

615.776.33-092.22

POKUSY O SNÍŽENÍ TOXICKÉ A ZVÝŠENÍ OCHRANNÉ ÚČINNOSTI CHEMICKÝCH RADIOPROTEKTIVNÍCH LÁTEK

Major MUDr. Pavel KUNA, CSc..

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav J. E. Purkyně, Hradec Králové

Hlavním problémem klinického použití chemických radioprotektiv je blízkost jejich optimálně účinných a toxických dávek. Přestože se nesnižuje snaha syntetizovat nové radioprotektivní látky (RPL), hledaly a hledají se způsoby, jak snížit nepříznivý toxický účinek známých RPL nebo jak zvýšit ochranné vlastnosti těchto látek.

Klasické, ale pořád nejúčinnější RPL rozdělujeme do dvou skupin:

a) **síru obsahující RPL:** cystein, cysteamin, cystamin (bicysteamin), cysteamin-S-fosfát (cystafos), aminoethylthiouronium (AET), které chrání převážně na molekulární úrovni živého objektu (2, 5);

b) **deriváty indolylalkylaminů:** serotonin = 5-hydroxytryptamin (5-HT) a mexamin = 5-metoxytryptamin (5-MT), zvyšující radiorezistenci vyvoláním hypoxie radiosenzitivních tkání (42).

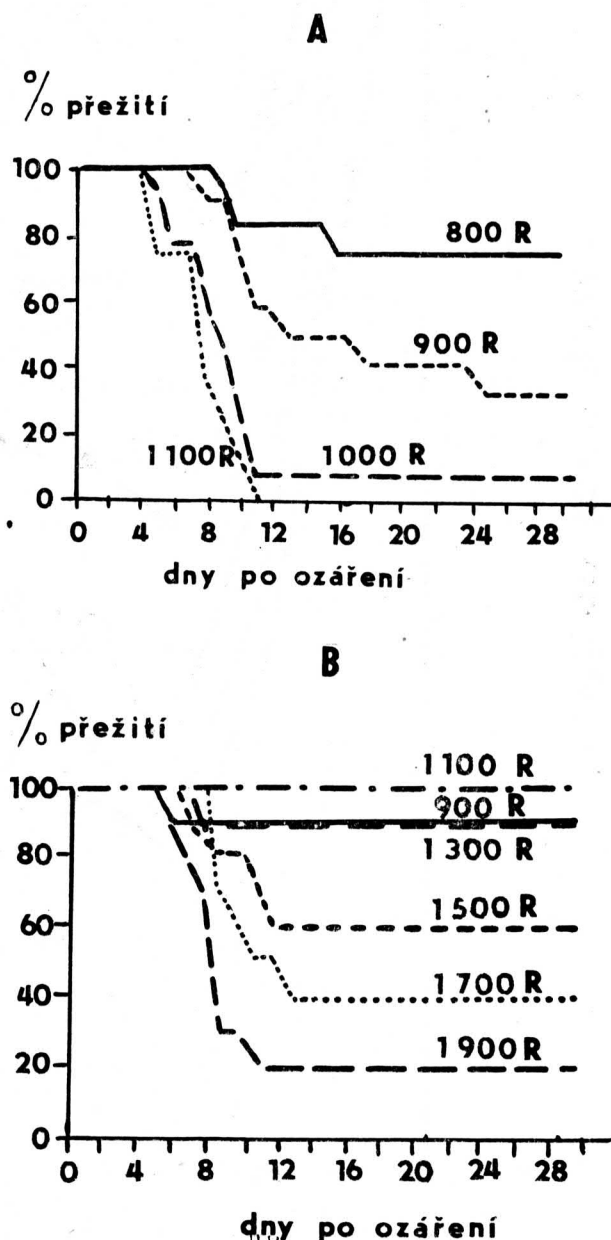
Můžeme k této skupině přiřadit i skupinu látek, snižující kyslíkové zásobení tkání cestou methemoglobinémie (30), reprezentované paraaminopropiofenonem (PAPP).

Toto rozdělení RPL, v podstatě na základě představ o mechanismu jejich účinku, uvádíme přes známou snahu nalézt jedno společné vysvětlení radioprotektivního účinku pro všechny chemické látky ať již „biochemickým šokem“ (2), nebo zvýšením hladiny endogenních SH-látek (10). Rozdělení je nutné i pro zdůvodnění snahy zvýšit radioprotektivní efekt kombinací dvou nebo několika RPL.

1. Kombinace různých RPL

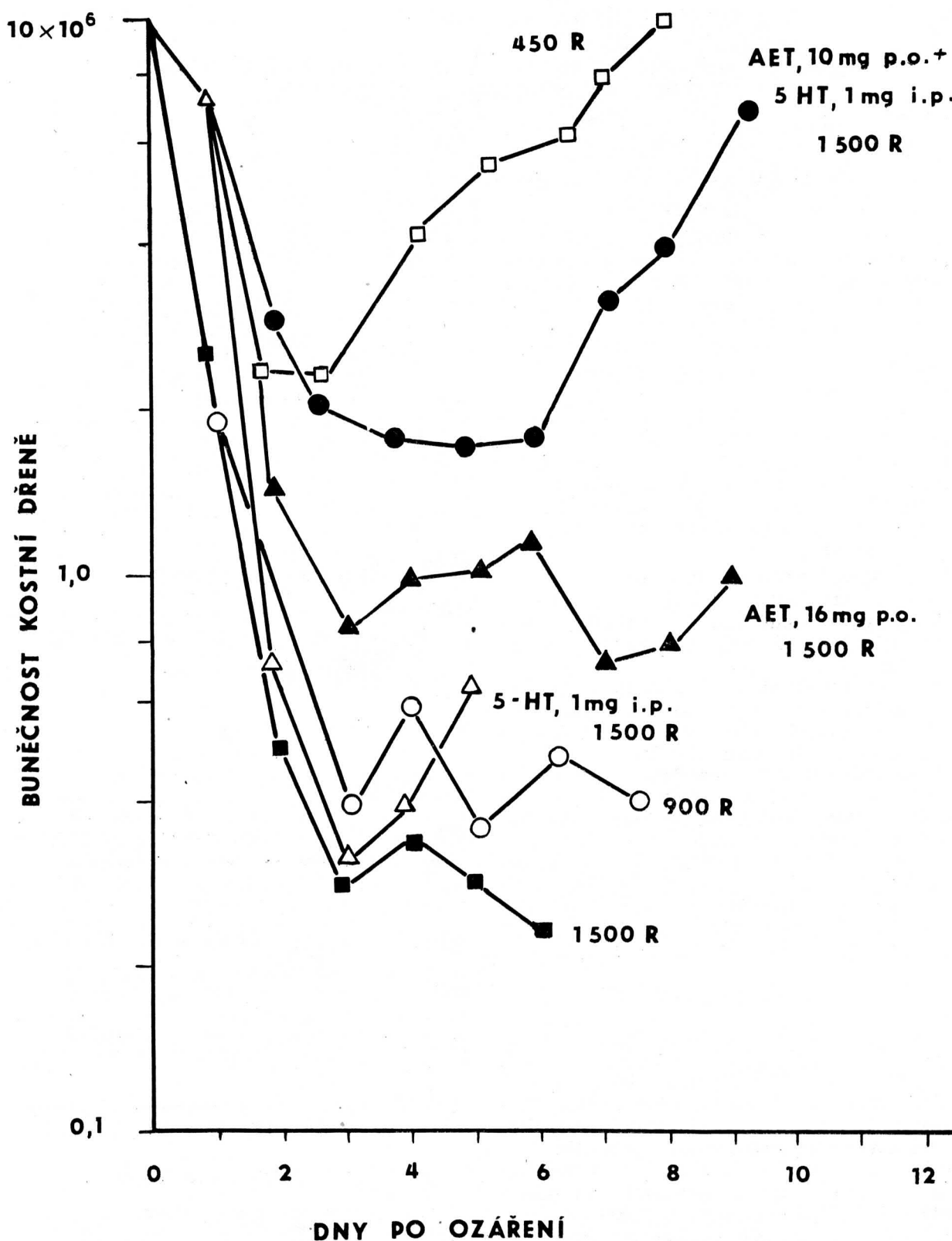
K prvním studiím, zaměřeným ke zvýšení radioprotektivní účinnosti kombinací RPL, patří práce Wanga a spolupracovníků (35–40) z Wood Veterans Administration Center, Milwaukee, Wisconsin. Nejúčinnější intraperitoneální kombinací 5-HT, AET a cysteaminu dosáhli ochrany u myši i krys před supraletálním ozářením s redukčním faktorem dávky (DRF*) 1,83. Výsledky pokusů u krys demonstruje obr. 1. Tak pěkné výsledky však byly provázeny zhruba 10% uhynutím zvířat v důsledku akutní chemické toxicity směsi RPL před ozařováním a nebo v jeho průběhu.

*) DRF = Dose Reduction Factor = redukční faktor dávky je číslo, které uvádí, kolikrát použitá RPL (ev. jejich kombinace) zvyšuje radiorezistenci sledovaného objektu. Vyjadřuje poměr LD_{50/30} chráněných jedinců k LD_{50/30} nechráněných jedinců.



Obr. 1. 30denní přežití kryších samic po různých expozičních rtg záření. A: kontrolní nechráněné krysy; B: krysy chráněné kombinací 5-HT, AET a cysteaminu. (WANG a HASEGAWA 1969)

Kombinací perorálního podání AET a i. p. injekce 5-HT dosáhli Maisin a Doherty (1963) též pozoruhodné zvýšení radioprotektivního účinku ve srovnání s ochranou poskytovanou jednotlivými složkami směsi (obr. 2). Maisin a Mattelin (1967) stanovili pro kombinaci cy-



Obr. 2. Ochrana kostní dřeně myši před účinky rtg ozáření kombinací AET a 5-HT (MAISIN a DOHERTY 1963)

steinu, AET, 5-HT a glutathionu DRF = 3 u myši rtg ozařovaných. Následným terapeutickým podáním izogenní kostní dřeně zvýšili DRF uvedeného „koktailu“ RPL dokonce na hodnotu 3,6! Kombinace RPL vedle ochranného účinku

na přežití pokusných zvířat do 30. dne po ozáření mají i velmi významný příznivý vliv na dlouhodobé přežití, stejně jako na výskyt pozdních postiradiačních změn, to je na frekvenci leukémií a karcinomů [24, 27].

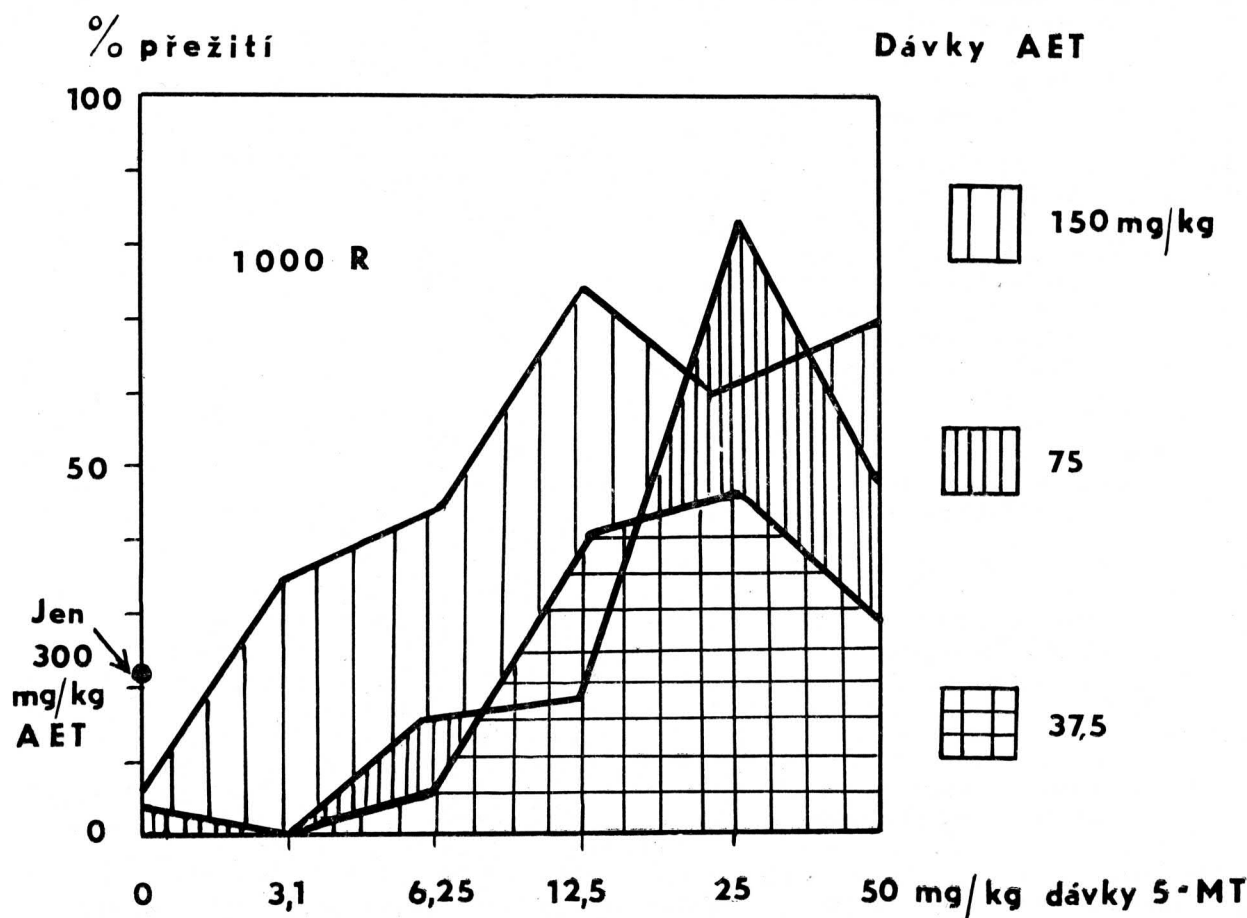
Sumaci radioprotektivního efektu kombinace 5-MT a cysteaminu u myši a krysy prokázali Krasnych a spol. [1962], Lebkova a Ševčenko [1963]. Podle buněčnosti kostní dřeně 4. dne po ozáření myši byl určen velmi příznivý ochranný účinek kombinace AET, cystafosu a 5-MT [22]. Kombinace AET, cystafosu a 5-MT si zachovala významnou radioprotektivní účinnost u myši ($DRF = 2$), i když dávka jednotlivých složek, vykazující samostatně ochranný vliv, byla několikrát snížena. U AET 6krát, cystafosu 2krát a u mexaminu 3krát. Navíc podání této kombinace nebylo spojeno s akutním toxickým hynutím myši [12]. Závažným je sdělení Langendorffa a spol. [1971], potvrzující radioprotektivní účinek kombinace cystaminu, 5-HT a PAPP u myši ozářených neutrony.

Zvýšení radioprotektivního účinku kombinací RPL bylo prokázáno i u vyšších savčích druhů. Ve vlastních pokusech jsme prokázali u králíků nejvyšší účinnost kombinace cystaminu, AET a 5-HT [17]. U psů samotné AET v dávce 100 mg/kg p. o. ani PAPP (3 mg/kg i. p.) neovlivní jejich přežití po celotělovém ozáření 500 R. Kombinace těchto látek ve stejných dávkách však poskytuje psům významnou ochranu [3]. Stejná kombinace AET a PAPP měla výrazný ochranný efekt i v případě akutní nemoci z ozáření u primátů [28].

Přes dosažené výsledky je nutné výše uvedené studie považovat z metodologického hlediska pouze za empirické. Použité „koktaily“ RPL jednoznačně dokázaly zvýšit radiorezistenci experimentálních zvířat, i když stupně ochrany bylo často dosaženo i za cenu nezanedbatelných projevů akutní toxicity aplikovaných kombinací.

Zásadním obratem ve studiu kombinací RPL jsou práce Dostála a spolupracovníků [6–9] a Sztanyika a Várterésze [1970], kteří analyzovali původně farmakologickou metodou izobol [31] kvantitativní vztahy mezi toxicitou a ochrannou účinností dvousložkové kombinace RPL. Sztanyik a Várterész tímto způsobem posoudili vztahy mezi AET a mexaminem se závěrem, že synergismus účinků těchto RPL má potencující charakter (obr. 3).

Pro analýzu těchto vztahů byl Menclem a Dostálem z našeho ústavu vypracován výpočetní program pro počítač Minsk 22. Pro i. p. podání u myši stanovili optimální kombinaci cystaminu a 5-MT v poměru 3 : 1, která má nejširší rozsah maximálně ochranných dávek a poskytuje v závislosti na celkové dávce plnou ochranu v rozmezí supraletálních expozičních 900–1100 R. V uvedené kombinaci cystaminu s 5-MT se jednostranně zmenšuje toxicita cystaminu a oboustranně se zvyšuje ochranná



Obr. 3. 30denní přežití myši celotělově rtg ozářených expozicí 100 R, chráněných kombinací AET a 5-MT v různých poměrech (SZTANYIK a VÁRTERÉSZ 1970)

účinnost [7]. V další studii stanovil Dostál (1969), že kombinací cystaminu s 5-HT se sice poněkud zvýšila jeho toxicita, ale výrazně se zvětšila jeho ochranná účinnost. Kombinací cystaminu s AET se u myší nepodařilo ovlivnit ani akutní toxicitu, ani jejich ochrannou účinnost před supraletálním ozáření.

Perorální aplikace kombinací cystaminu nebo AET s mexaminem u myší ukázaly, že AET je při p. o. podání účinnější než cystamin, a že radioprotektivní účinek AET lze zvýšit jeho kombinací s 5-MT pouze za cenu jeho větší toxicity [8].

Ve vymezené oblasti výzkumu RPL zůstává řada dalších možností exaktního postupu při studiu dvou i vícesložkových kombinací RPL. Vedle hledání dalších optimálních kombinací RPL při stejné a současné aplikaci je možné kombinovat různé RPL při odlišném způsobu jejich podání i v rozmanitých časových sledech, respektující jejich metabolismus i vliv zvolené aplikace na rychlost průniku preparátu do krevní cirkulace. Metoda izobol významně posunula seriózní posouzení bezpečnosti experimentální radioprotekce především v odlišení maximální přípustné ochranné a minimální letální dávky uvažované kombinace a jejich složek.

2. Farmakologické ovlivnění ochranných a toxických účinků RPL

RPL kromě svého, pro nás hlavního radioprotektivního účinku mají celou řadu dalších farmakologických vlastností [16, 19]. Nevíme však doposud, které z farmakologických účinků RPL jsou rozhodující v jejich toxickém vlivu na úroveň vysoce organizovaného a funkčně integrovaného savčího organismu. Jde dále o to, zdali za toxické působení zodpovědné farmakologické účinky RPL jsou spojeny s jejich radioprotektivními schopnostmi. V případě kladné odpovědi na tuto otázku by byla snaha o farmakologické snížení toxických účinků RPL marná nebo velmi problematická. Z toho vyplývá, že zdárný zásah, cílený ke snížení toxicity RPL, předpokládá:

a) znalost mechanismu ochranného účinku RPL,

b) vyčerpávající informace o metabolismu a farmakologických účincích RPL.

Oba předpoklady jsou v současné době splněny jen částečně. Přesto však již dílčí poznatky vedly některé pracovníky k pokusům o snížení toxicity a zvýšení ochranné účinnosti u savců.

2.1. Ovlivnění ochranných a toxických vlastností RPL obsahujících síru

Strelnikov a spol. (1969) vycházeli z předpokladu, že toxicita aminotiolů je ve značném stupni podmíněna jejich účinky vyvolávajícími křeče. Proto zkoumali vliv protikřečových látek barbiturátové a fenothiazinové řady

v dávkách nižších než hypnotických. Fenothiazinové deriváty chlorpromazin a perfenazin (etaperazin) neměly vliv na hynutí myší po toxických dávkách cystaminu (300 mg/kg i. p.). Naproti tomu podkožně nebo perorálně podaný barbital i fenobarbital 60 minut před cystaminem snížily jeho toxicitu u myší. Benzonal (50 mg/kg p. o.) podaný 30–60 minut před cystaminem i v i. p. injekci 20 minut po aplikaci cystaminu signifikantně snížil hynutí myší po cystaminu. Benzonal významně snížil i toxicitu cystaminu u krysa a koček. Použití centrálních analeptik vedlo naopak k zesílení křečového účinku cystaminu a ke zvýšení hynutí myší.

Tabulka 1 ukazuje, že barbital i fenobarbital zvyšují u myší jejich toleranci k vysokým dávkám cystaminu. Radioprotektivní účinek však nebyl barbituráty příznivě ovlivněn. Autoři soudí, že podání cystaminu v optimálních ochranných dávkách vyčerpává všechny možnosti jeho radioprotektivního účinku, a proto další snaha o zvýšení dávky cystaminu je neefektivní. Protože řada sedativních preparátů dokázala snížit toxicitu cystaminu bez ovlivnění jeho ochranného účinku, lze předpokládat, že mechanismy ochranného a toxického vlivu cystaminu jsou děje na sobě nezávislé.

Tabulka 1

Radioprotektivní účinky vysokých dávek cystaminu po premedikaci barbituráty. V každé skupině je uvedeno % přežití ze 40 myší celotělově ozářených 850 R. (STRELNIKOV, ŽEREBČENKO, TANK 1969)

Cystamin (mg/kg i. p. 30 min. před ozářením)	60 minut před cystaminem podkožně		
	Fyziologický roztok	Barbital (50 mg/kg)	Fenobarbital (50 mg/kg)
—	0	0	0
150	22	34	44
200	53*	42	42
250	42*	55	55
300	28*	30*	46

* Výskyt uhynutí myší v důsledku akutní toxicity cystaminu.

K podobnému závěru dochází i Strelkov (1967) a doporučuje považovat celkovou farmakologickou odpověď organismu na podání thiolových RPL za projev vedlejších účinků jejich rozhodujícího radioprotektivního efektu. Strelkov se v pokusech na myších snažil eliminovat centrální a periferní cholinomimetické účinky cysteaminu, cystaminu a AET podáním parasympatikolytik 5–10 minut před podkožní injekcí RPL. Za 10–15 minut po aplikaci RPL byly skupiny myší ozářeny letální expozicí gama záření 900 R. Bylo stanoveno, že použité centrální i periferní parasympatikolytika signifikantně neovlivnila ochranný účinek thiolových RPL, hodnocený podle procen-

ta přežití myši do 30. dne po ozáření. Strelkov soudí, že dříve i jím pozorované cholinomimetické vlastnosti RPL obsahujících síru nejsou rozhodující v mechanismu jejich ochranného účinku. Atropin ani v pokusech na králících významně neovlivnil radioprotektivní účinnost cystaminu nebo AET [17].

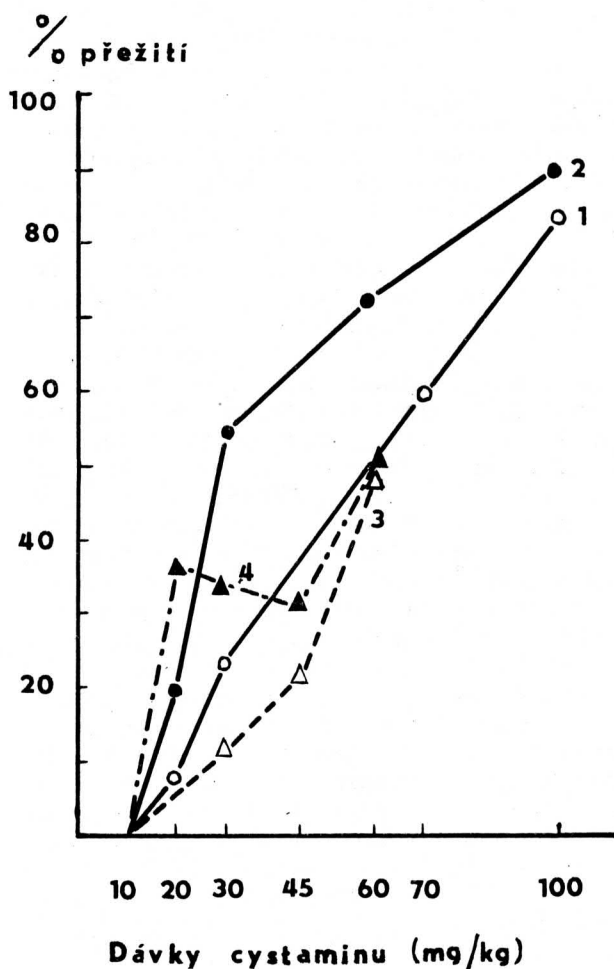
RPL obsahující síru uvolňují v savčím organismu nevelké množství endogenního histaminu. Přestože podání exogenního histaminu zvyšuje toxicitu cystaminu jen nevýznamně, dokáže antihistaminika významně snížit toxicitu cystaminu u myši i u krys opět bez vlivu na jeho radioprotektivní účinnost [43].

Vlastnosti receptorové kompetitivní inhibice mezi alifatickými diaminy, mezi něž patří i cystamin, byly východiskem pro použití jeho strukturního analogu — isoprinu (N, N'-diisopropylputrescinu). Podání isoprinu před cystaminem zvýšilo LD₅₀ cystaminu u myši o 25 % bez ovlivnění ochranného efektu téže dávky cystaminu, podané zvířatům srovnávané skupiny bez isoprinu. Srovnáváme-li však radioprotektivní účinnost optimální dávky samotného cystaminu (150 mg/kg i. p.) s účinkem zvýšené dávky cystaminu na 230 mg/kg i. p., injikované po premedikaci isoprinem, u myši ozářených 900 R, pak z myši chráněných pouze cystaminem přežilo jen 17 %, kdežto v druhém případě 50 %. Nutno poznamenat, že aplikace samotného cystaminu v dávce 230 mg/kg vyvolá uhynutí většiny myši před ozařováním nebo během něho [Krašílnikov 1974].

Výše uvedené výsledky v zásadě potvrzují názor, že **toxické účinky RPL obsahujících síru nesouvisí s jejich radioprotektivním působením**. Látky, které snižují jejich toxicitu, zmenšují riziko aplikace optimálních dávek těchto RPL. Podání některých preparátů, jak zatím zcela ojediněle ukázal Krašílnikov z leningradské Vojenské lékařské akademie, může současně snižovat toxicitu RPL a zvyšovat jejich ochranný efekt cestou zvýšené, savčím organismem pak tolerované dávky. Tímto průkazem je poopraven názor jiných autorů o neodůvodnitelnosti úsilí zvyšovat hladinu používaných thiolových RPL v organismu.

Jiný přístup k řešení praktické použitelnosti cystaminu volili další pracovníci Vojenské lékařské akademie v Leningradu Lukašin a Džarakjan [1973]. Prokázali, že současně i. p. podání heparinu (250 j./kg) zvyšovalo ochrannou účinnost relativně nízkých, netoxických dávek cystaminu u myši (obr. 4). Heparin mimo antihemokoagulační účinky výrazně blokuje enzymy dýchacího a energetického cyklu, což vede k reverzibilnímu útlumu buněčného metabolismu a ke snížení mitotické aktivity v radiosenzitivních tkáních.

Kulinskij [1971] předpokládá inaktivaci určitého množství podaného cystaminu jeho vazbou v katecholaminových depo a na adreno-receptorech. Předchozím nasycením těchto struktur vysokými dávkami exogenního nora-



Obr. 4. Vliv heparinu na ochranný účinek různých dávek cystaminu při celotělovém gama ozáření myši (750 R) a krys (700 R). 1: cystamin, myši; 2: cystamin a heparin, myši; 3: cystamin, krys; 4: cystamin a heparin, krys. Heparin byl podáván v dávce 250 j./kg. (LUKAŠIN a DŽARAKJAN 1973)

drenalinu nebo jejich bloádou pomocí kokainu zvýšil koncentraci nevázaného cystaminu v organismu spolu s výrazným zvýšením jeho radioprotektivní účinnosti. Komplexní bloáda katecholaminových depo, alfa- i beta-receptorů zvýšila vysoce signifikantně ochranný účinek cystaminu až na úroveň ochrany i před střevní smrtí supraletálně ozářených myši. Popsaná bloáda potencovala i ochrannou účinnost AET.

2.2. Ovlivnění ochranných a toxických vlastností RPL typu indolylalkylaminů

Přesto, že většina autorů spojuje ochranný účinek serotoninu a mexaminu s postvazokonstrikční tkáňovou hypoxií, jsou známy i výsledky pokusů, které hypoxickou teorii radioprotektivního účinku 5-HT a 5-MT zpochybňují, eventuálně doplňují o další tzv. buněčnou komponentu mechanismu jejich účinku [18]. Proto se i v případě indolylalkylaminů objevují sdělení o snaze farmakologicky snížit toxické a zvýšit jejich ochranné účinky.

Velmi často studovanou látkou je chlorpromazin, který je považován za farmakologického antagonistu indolylalkylaminů s vazodilatačním a mnohostranným centrálním účinkem. Pljuščev a spol. (1970) potvrdili u myši, že intraperitoneálně podaný chlorpromazin v dávce 10 mg/kg 30 minut před 5-MT snižuje jeho ochranný efekt, přičemž snížení radioprotektivního účinku 5-MT progreduje se zvyšováním dávky chlorpromazinu. Jejich výsledky podporují Anaškin a spol. (1974). Současné i. p. podání chlorpromazinu (5 a 15 mg/kg) s mexaminem (75 mg/kg) snižuje o 40–50 % radioprotektivní účinnost samotného 5-MT. Stejný vliv měl i periferní vazodilatátor papaverin, který se zvyšující se dávkou (10, 50, 100 mg/kg) snižoval ochranný efekt 5-MT (75 mg/kg). Po expozici 950 R postupně snižoval přežití do 30. dne ve sledovaných skupinách myši na 33, 20 a 2,5 % zvířat, když samotný 5-MT poskytl ochranu 58 % jedinců.

Podkožně podaný chlorpromazin, v malých dávkách od 1–10 mg/kg 30 minut před i. p. injekcí 5-MT, vysoce významně snižuje jeho toxicitu u myši i u krys. Premedikace chlorpromazinem normalizovala krevní zásobení mozku a svalstva bez vlivu na redukci krevního průtoku v radiosenzitivních tkáních a sníženou tenzi kyslíku ve slezině vyvolanou 5-MT. Zároveň do distribuce srdečního minutového objemu vysvětlují Čerepkov a Žerebčenko (1972) antitoxický vliv chlorpromazinu. Radioprotektivní efektivnost 5-MT nebyla předchozí aplikací chlorpromazinu (2 mg/kg) signifikantně ovlivněna. Pouze v dávce 1 mg/kg i. p. chlorpromazin nesnížil toxicitu i. p. podaného mexaminu u myši, ale dokázal zvýšit toxicitu perorálně aplikovaného 5-MT (Zija a spol. 1973).

Antitoxický účinek chlorpromazinu (6 mg/kg s. c.) prokázali Hasegawa a Wang (1971) v pokusu na myších při použití radioprotektivní kombinace 5-HT, AET a cysteaminu. Ochranná účinnost kombinace však též lehce poklesla.

Podobně jako aminothioly i indolylalkylaminy uvolňují v savčím organismu endogenní histamin. Žerebčenko a Zajceva (1970) prokázali, že exogenní histamin (9 mg/kg) zvyšuje 3,5krát toxicitu 5-MT u myši. Některá antihistaminika dokáží snížit toxicitu 5-MT u krys, ne však u myši, kde navíc snižují radioprotektivní účinek 5-MT. Na základě tohoto pozorování autoři soudí, že uvolnění endogenního histaminu má svůj význam v mechanismu ochranného účinku mexaminu.

Závěr

Aktuální potřeba mít k dispozici účinné a bezpečné radioprotektivní látky orientuje výzkum v této oblasti k hledání způsobů jak snížit toxicitu a zvýšit ochrannou účinnost nejefektivnějších chemických radioprotektiv. Dosažitelné dílčí informace hlavně z center vojenských lékařských laboratoří jak v SSSR, tak v USA potvrzují realnost tohoto snažení

cestou kombinací radioprotektivních látek s odlišným mechanismem účinku a farmakologickou eliminací nepříznivých vedlejších účinků radioprotektivních látek.

Literatura

1. Anaškin, O. D., Šaškov, V. S., Manajeva, I. A., Sabajev, V. V., Karsanova, S. K.: Vlijanije sosudoraszirajajuschich veščestv na radiozaščitnuju effektivnost meksamina. Radiobiologija, 14, 1974, s. 128–129.
2. Bacq, Z. M.: Chemical Protection Against Ionizing Radiation, Springfield, C. C. Thomas 1965, 328 s.
3. Blouin, L. T., Overman, R. R.: Protection of the Irradiated Dog by aminoethylisothiuronium (AET) and p. aminopropiophenone (PAPP). Radiat. Res., 16, 1962, s. 699–711.
4. Čerepkov, E. M., Žerebčenko, P. G.: K voprosu o vlijaniji aminazina na radiozaščitnyje i toksičeskije svojstva meksamina. Radiobiologija, 12, 1972, s. 389 až 395.
5. Dostál, M.: Současné názory na použití radioprotektivních látek. Čas. Lék. čes., 108, 1969, s. 397–403.
6. Dostál, M.: Akutní toxické a radioprotektivní účinky cystaminu kombinovaného s AET nebo se serotoninem. Sborn. věd. Prací Voj. lék. Úst., 43, 1969, s. 93–185.
7. Dostál, M., Mencl, J.: Radioprotective and Acute Toxic Effects of Cystamine, 5-Methoxytryptamine and Their Combinations in Mice. Sborn. věd. Prací Voj. lék. Úst., 55, 1970, s. 29–30.
8. Dostál, M., Mencl, J., Petýrek, P.: Srovnání radioprotektivní účinnosti cystaminu, AET, 5-metoxitryptaminu a jejich kombinací u myši. Sborn. věd. Prací Voj. lék. Úst., 54, 1971, s. 17–55.
9. Dostál, M., Petýrek, P., Mencl, J.: Radioprotective Effect of a Mixture of Cystamine and 5-Methoxytryptamine on Endogenous Spleen Colony-Forming Units in Gamma-Irradiated Mice. Sborn. věd. Prací Voj. lék. Úst., 55, 1970, s. 31–38.
10. Grajevskij, E. Ja.: Sulfgidrilnyje grupy i radiočuvstvitel'nost', Moskva, Atomizdat 1969, 144 s.
11. Hasegawa, A. T., Wang, R. I. H.: Attenuation of Increased Vascular Permeability and Toxicity of a Radioprotective Chemical Mixture by Chlorpromazine in Mice. Radiat. Res., 45, 1971, s. 364–372.
12. Jarmoněnko, S. P.: Protivolučevaja zaščita organizma, Moskva, Atomizdat 1969, 264 s.
13. Krasinikov, I. I.: Ispoľzovanie principa strukturoj analogij dľja poiska veščestv, snižajuschich toksičnost' cistamina. Radiobiologija, 14, 1974, s. 125 až 128.
14. Krasnych, I. G., Žerebčenko, P. G., Murašova, V. S., Suvorov, N. N., Sorokina, N. P.: O povyšeni radioprotektivnogo efekta pri kombinirovannom primeněni 5-metoksitriptamina i merkamina. Radiobiologija, 2, 1962, s. 298–303.
15. Kulinskij, V. I.: Biochimiko-farmakologičeskij analiz i potencirovanije radiozaščitnogo efekta aminotiolov pri kišečnoj forme ostro lučevoj bolezni. Radiobiologija, 11, 1971, s. 86–91.
16. Kuna, P.: Farmakologické účinky radioprotektivních látek cysteaminu, cystaminu a aminoethylisothiuronu. Čas. Lék. čes., 108, 1969, s. 404–412.
17. Kuna, P.: Contribution to the Chemical Radioprotection in Rabbits. Stud. Biophys., 30, 1972, s. 211 až 216.
18. Kuna, P.: Kardiovaskulární účinky cystaminu, AET, serotoninu a mexaminu u krys. Kand. disert. práce, Hradec Králové, VLVDÚ JEP, 1973, 131 s.
19. Kuna, P.: Přehled farmakologických účinků radioprotektivních látek cystaminu, AET, serotoninu a mexaminu. Inf. zprav. VLIS, 14, 1973, č. 3, s. 4–45.
20. Langendorff, H., Langendorff, M., Metzner, R., Mönig, H., Steinbach, K. H., Temme, W., Tumbergel, G.:

- Radiobiological Investigation with Fast Neutrons. II. The Radioprotective Action of Different Substances on Male Mice. *Atomkernenergie*, 18, 1971, s. 83 až 88.
21. Lebkova, N. P., Ševčenko, A. N.: Zaščita krovotvorných organov oblučenných myšej pri pomosti někotorych preparatov. *Radiobiologija*, 3, 1963, s. 265 až 269.
 22. Ljarskij, P. P., Ovakimov, V. G., Ajrapetjan, G. M.: Analiz radiozaščitnogo efekta někotorych protěktorov pri ich razdělnom i kombinirovannom primeněni. In: Vážnejšie itogi i perspektivy naučnych issledovanij po gigeně truda i proľpatologii, Moskva, 1970, s. 106—116.
 23. Lukašin, B. P., Džarakjan, T. K.: O potencirovaniji geparinom radiozaščitnogo dějstvija cistamina. *Radiobiologija*, 13, 1973, s. 230—234.
 24. Maisin, J. R.: Reduction of Long Term Radiation Lethality by Mixture of Chemical Protectors. *Atomkernenergie*, 14, 1969, s. 226—228.
 25. Maisin, J. R., Doherty D. G.: Comparative Chemical Protection to the Intestinal and Hematopoietic Systems of Whole-Body X-Irradiated Mice. *Radiat. Res.*, 19, 1963, s. 474—484.
 26. Maisin, J. R., Mattelin, G.: Reduction Radiation Lethality by Mixture of Chemical Protectors. *Nature*, 214, 1967, s. 207—208.
 27. Maisin, J. R., Mattelin, G., Lambiet-Collier, M.: Reduction of Short- and Long-Term Radiation Effects by Mixture of Chemical Protectors. In: Radiation Protection and Sensitization, Ed. H. L. Moroson and M. Quintiliani, London, Taylor & Francis 1970, s. 355 až 361.
 28. Newsome, J. R., Crouch, B. G., Newsome, F. E., Overman, R. R.: Practical Approaches to Chemical Protection in Primates. In: Proc. Int. Symp. on Bone Marrow Therapy and Chem. Protection in Irrad. Primate Rijswijk, 1962, 375 s.
 29. Pljuščev, A. K., Ovakimov, V. G., Ajrapetjan, G. M., Cypin, A. B., Makarov, V. P., Ivanov, V. N.: Farmakologičeskaja modifikacija radiozaščitnogo dějstvija někotorych protěktorov i gipoksičeskij efekt. In: Matěr. I. vsesoj. konf. Farmakologija protivolučevykh preparatov, Ed. P. G. Žerebčenko a spol., Moskva, Institut biofiziki MZd SSSR, 1970, s. 67—69.
 30. Plzak, V., Doull, J.: The effect of Various Radioprotective Agents on the Oxygen Consumption, Carbon Dioxide Production and Methemoglobin Levels in Normal Mice. *Univ. USAF Rad. Labor., Quart. Rep.*, 1959, č. 32, 68 s.
 31. Roth, Z., Jozífko, M., Malý, V., Trčka, V.: Statistické metody v experimentální medicíně, Praha, SZdN 1962, 590 s.
 32. Strelkov, R. B.: K voprosu o vlijanii nějrolitičeskich sredstv na aktivnost serusoděržaščich protirevolučevykh preparatov. *Radiobiologija*, 7, 1967, s. 939—940.
 33. Streľnikov, Ju. E., Žerebčenko, P. G., Tank, L. I.: Vlijanije někotorych farmakologičeskich veščestv na toksičnost i radiozaščitnoje dějstvije serusoděržaščich protěktorov. *Radiobiologija*, 9, 1969, s. 553—557.
 34. Sztanyik, B. L., Várterész, V.: Radioprotective Effect of a Mixture of AET and 5-Methoxytryptamine in X-Irradiated Mice. In: Radiation Protection and Sensitization, Ed. H. L. Moroson and M. Quintiliani, London, Taylor & Francis 1970, s. 363—367.
 35. Wang, R. I. H.: Chemical Protection Against Lethal X-Irradiation in Rats. *Radiat. Res.*, 19, 1963, s. 230.
 36. Wang, R. I. H., Hasegawa, A. T.: Radioprotective Effect of a Chemical Mixture in Rats. *Radiat. Res.*, 40, 1969, s. 310—316.
 37. Wang, R. I. H., Kereiakes, J. G.: Increased Radioprotection by Combinations of Radioprotective Compounds. *Radiat. Res.*, 11, 1959, s. 476.
 38. Wang, R. I. H., Kereiakes, J. G.: Increased Survival from Radiation by Mixtures of Radioprotective Compounds. *Acta Radiol.*, 58, 1962, s. 99—104.
 39. Wang, R. I. H., Kereiakes, J. G.: Protection from Radiation-Induced Lethality by Chemical Mixture and Partial-Body Shielding. *J. Nucl. Med.*, 3, 1962, s. 472—479.
 40. Wang, R. I. H., Kereiakes, J. G., Anderson, R. R., Krebs, A. T.: Synergistic Effect of Certain Radioactive Compounds. U. S. Army Med. Res. Labor., Report No. 497:15:XII, 1959.
 41. Zija, A. V., Pychtina, A. A., Gorelova, N. V.: Toksičnost i radiozaščitnyj efekt meksamina i někotorych jeho kombinacij. *Farmakol. toksikol.*, 36, 1973, s. 608 až 611.
 42. Žerebčenko, P. G.: Protivolučevyje svojstva indolilalkilaminov, Moskva, Atomizdat 1971, 199 s.
 43. Žerebčenko, P. G., Zajceva, T. G.: Roľ gistamina v toksičeskom i radiozaščitnom dějstviji 5-metoksi-triptamina i někotorych serusoděržaščich radioprotěktorov. In: Matěr. I. vsevoj. konf. Farmakologija protivolučevykh preparatov, Ed. P. G. Žerebčenko a spol., Moskva, Institut biofiziki MZd SSSR, 1970, s. 44—46.