

VOJENSKÉ ZDRAVOTNICKÉ LISTY

ROČNÍK XLVII

LISTOPAD 1978

ČÍSLO 6

616-001.28-085.776.83

MOŽNOSTI CHEMICKÉ RADIOPROTEKCE V PŘÍPADĚ NEUTRONOVÉHO OZÁŘENÍ ORGANISMU

Pplk. MUDr. Pavel KUNA, CSc.

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav J. E. Purkyně, Hradec Králové
(náčelník: plk. doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.)

1. Úvod

Na aktuálnost studia biologických účinků neutronového záření jako výrazného ničivého faktoru jaderných zbraní s velmi malou ráží (1–5 kt) upozornili již před 10 lety Mráz a Neruda [14] v souvislosti s miniaturizací jaderných zbraní v armádách NATO. Dosah účinků ionizujícího záření jaderných zbraní velmi malé ráže přesahuje dosah tlakové a světelné vlny s tím, že podíl neutronů na celkové dávce záření může dosáhnout až 80 %, někdy i více. Předpokládané vyzbrojení armády USA a jejích koaličních partnerů v rámci Severoatlantického paktu „čistými“ neutronovými bombami bezprostřední význam studia účinků neutronového ozáření na živé objekty a hledání cest k ochraně před ním dále potvrzuje a nově aktualizuje.

Nejen vojenské důvody, ale i současný rozvoj mírového využívání jaderné energie v národním hospodářství a v řadě vědních disciplín a zvláště blízká perspektiva tohoto rozvoje vedly ve dvou posledních desetiletích ke studiu biologických účinků neutronového ozáření na různém stupni organizace živé hmoty. Zveřejněné poznatky byly shrnuty v pěti sbornících Mezinárodní agentury pro atomovou energii IAEA (International Atomic Energy Agency) ve Vídni [2, 3, 9, 16, 18], dále v monografiích Glasstona [1962] a Sverdlova [1974]. Z iniciativy orgánů Civilní obrany zpracovali pracovníci Biofyzikálního ústavu fakulty všeobecného lékařství KU v Praze příručku o bio-

logických účincích neutronového ozáření v češtině v roce 1974 [5]. Pro vojenskou zdravotnickou obec budou v této oblasti informativní shrnující příspěvky Nerudy [15] a Dostála [6], připravené pro tento časopis.

Cílem předkládaného článku je poukázat na současné znalosti o ochranném účinku chemických radioprotektivních látek u savců ozářených neutrony. V biologických pokusech sledujících radioprotektivní účinek chemických látek byly převážně použity myši. Je to pochopitelné vzhledem k technické náročnosti těchto pokusů. Jako zdroje neutronového záření pro vyvolání experimentální akutní nemoci z neutronového ozáření slouží lineární a cyklické urychlovače, jaderné reaktory a zařízení s radioaktivními izotopy, které vyzařují ve značném procentu neutrony, např. californium.

Vysvětlení zkratk používaných v dalším textu:

RPL = radioprotektivní látka

LD X/t = LD znamená letální (smrtná) dávka v rad nebo v mg látky

X procento uhynulých zvířat z původního počtu zvířat ve skupině
t doba sledování, během které došlo k uhynutí zvířat ve dnech

např.: LD 50/30 = 170 rad
znamená, že 170 rad je střední smrtná dávka, která v průběhu 30 dnů po ozáření způsobí úhyn 50 % ozářených myši

DRF = Dosis Reduction Factor, redukční faktor dávky, ochranný faktor, relativní číslo pro vyčíslitelný sledovaný ukazatel, který obdržíme dělením hodnoty ukazatele, získané u chráněných zvířat hodnotou ukazatele získanou u nechráněných zvířat např.: LD 50/30 u nechráněných myší = 170 rad
LD 50/30 u chráněných myší = 255 rad
DRF pro sledovaný ukazatel LD 50/30 = 1,5
Je-li radioprotektivní látka účinná, je DRF větší než 1.

2. Ochrana před jednorázovým celotělovým neutronovým ozářením

Nejpodrobnější monografii o chemické ochraně savců před účinky neutronového ozáření zveřejnil Sverdlov [1974] z Leningradského institutu jaderné fyziky B. P. Konstantinova Akademie věd SSSR ve spolupráci s pracovníky Vojenské lékařské akademie S. M. Kirova v Leningradě. V jejich pokusech byla experimentální zvířata ozařována ve vertikálním 8metrovém biokanále reaktoru VVR-M s elipsoidním průměrem 40×60 cm. Biokanal je vybaven automatickou regulací teploty a zabezpečuje normální složení vzduchu. Podíl neutronů v celkové dávce představoval 80 až 92 %, střední energie neutronů činila 1,85 až 2,00 MeV (středně rychlé neutrony), dávkový příkon 6–15 rad za 1 minutu.

2.1 Hypoxické látky

Při gama nebo rtg ozáření přítomnost kyslíku ve tkáních prohlubuje postradiační poškození [11]. Je známo, že v biologickém účinku neutronů ztrácí význam kyslíkový efekt [25]. Proto chemická ochrana pomocí látek vyvolávajících tkáňovou hypoxii různým mechanismem je při neutronovém ozáření neúčinná. V Thomsonově monografii [30] se uvádějí výsledky Fridgerio o radioprotektivní účinnosti kyanidu **oxycetonitrilu** (HOCH_2CN) při ozáření myší rychlými neutrony. Po podání této látky v dávkách 3,75; 5,60 a 7,50 mg/kg 15 min. před ozářením však v pokusech Sverdlova nebyl zaznamenán žádný ochranný efekt [25].

Další hypoxické látky, **soli monothiokarbo nových kyselin**, aplikované 1 hod. před neutronovým ozářením krysám, byly též neúčinné. Krysy byly ozářeny rychlými neutrony dávkou 215 rad, což představuje střední smrtnou dávku, LD 50/30 [19].

Známější hypoxická látka **paraaminopropiofenon (PAPP)**, vyvolávající methemoglobinemii, podaná myším i. p. v dávce 1,0 mg na myš váhy 25–27 g 15 min. před neutronovým monoenergetickým ozářením 14,7 MeV s dávkovým příkonem 10 rad/min, dávkami 470, 505, 540 a 595 rad, poskytla myším nepatrnou

ochranu, charakterizovanou redukčním faktorem dávky (DRF) pro LD 50/30 v hodnotě $1,089 \pm 0,022$ [13].

2.2 Indolylalkylamin

Mechanismus radioprotektivního účinku indolylalkylaminů je vysvětlován převážně postvazokonstriktorskou hypoxií radiosenzitivních tkání savců [32], přestože byla některými autory prokázána i tzv. buněčná komponenta jejich radioprotektivního účinku [12]. I u těchto RPL je zdůvodněné předpokládat podstatné snížení jejich ochranného účinku před neutronovým ozářením z těchto důvodů jako u předchozí skupiny látek. Potvrzují to následující výsledky.

Mexamin (5-metoxytryptamin), podaný myším v dávce 50 mg baze/kg i. p. 15–20 min. před zahájením neutronového ozáření, byl zcela neefektivní v pokusech Sverdlova a spol. [25, 29]. Podobně **serotonin** (5-hydroxytryptamin) v dávce 1,0 mg na myš, injikovaný i. p. 10–15 min. před neutronovým ozářením 14,7 MeV, 10 rad/min, byl prakticky neúčinný, když poskytl pro ukazatele LD 50/30 DRF jen $1,056 \pm 0,018$ [13].

Dalším důvodem selhání ochranného účinku indolylalkylaminů, vedle nepodstatného významu kyslíku v neutronovém radiačním poškození, je nevelká ochrana poskytovaná těmito RPL střevnímu traktu i při gama ozáření s nízkou expoziční rychlostí. Ve Sverdlových pokusech je dávkový příkon neutronového ozáření též relativně nízký (11–13 rad/min.), takže dávek 150 až 300 rad dosahuje po desítkách minut. Navíc ozáření myší rychlými neutrony v dávkách okolo LD 50/30 a vyšších výrazně více poškozuje GIT při srovnání s ekvivalentními dávkami gama záření a většina myší hyne do 6. dne po expozici v důsledku rozvoje těžkého GI syndromu [25].

2.3 RPL obsahující síru

2.3.1 Cysteín

Po chemické stránce nejjednodušší síru obsahující RPL cysteín chrání myši před celotělovým ozářením rychlými neutrony jen nepatrně. Pro LD 50/30 je DRF = 1,1 [25]. Příznivý účinek cysteinu při ozáření myší štěpnými neutrony popsal i Romancev [1963]. Stupeň poškození GIT krys po ozáření štěpnými neutrony dávkami 150–310 rad sledoval Sullivan [1964] podle úrovně exkrece ^{131}I — polyvinylpyrrolidonu z krve do střevního lumina. Profylaktické podání cysteinu významně snížilo průnik značené látky do střeva, ale hynutí krys zůstalo nezměněno.

2.3.2 Cysteamin

Straub a spol. [1966] testovali radioprotektivní účinnost cysteaminu podle postradiačního poškození oka králíka lokálně ozářeného neutrony s energií 15 MeV dávkou 930 rad. V průběhu 210 dnů po expozici hodnotili roz-

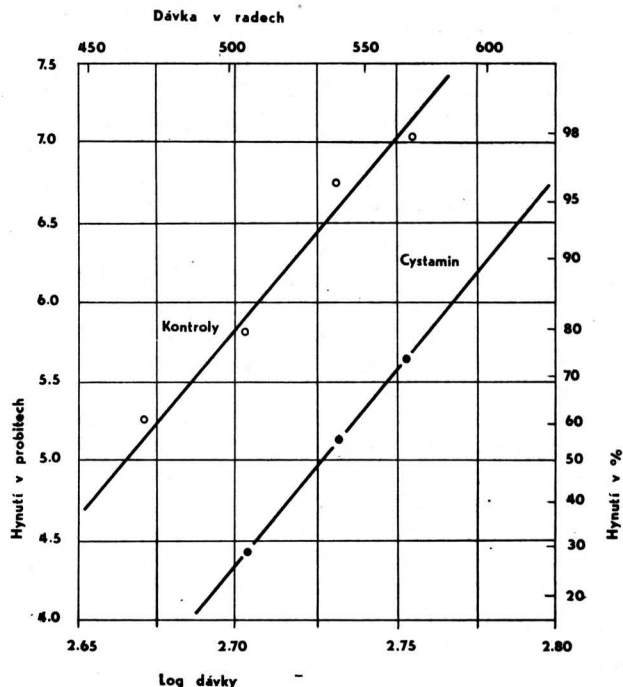
sah zánětu spojivky, rohovky a rozvoj blefaritidy a katarakty. U chráněných králíků se sledované změny objevily později a v podstatně mírnějším stupni než u nechráněných.

Největší pozornost při studiu chemické ochrany před neutronovým ozářením byla podle doposud zveřejněných prací věnována dalším RPL obsahujícím síru, a to cystaminu, cystafosu, AET a nedávno syntetizovanému proktetivu gamafosu.

2.3.3 Cystamin

V roce 1969 publikovali Sverdlov a spol. (29) srovnávací studii o radioprotektivní účinnosti cystaminu, cystafosu, AET a mexaminu u myši ozářených neutrony. Největší účinnost měl cystafos. Cystamin (bicysteamin), i. p. podaný v dávce 150 mg baze/kg 20 min. před neutronovým ozářením v dávkách 150, 200, 250 a 300 rad, poskytl ochranu charakterizovanou DRF = 1,18 pro ukazatel LD 50/30. Nejvyšší účinnost prokázaly cystamin, AET i cystafos před dávkami LD 50/30 až LD 80/30, tj. 170–210 rad. Při dávce 200 rad zabránil cystamin smrti u 50,4 % myši, u kontrol přežilo 19,0 % ozářených myši, účinnost ochrany cystaminu se rovnala 31,4 % [účinnost ochrany v % je vyjadřována rozdílem v přežití mezi chráněnou a nechráněnou skupinou; přežití ve skupinách je vyjádřeno v % původního počtu ozářených myši: 50,4 % – 19,0 % = 31,4 %], viz tabulku č. 1.

s hodnotou DRF, stanovenou Sverdlovem. Závislost hynutí chráněných a nechráněných myši na dávce neutronového ozáření znázorňuje obr. 1.



Obr. 1. Hynutí nechráněných a cystaminem chráněných myši v závislosti na dávce celotělového neutronového ozáření (LANGENDORF a spol. 1971)

Tab. 1

Účinnost RPL i. p. podaných 15–20 min před n, gama ozářením (neutrony 92%, 1,8–2,0 MeV, 6–14 rad/min) u myši. Pro přehlednost uvedeny jen průměrné hodnoty (SVERDLOV 1974)

Použité RPL	Dávka ozáření (rad)	Počet myši	Přežití (%)	P	Ochrana (%)	Průměrná doba přežití uhynulých myši (dny)
Kontroly	150	60	84,0	—	—	26,3
	200	209	19,0	—	—	6,9
	250	208	7,6	—	—	6,1
	300	133	0	—	—	4,9
Cystamin (150 mg baze/kg)	150	32	75,0	>0,05	0	15,2
	200	109	50,4	<0,001	31,4	14,7
	250	111	23,6	<0,002	16,0	11,4
	300	115	3,5	>0,05	3,5	5,8
Cystafos (350 mg/kg)	150	25	80,0	>0,05	0	24,2
	200	120	64,3	<0,001	45,3	9,5
	250	145	30,7	<0,01	23,1	6,1
	300	105	4,2	>0,05	0,4	6,6
AET (150 mg/kg)	150	16	75,0	>0,05	0	13,7
	200	50	58,0	<0,001	39,0	7,8
	250	32	37,7	<0,002	30,1	13,7
	300	72	13,9	<0,002	13,9	6,6

V pokusech Langendorffa a spol. (13) aplikovali cystamin i. p. v dávce 6,0 mg na myš 5 až 10 minut před neutronovým ozářením 14,7 MeV, 10 rad/min. Za těchto podmínek stanovili DRF cystaminu podle ukazatele LD 50/30 na $1,150 \pm 0,013$, prakticky shodný

Ochranné účinky cystaminu charakterizuje Sverdlov (25) tím, že v dávce 150 mg baze/kg zvyšuje přežití myši ozářených neutronovou dávkou LD 80/30 (200 rad) o 30 %. Při zvýšení nebo snížení dávky neutronů účinnost ochrany cystaminu se snižuje (obr. 4). Při dávce LD

15/30 (150 rad) cystamin nechrání, po minimální absolutně smrtelné dávce 250 rad činí ochranná účinnost 16 %. Po ozáření dávkou LD 100/30 je účinnost ochrany cystaminem menší než 10 %, po supraletálním ozáření 300 rad cystamin neposkytuje myším žádnou ochranu. Ochrana, hodnocená redukčním faktorem dávky, se pohybuje od 1,10 do 1,20. Cystamin prodlužuje střední délku přežití uhynulých zvířat při srovnání s nechráněnými přibližně dvakrát.

2.3.4 Cystafos

Cystafos, po chemické stránce cysteamin-S-fosfát (americkými autory označovaný jako WR 638 nebo MEAP), byl v pokusech Sverdlova a spol. (1969) nejúčinnější ochrannou látkou před neutronovým ozářením. Byl podáván myším i. p. v dávce 350 mg/kg v intervalu 20 min., před neutronovým ozářením. DRF pro LD 50/30 dosáhl hodnoty 1,34. Souhrn výsledků je uveden v tabulce 1.

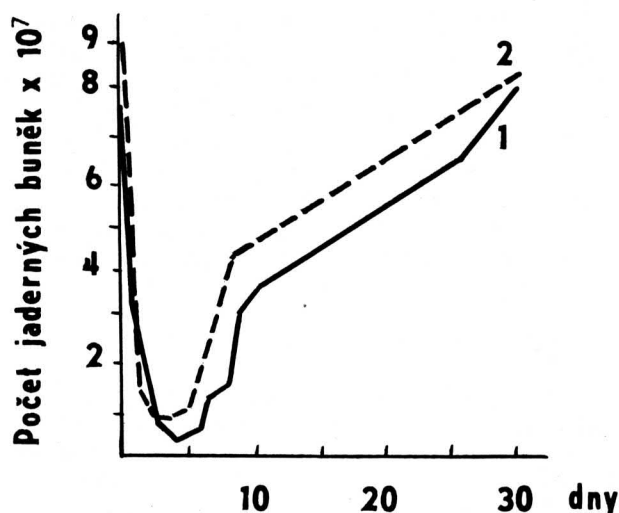
Vedle hynutí vyšetřili Sverdlov a spol. (25) vliv cystafosu, podaného ve stejné dávce, na postradiační poškození GIT myši, ozářených neutronovou supraletální dávkou 290 rad, která smrtí myši ve 100 % do 5. dne po ozáření. V průběhu 4 dnů sledovali buněčnost v kryptách tenkého střeva a mitotický index. Výsledky jsou shrnuty v tab. 2 a ukazují, že přestože není cystafos s to signifikantně zmírnit stupeň poškození, je u chráněných myši rychlejší a mohutnější reparační vlna, zvlášť výrazně charakterizovaná nárůstem mitotického indexu.

Tab. 2

Vliv cystafosu (350 mg/kg) na počet buněk a mitotický index v kryptách střeva po ozáření myši neutrony o průměrné energii 1,6 MeV dávkou 290 rad. Uvedeny jen průměrné hodnoty (SVERDLOV 1974)

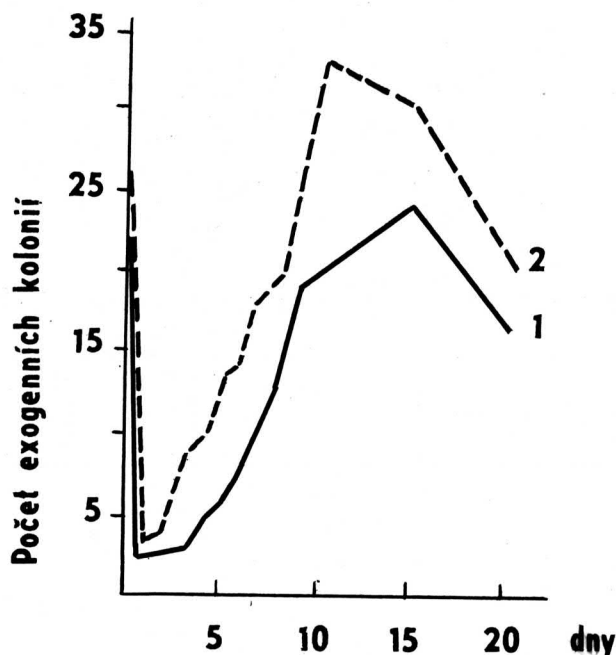
Časové intervaly po ozáření	Průměrný počet buněk v kryptě		Mitotický index %	
	kontrolní	chráněné	kontrolní	chráněné
Kontrolní neozařené	59,04	59,04	43,51	43,51
5 hod.	54,01	61,28	0	0
1 den	29,82	33,89	6,51	10,41
2 dny	32,80	32,98	4,26	27,03
3 dny	46,09	49,96	21,73	37,60
4 dny	55,30	65,89	47,71	112,82

V dalších pokusech hodnotili Sverdlov a spol. (25) vliv cystafosu (350 mg/kg) na postradiační změny krvetvorby u myši ozářených neutronovou dávkou 140 rad. V kostní dřeni myši určovali počet jaderných buněk a počet kmenových buněk krvetvorby transplantační metodou pomocí exogenních slezinných kolonií. Výsledky jsou znázorněny na obr. 2 a 3.



Obr. 2. Vliv cystafosu na množství jaderných buněk kostní dřene femuru myši v průběhu 50 dnů po celotělovém ozáření neutrony dávkou 140 rad.

1 = jen ozáření, 2 = ozáření po podání cystafosu (SVERDLOV 1974)

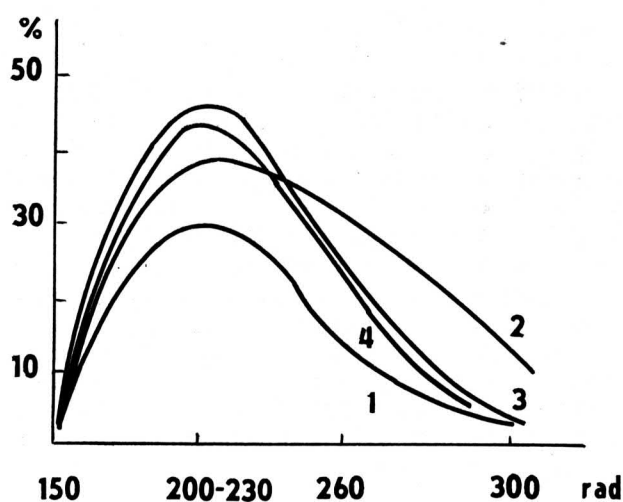


Obr. 3. Počet koloniformních buněk kostní dřene femuru nechráněných a cystafosem chráněných myši před dávkou 140 rad neutronového ozáření v průběhu 20 dnů po expozici.

1 = jen ozáření, 2 = ozáření po podání cystafosu (SVERDLOV 1974)

Autoři prokázali, že cystafos prokazatelně chrání kostní dřeň i kmenové buňky krvetvorby myši před účinky neutronového celotělového ozáření.

Ochranná účinnost cystafosu, vyjádřena v %, dosahuje hodnoty až 45,3 % po neutronovém ozáření dávkou LD 80/30 (200 rad). Podobně jako u cystaminu se snižuje jeho ochranná efektivita při zvýšení nebo snížení neutronové dávky (obr. 4).



Obr. 4. Závislost ochranné účinnosti radioprotektivních látek na dávce neutronového ozáření
Na abscise dávka záření, na ordinátě účinnost ochrany v % podle přežití myši do 30. dne po ozáření
1 = cystamin, 2 = AET, 3 = cystafos, 4 = gamafos (SVERDLOV 1974)

2.3.5 A E T

Aminoethylisothiuronium (AET), prověřovaný v ochranné účinnosti před neutronovým ozářením Sverdlovem a spol. [25, 29], byl podáván i. p. myším v dávce 150 mg/kg 20 min. před zahájením ozařování. DRF pro LD 50/30 byl stanoven na 1,29. Maximální ochrana před uhynutím myši ve výši 39 % byla zaznamenána pro neutronovou dávku LD 80/30 (200 rad). Se zvyšováním dávky neutronového ozáření ochranná účinnost AET neklesá tak rychle jako v případě cystaminu nebo cystafosu (tab. 1, obr. 4). Po ozáření celotělovou dávkou představuje ochranná účinnost 30 %, po supraleťalním ozáření 300 rad ještě 14 %. AET též prodlužuje střední dobu přežití uhynulých zvířat až dvakrát.

Japonští autoři Antoku a Sawada [1970]

smíšeným gama a neutronovým ozářením (neutronová složka celkové dávky byla 43 nebo 65 %) v dávkách od 19 do 871 rad, dávkový příkon 0,49–5,30 rad/sec, prokázali maďarští autoři Sántha a spol. [1972] metodou sledování zachytu radioželeza. Počty periferních granulocytů, lymfocytů a retikulocytů byly indikátory nedostatečně citlivé pro hodnocení různých dávek neutronového ozáření a účinku radioprotekce.

2.3.6 G a m a f o s (WR 2721)

Gamafos, též označovaný jako WR 2721 podle Walter Reed Army Institute of Research v USA*), je S-2-(3-aminopropylamino)-etyl-thiofosforečná kyselina s chemickým vzorcem $H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-SPO_3H_2$. Látka byla první syntetizována v USA v roce 1969 Piperem a spol. [17], kteří popsali její vysoký radioprotektivní účinek. Podle Sverdlova a spol. [1974a], kteří ověřovali toxické a ochranné účinky preparátu na myších, je střední smrtná dávka gamafosu rovna 600 mg/kg pro i. p. podání u neozařených myši. Při použití dávky 300 mg/kg i. p. 15 min. před zahájením rtg ozáření (135 R/min.) v rozsahu expozic od 400 do 1400 R v intervalech po 100 R byl DRF pro ukazatel LD 50/30 roven hodnotě 1,58.

Sverdlov a spol. [25, 26] vyzkoušeli dávku 300 mg gamafosu/kg i. p. jako radioprotektivum před neutronovým ozářením myši, jehož charakteristika je uvedena v kap. 2 tohoto článku. Výsledky jsou shrnuty v tab. 3. DRF, vypočítaný podílem hodnot LD 50/30 u chráněných a nechráněných myši, byl 1,33, což svědčí o snížené ochranné účinnosti gamafosu před neutronovým zářením ve srovnání s ochranou při rtg ozáření. Přesto gamafos chrání ještě 18 % myši ozářených absolutní letální dávkou neutronového ozáření. Ve studii Sigdestata a spol. [22] byl pro přežití myši stanoven ochranný faktor DRF = 1,6 pro dávku 500 mg gama-

Tab. 3

Radioprotektivní účinek gamafosu (WR 2721), 300 mg/kg i. p., při ozáření myši neutrony se střední energií 1,8 MeV. Uvedeny jen průměrné hodnoty (SVERDLOV 1974)

	Dávka ozáření (rad)	Počet myši	Přežití (%)	P	Ochrana (%)	Průměrná doba přežití uhynulých myši (dny)
Kontroly	170	230	49,1	—	—	6,5
	200	330	14,4	—	—	5,9
	270	140	2,8	—	—	4,3
Gamafos	170	248	75,0	<0,001	25,9	7,4
	200	365	56,7	<0,001	42,2	6,6
	270	145	20,8	<0,001	18,0	4,8

ozařovali myši samce neutrony o energii 14 MeV dávkou 200 rad. AET zmírnil pokles váhy sleziny a zvýšil procento inkorporovaného radioželeza do sleziny ve srovnání s nechráněnými kontrolami. Příznivý vliv AET (300 mg soli/kg i. p.) na krvetvorbu myši ozářených

fosu/kg v případě ozáření myši štěpnými neutrony. Pro poškození tenkého střeva měl DRF hodnotu 1,3–1,5.

*) Armádní výzkumný ústav Waltera Reeda ve Washingtonu

Po srovnání síru obsahujících RPL v účinnosti jejich ochrany před neutronovým ozářením myší je nutné za nejperspektivnější látku považovat gamafos s ochranným faktorem 1,33 pro středně letální dávky neutronů, se zachovalou ochrannou účinností při absolutně smrtelných dávkách neutronového záření a s relativně malou toxicitou pro testované savce. Cystafos má sice obdobnou hodnotu $DRF = 1,34$, ale nechrání před vyššími dávkami neutronového ozáření. AET s $DRF = 1,29$ pro neutronovou LD 50/30 zabezpečuje sice přežití 14 % ozářených absolutně smrtelnou dávkou neutronů, ale jeho účinná dávka je již velmi blízká dávce toxické.

2.4 Antihistaminika

V Institutu radiobiologického výzkumu ozbrojených sil USA v Bethesda (Armed Forces Radiobiology Research Institute) používají ke smíšenému gama-neutronovému ozáření primátů reaktor ATRI-TRIGA. Krátkodobé, asi 50 msec trvající pulsní ozáření opic druhu *Macaca mulatta*, váhy 3–5 kg, dávkou 4000 ± 400 rad, vede k šoku s hlubokým poklesem krevního tlaku a časně smrti. Profylaktické podání antihistaminika chlorpheniraminu, obsahujícího histaminové receptory v dávce 10 mg 60 min. před ozářením nebo v dávce 40 mg (asi 11,5 mg/kg) v průběhu 24 hod. před ozářením, výrazně zmírnilo časně postradiační změny, což autoři Doyle a spol. [1974] považují za další průkaz o uvolňování histaminu v akutním postradiačním syndromu.

2.5 Kombinace RPL

Podobně jako ve snaze zvýšit radiorezistenci savčího organismu před účinky gama či rtg ozáření kombinací chemických RPL volíme látky s různým mechanismem účinku, tak sdělení o ochraně před neutronovým ozářením uvádí kombinace síru obsahujících RPL a indolylalkylaminů.

Vzhledem k tomu, že indolylalkylaminy prakticky vůbec nechrání před neutronovým ozářením, byla naděje na úspěch výše uvedených kombinací velmi malá.

Čudinovskaja a Kitajeva [1967] neprokázaly ochranný účinek kombinace AET a mexaminu na výskyt chromosomálních aberací v pohlavních buňkách myší ozářených štěpnými neutrony dávkou 100 rad.

Sántha a spol. [1972] při srovnání ochranné účinnosti samotného AET (300 mg soli/kg) s kombinací AET (150 mg/kg) a mexaminu (12,5 mg/kg) pozorovali zvýšení ochranného účinku kombinace v případě smíšeného gama a neutronového ozáření, kde neutronová komponenta představovala jen 43 % celkové dávky, a naopak snížení ochranného účinku kombinace na krvetvorbu myší, ozářených gama-neutronovou expozicí s 65% podílem neutronů. Při ochraně před ozářením pocházejícím z ato-

mového reaktoru autoři výslovně nedoporučují kombinovat AET s mexaminem.

Určitý ochranný efekt kombinace cysteaminu (114 mg/kg), AET (56 mg/kg) a serotoninu (32 mg/kg), podané i. p. 10 minut před zahájením ozáření myší štěpnými neutrony v dávkách 340, 391, 408 a 425 rad, popisují Vogel a spol. [1969]. DRF této kombinace pro LD 50/30 byl stanoven na 1,1.

Přidání mexaminu v dávce 50 mg baze/kg nebo etironu [etylthiomocovinyetylfosfátu] v dávce 25 mg baze/kg k účinné dávce cystafosu (350 mg/kg) nezvýšilo radioprotektivní efekt samotného cystafosu u myší ozářených celotělově neutrony v experimentech Sverdlova a spol. [25, 28].

2.6 Kombinace RPL se stíněním nebo náhradou kostní dřevě

Při analýze ochranného účinku gamafosu (WR 2721) před neutronovým ozářením myší pokusili se Sverdlov a spol. [1974] zvýšit ochrannou účinnost preparátu vytvořením příznivějších podmínek k následné repopulaci krvetvorné tkáně než samotnou chemickou radioprotekcí. Učinili tak dvojím způsobem:

- a) stíněním zadní končetiny myší pomocí parafrinového bloku o tloušťce 4–4,5 cm v průběhu neutronového ozáření;
- b) postradiační transplantací allogenní kostní dřevě v množství $1 \cdot 10^6$ jaderných buněk.

Obojí postup velmi příznivě zvýšil účinnost ochranné dávky gamafosu jak při letálním, tak při subletálním neutronovém ozáření myší (tab. 4).

3. Ochrana před opakovaným celotělovým neutronovým ozářením

Pionýrskou prací v chemické radioprotekci před opakovaným neutronovým ozářením je sdělení Kavukčjana a Sverdlova z roku 1975 [10]. Myši byly ozářovány v biokanále VVR-M. Podíl neutronů na celkové dávce byl větší než 80 %, střední energie neutronů 1,85 MeV, dávkový příkon 11–13 rad/min. Zvířata obdržela dávku 300 rad jednorázově nebo třikrát po 100 rad s intervaly mezi expozicemi buď 2, nebo 4 dny. 10–15 minut před každým ozářením podali myším i. p. buď cystafos (bezvodý), nebo mexamin (25 mg baze/kg). Účinek ochrany hodnotili přežíváním myší do 30. dne od posledního ozáření, stanovením střední doby přežití uhynulých myší, podle počtu jaderných buněk v kostní dřevě femuru a počtu leukocytů v periferní krvi.

Výsledky určující poskytnutou ochranu před opakovaným neutronovým ozářením na úrovni celého organismu shrnuje tab. 5. Nejúčinnější ochranný účinek měl u myší cystafos. Při dvoudenním intervalu mezi expozicemi je jeho ochranná účinnost vyjádřena 31,8 %, při čtyřdenním 44,8 %.

Tab. 4

Radioprotektivní účinek gamafosu (WR 2721) v kombinaci se stíněním nebo transplantací kostní dřeně při neutronovém ozáření myši (SVERDLOV a spol. 1974)

Varianta pokusu	Počet myši	Dávka (rad)	Přežití (%)	Stupeň ochrany (%)	Průměrná doba přežití uhynulých myši (dny)
Nechráněné myši	50	250	8,0 ± 3,8	—	4,5
Gamafos (300 mg/kg)	19	250	36,8 ± 11,3	28,8	9,2
Stínění zadní končetiny	38	250	31,5 ± 7,3	23,5	4,5
Gamafos + stínění zad. konč.	36	250	75,0 ± 7,2	67,0	7,4
Nechráněné myši	100	170	54,0 ± 5,0	—	7,7
Gamafos (300 mg/kg)	70	170	70,2 ± 5,5	16,2	8,1
Gamafos + transplantace kostní dřeně	30	170	100	46,0	—

Tab. 5

Radioprotektivní účinek RPL při opakovaném neutronovém ozáření (KAVUKČJAN a SVERDLOV 1975)

Podmínky ozařování	Počet myši	Počet myši, které přežily	RPL	Dávka mg/kg	Přežití (%)	Stupeň ochrany (%)	Střední doba života uhynulých myši (dny)
300 rad jednorázově	62	0	Mexamin	25	0	—	5,6 ± 0,6
	105	4	Cystafos	200	4,2	4,2	6,6 0,5
	115	4	Cystamin	150	3,5	3,5	5,8 1,4
	133	0	—	—	0	—	4,9 0,1
3 x 100 rad s intervalem 2 dny	159	59	Mexamin	25	37,1	20,2	10,3 ± 0,7
	158	77	Cystafos	200	48,7	31,8	10,2 0,9
	144	41	Cystamin	150	29,1	12,2	9,3 0,7
	159	27	—	—	16,9	—	9,5 0,5
3 x 100 rad s intervalem 4 dnů	108	58	Mexamin	25	53,7	21,6	8,8 ± 0,9
	109	84	Cystafos	200	76,9	44,8	13,0 1,7
	74	50	Cystamin	150	67,5	35,4	7,9 1,3
	109	35	—	—	32,1	—	12,8 1,1

Analýza dynamiky hynutí přičítá úhyn myši do 6. dne rozhodujícímu poškození střeva. Rozbor křivek hynutí ukázal, že nejsou rozdíly mezi hynutím myši do 6. dne ozáření 3krát v intervalech 2 nebo 4 dnů, zatímco hynutí od 6. do 30. dne po posledním ozáření je výrazně nižší u těch myši, které byly ozařovány v režimu 4denních intervalů mezi expozicemi. Z toho je zřejmé, že pro reparaci postradiačního poškození GIT je dostatečné období 2 dnů, pro reparaci krvetvorby je tento časový úsek krátký. Použití RPL reparačním procesům výrazně napomáhaly. Změny hodnot leukocytů a karyocytů v kostní dřeni jsou ve všech srovnávaných skupinách ozářených myši podobné. Radioprotekce se výrazněji projevuje na vzestupné části vlny poklesu počtu elementů.

Autoři činí závěr, že při opakovaném neutronovém ozařování myši v subletálních dávkách, přestože sumární dávka je supraletální, jsou vytvořeny příhodnější podmínky pro přežití i pro účinnost chemické radioprotekce než při

jednorázovém letálním neutronovém ozáření, což je podmíněno reparačními procesy v kritických orgánech, především v tenkém střevě i v případě neutronového poškození.

4. Závěr

Hustě ionizující ozáření rychlými neutrony s energií 0,5 a více MeV vyvolává u malých laboratorních zvířat akutní nemoc z ozáření s podstatně těžším poškozením GIT než ekvivalentní gama ozáření. Relativní biologická účinnost neutronového ozáření odvisí nejen od fyzikálních charakteristik vlastní neutronové expozice. Je též závislá na ozařovaném savčím druhu a hmotnosti jeho těla. U zvířat, která se svými rozměry těla přibližují člověku, je biologický účinek rychlých neutronů rovný, nebo dokonce menší ve srovnání s gama ozářením [25].

Jestliže v dosavadních pokusech na malých laboratorních zvířatech byla radioprotektiva typu indolylalkylaminů a jiných hypoxických

látek zcela neúčinná v ochraně před účinky neutronového ozáření, lze určitý radioprotektivní účinek očekávat při ochraně velkých laboratorních zvířat, případně člověka, proto, že valnou část radiačního poškození vyvolá v jejich organismu sekundární gama záření, vzniklé při interakci neutronového záření s prvky tělesných tkání a tekutin.

Za nejúčinnější ochrannou látku před neutronovým ozářením i v případě ozařování větších objektů je nutno považovat novou radioprotektivní látku **gamafos (VR 2721)** s významným ochranným účinkem před gama i neutronovým ozářením, která je podstatně méně toxická než jiné v ochraně téměř rovnocenné síru obsahující radioprotektivní látky, jako jsou AET, cystafos a částečně i cystamin.

Zvláště nadějná v ochraně před neutronovým (ale i gama) ozářením je **kombinace gamafosu (VR 2721) se stíněním** nebo s následnou transplantací kostní dřeně.

Ochrana živých organismů před účinky neutronového ozáření pomocí chemických RPL je zásadně možná. Dosavadní výsledky tento předpoklad potvrzují, i když ověření výsledků získaných na malých laboratorních zvířatech bude v pokusech na velkých zvířatech technicky velmi obtížné a ekonomicky značně náročné.

Poděkování

Autor vyjadřuje své poděkování soudružce Olze Zavřelové za odpovědnou spolupráci při přípravě rukopisu, soudružkám Ireně Vejnarové a Stanislavě Štefcové za překreslení grafů.

Literatura

- Antoku, S. - Sawada, S.: J. Radiat. Res., 11, 1970 č. 2, s. 70.
- Biological Effects of Neutron and Proton Irradiations, Vienna IAEA, 1964, vol. I, 435 s., vol. II, 488 s.
- Biological Effects of Neutron Irradiation, Vienna, IAEA 1974, 485 s.
- Čudinovskaja, G. A., Kitajeva, O. N.: In: Eksperimentaľnye raboty po vlijaniiu ionizirujuščich izlučeniĭ na organizmy. Moskva, Nauka 1967, 169.
- Dienstbier, Z. a spol. Civilní obrana. Sborník věda a technika. Praha, FMV — štáb CO ČSSR, 1974, 192 s.
- Dostál, M.: připraveno pro tisk.
- Doyle, T. F. - Curran, C. R. - Turns, J. E.: The Prevention of Radiation-Induced, Early, Transient Incapacitation of Monkeys by an Antihistamine (37945). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 145, 1974, s. 1018—1024.
- Glasston, S.: The Effect of Nuclear Weapons. United States Atomic Energy Commission, 1962.
- Handling of Radiation Accidents Vienna, IAEA 1969.
- Kavukčjan, T. V. - Sverdlov, A. G.: Chimičeskaja zaščita myšej ot mnogokratnogo dějstvija nějtronnoĭgo izlučeniĭa. Radiobiologija, 15, 1975, č. 1, s. 74—78.
- Kuna, P.: Význam tkáňové hypoxie pro zvýšení radiorezistence savčího organismu. Voj. zdrav. Listy, 42, 1973, č. 3, s. 128—132.
- Kuna, P.: Pokusy o snížení toxické a zvýšení ochranné účinnosti chemických radioprotektivních látek. Voj. zdrav. Listy, 44, 1975, č. 2, s. 71—77.
- Langendorff, H. - Langendorff, M. - Metzner, R. - Mönig H. - Steinbach, K. - H. Temme, W. - Tumbrägel, G.: Radiobiological Investigations with Fast Neutrons. II. The Radioprotective Action of Different Substances on Male Mice. Atomkernenergie, 18, 1971, č. 1, s. 83—88.
- Mráz, J. - Neruda, O.: Neutronové záření a jeho biologické účinky. Inf. Zpravodaj VLIS, 8, 1967, č. 4, s. 5—24.
- Neruda, O.: připraveno pro tisk.
- Neutrons in Radiation Biology and Therapy. Bibliographical Series No. 40. Vienna, IAEA 1971, 872 s.
- Piper, J. R. - Stringfellow, C. R. Jr. - Elliott, R. D., Johnson, T. P.: S-2- ω -amino-alkylamino/ethyl dihydrogen phosphorothioates and Related Compounds as Potential Antiradiation Agents. J. Med. Chem., 12, 1969, s. 236—243.
- Radiobiological Application of Neutron Irradiation. Panel Proceedings Series. Viena, IAEA, 1972, 264 s.
- Rjabova, E. E. - Družina, N. A. - Jacenko, A. I.: In: Dějstvije ionizirujuščej radiacii na bělki i nukleinoĭvyje kisloty. Molekularnyje meĭhanizmy zaščity. Kijev, Naukova dumka 1970, 278 s.
- Romancev, E. F.: Radiacija i chimičeskaja zaščita. Moskva, Gosatomizdat 1963, 208 s.
- Sántha, A. - Sztanyik, L. - Mándi, E. - Várterész, V. - Makra, Z. - Záránd, P.: Vlijanie radiozaščitnyh veščestv na gematologičeskije pokazateli i železobmen myšej, podvergnutyh smešannomu oblučeniĭu različnogo kačestva s pomoščju atomnogo reaktora. Honvédorvos, 24, 1972, č. 1, s. 46—60 (maďarsky).
- Sigdestat, C. P. - Connor, A. M. - Scott, R. M.: The Effect of S-2-[3-aminopropylamino]ethylphosphorothioic acid (WR-2721) on Intestinal Crypt Survival. II. Fission Neutrons. Radiat. Res., 65, 1976, č. 3, s. 430—439.
- Straub, W. - Graul, E. H. - Rütther, W. - Neubauer, H. - Jacobi, K. W. - Kruger, G.: Graefes Arch. Ophthal., 169, 1966, s. 1.
- Sullivan, M. F.: Measurement of intestinal damage from neutrons, X-rays or nitrogen mustard treatment. Radiat. Res., 22, 1964, č. 1, s. 241—242.
- Sverdlov, A. G.: Biologičeskoje dějstvije nějtronov i chimičeskaja zaščita. Leningrad, Nauka 1974, 224 s.
- Sverdlov A. G. - Bogatyrev, A. V. - Nikonarova, N. G. - Timošenko, S. I. - Krasockaja, G. I.: K voprosu i chimičeskoi zaščite pri oblučeniĭ životnyh nějtronami. Radiobiologija, 14, 1974, č. 3, s. 359—362.
- Sverdlov, A. G. - Gračev, S. A. - Bogatyrev, A. V. - Šabarova, A. I. - Bagijan, G. A. - Timošenko, S. I.: Issledovanie někotoryh voprosov radiozaščitnogo dějstvija S-N-(3-aminopropil)-2-aminoetil-tiofosfornoj kisloty. Radiobiologija, 14, 1974a, č. 2, s. 304—307.
- Sverdlov, A. G. - Mozzhukhin, A. S. - Pavlova, L. M. - Nikanorova, N. G.: In: Abstract IV-th int. Congr. Radiat. Res., Evian 1970.
- Sverdlov, A. G. - Mozzhukhin, A. S. - Pavlova, L. M. - Nikanorova, N. G.: Chimičeskaja zaščita ot poraženiĭa nějtronoma. Radiobiologija, 9, 1969, č. 5, s. 706—710.
- Thomson, J. F.: Radiation Protection In Mammals. New York, Reinhold Publishing Corporation 1962, 212 s.
- Vogel, H. H. - Hasegawa, A. T. - Wang, R. J. H.: Comparative Protection by a Combination Treatment in Mice Irradiated with Fission Neutrons or X-rays. Radiat. Res., 39, 1969, č. 1, s. 57—67.
- Žerebčenko, P. G.: Protivolučevyje svojstva indolyl-alkylaminov, Moskva, Atomizdat 1971, 199 s.