25: 592-[ff.], 1935.

Pobiondek-Eabini, R., The Hydrogen Cyanide Content of Millet, *Arch. Tiernarh.*, 2/3, 71-80, 1951.

Pjoan, M., Cyanide Poisoning from Choke Berry Seed, *Am. J. Med. Sci.*, 204: 350-553, 1942.

Rabati, J., Biochical Study of the Peach Tree, The Presence of Amygdonitrile

Glucoside, *Bull.Soc.Chim.Biol.*, 15: 385-395, 1933.
Schroder, J., and Damman, H., Studies of the Amount of Hydrocyanic Acid Obtained from Different Millets, *Chem.Ztg.*, 35: 1436-7 (*Chem.Abst.* 62 1327).
Stebbins, R.C., Lizards Killed by Millipede (Through HCN-benzaldehyde emission from latter, ed.), *Amer.Midland Nat.*, 32(3); 771-778, 1944.
Weiss, M., Hydrocyanic Acid in Apple Embryos, *Flora*, 149(3): 386-395, 1960.
Wokes, F., and Willimott, S.G., The Determination of Cyanide in Seeds, *J.Pharm. & Pharmacol.*, 3: 905-917, 1951.
Worth, F.J., A Note on the Hydrocyanic Acid Content in Burma Beans, *Memoirs Dept. Agri. India Chem.Series*, 7(1), 1928 (cf paper by Browne, J.G.).
(This monograph was reproduced by the kind permission of Dr. Krebs. Dr. Krebs passed away in November of natural causes.)

Hivatkozások:

- [The Unitarian or Trophoblastic Thesis of Cancer](http://www.navi.net/~rsc/unitari1.htm) The monograph by Drs. Krebs, and H.H.Beard, 1950, The Medical Record. (www.navi.net/~rsc/unitari1.htm)
- [The Nitrilosides \(Vitamin B-17\)](http://www.navi.net/~rsc/krebs3.htm) A summary of an address by Dr. Krebs before the International Medical Society for Blood and Tumor Disease. (www.navi.net/~rsc/krebs3.htm)
- [Suggested Mechanisms of Action of Vitamin B-17](http://www.navi.net/~rsc/gurchot.htm) A short paper on the varied metabolic pathways of nitrilosides by Dr. Charles Gurchot, Ph.D. (www.navi.net/~rsc/gurchot.htm)
- [Graphic on Action of Laetrile in Cancer](http://www.navi.net/~rsc/laetri3.gif) A graphic representation of the chemistry of nitrilosides in cancer. (www.navi.net/~rsc/laetri3.gif)
- [Sources for Laetrile and organic apricot seeds.](http://www.navi.net/~rsc/metaboli.htm) (<http://www.navi.net/~rsc/metaboli.htm>)
- [Another source for Laetrile \(amygdalin\)](http://www.bondtechcorp.com/pages/kemsa.htm) (<http://www.bondtechcorp.com/pages/kemsa.htm>)