

615.776.83-089.452 Gamafos (WR-2721)

NOVÁ CHEMICKÁ RADIOPROTEKTIVNÍ LÁTKA GAMAFOS (WR-2721)

Pplk. MUDr. Pavel KUNA, CSc.

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav J. E. Purkyně

(náčelník: plk. doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.)

502 60 Hradec Králové

Úvod

Úsilí najít co nejvhodnější chemickou látku snižující biologické účinky ionizujícího záření přineslo v posledních letech povzbudivé výsledky. Dosavadní preparáty povolené k humánnímu použití v různých zemích, jako jsou cysteamin, cystamin nebo AET [aminoethylisothiuronium], mají tu nevýhodu, že v ochranných dávkách mohou vyvolat některé nežádoucí vedlejší účinky.

Gamafos (WR-2721)

Cílem práce řady výzkumných laboratoří zůstává připravit látku minimálně toxickou a maximálně účinnou. V armádním výzkumném ústavu Waltera Reeda ve Washingtonu byla v roce 1969 syntetizována Piperem a spol. [1969] radioprotektivní látka WR-2721, která byla v následujících letech podrobena důkladnému zkoumání v USA a Sovětském svazu (Vladiimirov a Džarakjan 1974), kde je označována názvem gamafos nebo zkratkou APAETF, odvozené od chemického názvu sloučeniny.

Po chemické stránce patří nový protektor mezi deriváty alkylaminothiofosforečné kyseliny. Gamafos je S-2-(3-aminopropylamino-ethylthiofosforečná kyselina se vzorcem $H_2N-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-SPO_3H_2$. Jde o bílou krystalickou látku velmi dobře rozpustnou ve vodě s teplotou tání 145 až 147 °C [14].

Toxicita

Toxicita samotné látky byla testována u myší různých kmenů. Nejvyšší hodnota LD 50/10 [dávka způsobující uhynutí 50 % myši do 10. dne po podání] byla stanovena u konvenčních

(s běžným osídlením organismu mikroby včetně patogenních) myších samců kmene BC3F₁ na 1268 ± 39 mg/kg (Yuhás a spol. 1973). V téže práci je uvedena LD 50/10 = 780 mg/kg u SPF (Specific Pathogen Free = bez patogenních mikrobů) myších samců kmene BALB/c. U inbredních myši byla LD 50/10 ještě nižší, a to 704 (665 až 745) mg/kg (Yuhás a spol. 1970). Sverdlov a spol. [1974] sledovali hynutí myši až do 30. dne a jimi stanovená hodnota LD 50/30 preparátu WR-2721, syntetizovaného podle Pipera a spol. [1969], u SPF myši se rovnala jen 600 mg/kg. Všechny uvedené hodnoty LD 50 platí pro intraperitoneální podání.

Toxicita gamafosu u jiných savčích druhů nebyla doposud publikována. Caldwell a Heifer [1975] uvádějí, že neanestetizovaní psi plně tolerují jednorázovou během 2 minut podanou intravenózní dávku gamafosu 400 mg/kg. Dávka 600 mg/kg i.v. usmrtila všech 6 vyšetřovaných psů během 4 h po injekci.

Podle vyjádření plk. dr. Williama Rotheho z oddělení lékařské chemie Ústavu W. Reeda, publikovaného v práci Harrise a Phillipse [1971], **člověk toleruje perorální dávku gamafosu 140 mg/kg.**

Radioprotektivní účinnost

Ochranná účinnost gamafosu před **celotělovým ozářením**, stanovená podle dávky rtg, gama nebo neutronového záření, vedoucí ke smrti 50 % ozářených zvířat do 30. dne po expozici (LD 50/30 v R nebo radech), umožňuje výpočet redukčního faktoru dávky (DRF) dělením hodnoty LD 50/30 u chráněných zvířat, hodnotou LD 50/30 u kontrolních nechráněných zvířat. Stanovením této hodnoty se určuje ochrana před smrtí způsobenou pře-

vážně vyčerpáním hemopoetické kostní dřeně (hemopoetickou smrtí). Nástup hynutí ozářených zvířat se objevuje zpravidla 8. až 9. dne, s maximem hynutí do 14. dne po expozici. Poškození krvetvorných buněk je v radiobiologických pokusech hodnoceno mimo jiné tzv. kolonizační schopností kmenových buněk krvetvorné dřeně ve vlastní nebo příjemcově slezině. Tato metoda umožňuje u myši a krysa přesně hodnotit stupeň poškození kmenových buněk krvetvorby po ozáření nebo jiném poškození kostní dřeně.

Časný výskyt hynutí myši po ozáření je způsobován hlavně gastrointestinálním poškozením. Jako gastrointestinální smrt je hodnoceno hynutí buď do 6. nebo 7. dne (LD 50/6 nebo LD 50/7). Přímému určení postradiačního poškození k ozáření nejcitlivějšího úseku GIT, tenkého střeva, slouží řada přímých metod jako stanovení buněčnosti sliznice, mitotický index, inkorporace značených prekursorů nukleových kyselin a jiné.

Uhynutí v průběhu celotělového ozařování nebo v den ozáření je přičítáno rozhodujícímu poškození CNS (LD 50/0).

V první studii stanovili Yuhas a Storer (1969) pro látku WR-2721, podanou v dávce 500 mg/kg i.p. 15 minut před ozářením myši, redukční faktor dávky 2,3 až 2,7 pro hemopoetickou smrt, 1,6 až 1,8 pro gastrointestinální smrt. Před centrální smrtí látka WR-2721 neposkytla myšim žádnou ochranu.

U konvenčních myši chráněných gamafosem i.p. dávkou 500 mg/kg, podanou 1 h před zahájením 300 kV rtg ozařováním, s expoziční rychlostí 100 R/min, stanovili Yuhas a spol. (1973) LD 50/30 na $2\,002 \pm 50$ R, u nechráněných myši byla LD 50/30 rovna 784 ± 13 R, tedy $DRF = 2,55$. Při aplikaci stejné dávky gamafosu 15 minut před ozářením myši byl redukční faktor dávky vypočítaný z hodnot LD 50/30 roven 2,7 (24).

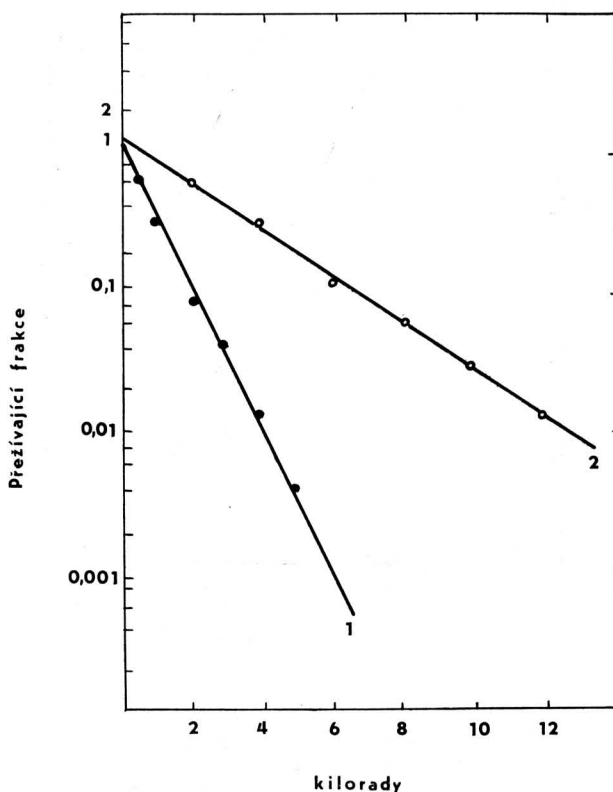
Podle Phillipse a spol. 1973 byla hodnota LD 50/30 u nechráněných gama ozářených myši rovna 907 (879 až 942) rad, u myši chráněných gamafosem 600 mg/kg i.p. 30 minut před expozicí pak 1995 (1882 až 2126) rad, redukční faktor dávky 2,2.

Při aplikaci gamafosu v dávce 600 mg/kg i.p. 20 min. před rtg ozářením (100 R/min) myších samců dávkami 200 až 1200 rad hodnotili Harris a Phillips (1971) ochranný účinek podle přežití kmenových buněk krvetvorby. Pro tohoto ukazatele postradiačního poškození stanovili $DRF = 3,0$ (obr. 1). Stejnou metodou stanovili $DRF = 3,0$ pro gamafos 600 mg/kg podaný i. p. 30 min. před vzestupným celotělovým X-ozářením myši Phillips a spol. 1973. Dále pozorovali výraznou ochrannou účinnost gamafosu (500 mg/kg) i před poškozením sliznice tenkého střeva myši. Vyšetření prováděli za 3,5 dne po celotělovém gama ozáření dávkami 1000 až 4000 rad.

Po rtg ozáření myši **subletálními dávkami** 50 až 150 R lze hodnotit stupeň poškození a

účinnost protektiva inkorporací radioželeza do mladých erytrocytů. Při dávce 50 R předchozí profylaktické podání gamafosu radiosenzitivitu myši lehce zvýšilo. Ochranný účinek byl průkazný až po expozici vyšší než 75 R. Po expozici 100 R byl uvedeným testem stanoven $DRF = 1,3$, po ozáření 150 R činil $DRF = 1,5$. Hodnoty DRF při ozáření do 150 R vysvětlují Mönig a spol. (1975) pomalejší rychlostí defosforylace gamafosu v organismu.

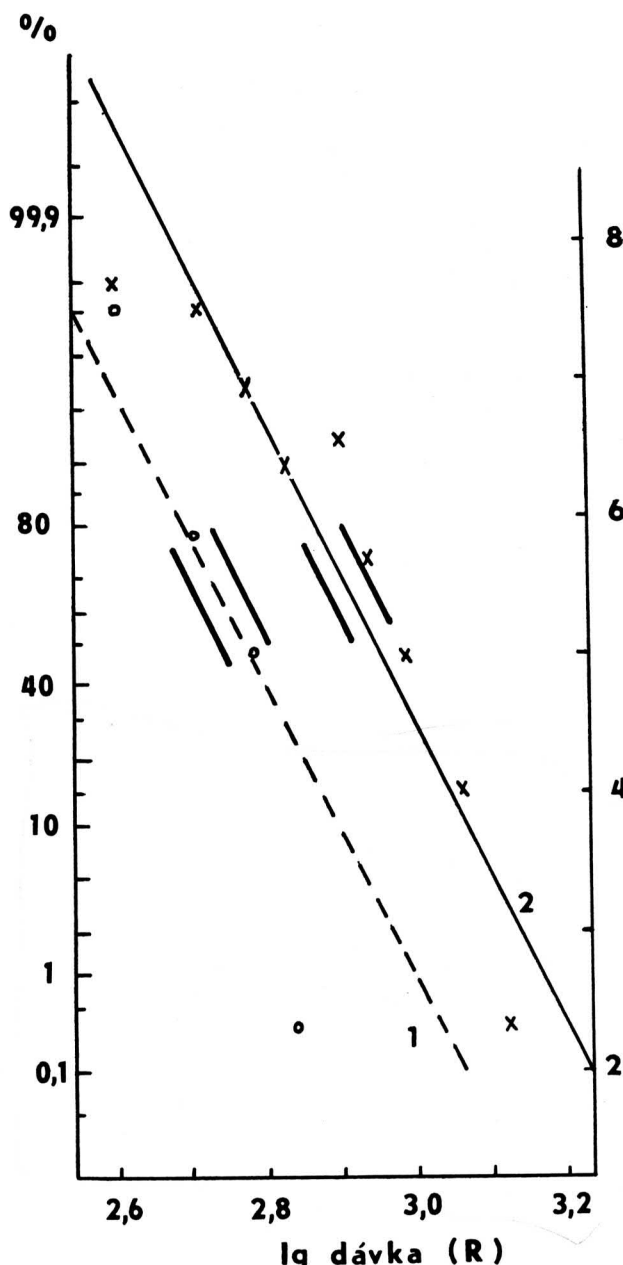
Sverdlov a spol. (1974 a) z Leningradského ústavu jaderné fyziky B. P. Konstantinova Akademie věd SSSR podávali myšim SPF gamafos nejdříve v dávkách 300, 400 a 500 mg/kg i.p. 15 min. před zahájením 200 kV rtg ozáření (135 R/min) expozicí 700 R. Po všech dávkách gamafosu dosáhlo přežití myši ve srovnávaných skupinách 79 až 80 %. Proto v následujících studiích používali dávku gamafosu 300 mg/kg. Pro kontrolní nechráněné jen ozá-



Obr. 1: Přežití koloniformních buněk kostní dřeně ozářeného dárce před transplantací

- 1 — kontrolní myši jen ozářené
2 — myši, kterým byl 20 min. před ozářením i. p. podán gamafos v dávce 600 mg/kg (HARRIS a PHILLIPS 1971)

řené myši byla LD 50/30 rovna 520 (510 až 525) R, pro chráněné 820 (810 až 828) R, $DRF = 1,57$ (obr. 2). Pozorovali, že po expozicích 600 až 700 R většina myši hyne na dřeňový syndrom 9. až 14. den po ozáření, po expozicích 900 R a vyšších se hynutí vyskytuje hlavně ve 4. až 6. dnu po ozáření z důvodů těžkého poškození GIT. Autoři vypočítali, že gamafos poskytuje ochranu jak před střevní smr-



Obr. 2: Přežití myši do 30. dne po ozáření

- 1 — kontrolní myši jen ozářené
- 2 — myši, kterým byl před ozářením podán gammafos v i. p. dávce 300 mg/kg (SVERDLOV a spol. 1974)

tí charakterizovanou $DRF = 1,4$ pro $LD 50/6$ a o něco vyšší ochranu před dřeňovou smrtí (hynutí do 14. dne), kdy je DRF rovno 1,6 podle ukazatele $LD 50/14$.

Za zvlášť významné je třeba považovat výsledky Sverdlova a spol. [1974], které prokázaly radioprotektivní účinek gammafosu (300 mg/kg i.p.) před celotělovým neutronovým ozářením (1,8 MeV) myši, $DRF = 1,33$ podle hodnot $LD 50/30$. Ochrannou účinnost gammafosu před neutronovým ozářením myši potvrdili Sigdestad a spol. [1976]. Při hodnocení letality dosáhly $DRF = 1,6$, při porovnání poškození střevních krypt stanovili $DRF = 1,3$, podle

úrovně syntézy DNA byla hodnota $DRF = 1,4$ po dávce 120 rad a $DRF = 1,5$ po neutronovém ozáření dávkou 150 rad. Gammafos aplikovali intraperitoneálně 15 min. před zahájením ozáření neutrony (1,2 MeV, 55 rad/min) v dávce 500 mg/kg ($LD 50 = 704$ mg/kg).

Ochranná účinnost gammafosu byla prokázána i při lokálním X-ozáření myši. Phillips a spol. [1973] při dlouhodobém až 12měsíčním sledování popsali radioprotektivní účinnost gammafosu 500 mg/kg po lokálním ozáření kůže, hrudníku nebo ledvin s hodnotami $DRF 1,2$ až $1,5$. Podobně Echols a Yuhas [1976] hodnotili ochrannou účinnost opakovaného podávání malých dávek gammafosu (20 mg/kg) před 0 až 10 opakovanými dávkami lokálního ozáření kůže, které vyvolávají epilaci. Zatímco před jednorázovou epilační dávkou poskytl gammafos $DRF = 1,67-1,73$, byla hodnota DRF pro opakované ozáření nižší, jen 1,25.

V řadě prací bylo pozorováno [4, 7, 10, 15, 16, 21, 24, 25], že gammafos je radioprotektivní látkou, poskytující podstatně vyšší ochranu normální zdravé tkáni než tkáni nádorové, v níž se nepatrně vychytává, a bude jí tudíž možné použít pro ochranu zdravých tkání při radioterapii zhoubných novotvarů.

Z hlediska praktického použití gammafosu je důležitý časový interval mezi podáním protektoru a nástupem jeho účinku. Iljin a spol. [1976] studovali v pokusech na psech rychlost vstřebávání různých dávek gammafosu po intramuskulárním a perorálním podání a srovnali tkáňovou distribuci značeného protektoru po uvedených aplikacích s jeho nitrožilním podáním (tab. 1 a 2). Prokázali, že po i. m. aplikaci 50 mg gammafosu/kg bude ochranné účinnosti dosaženo během 15 až 30 minut, zatímco po perorálním podání bude nástup účinku za podstatně delší dobu a stupeň poskytované ochrany stejnou dávkou gammafosu bude nižší. Důvodem je předpokládaný tlumící účinek protektoru na motorické funkce GIT. Experimentální průkaz poklesu evakuační funkce žaludku myši po podání gammafosu do žaludku přinesl Grečka [1977].

Washburn a spol. [1975, 1976] na základě distribučních studií značeného gammafosu u myši, krysa, králíků a psů ze vztahu tkáňových koncentrací protektorů k tělesné váze a k tělesnému povrchu extrapolací na člověka stanovili, že intravenózní dávka gammafosu 20 mg/kg tělesné váhy člověka jej bude chránit před účinky ozáření obdobně jako dávka 100 mg/kg chrání myši organismus, tj. zvýší radiorezistenci člověka o 50 až 80 %.

Farmakologické účinky a mechanismus radioprotektivního účinku gammafosu

Mechanismus ochrany chemických radioprotektivních látek je vysvětlován jejich hypoxickými vlastnostmi, je spojován s uvolněním endogenních SH-látek, s koncentrací ochranné látky v radiosenzitivních tkáních, s vytvářením

Tab. 1

Aktivita ^{35}S v krvi a plazmě po i.m. podání ^{35}S -gamafosu (50 mg/kg) v % podané aktivity (ILJIN a spol. 1976)

Vzorek	Časový interval po podání preparátu									
	minuty			hodiny						
	5	15	30	1	2	3	4	5	6	24
Krev	3,4	6,2	6,4	5,6	4,8	3,4	3,0	2,8	3,0	2,6
Plazma	3,9	4,65	4,8	4,0	2,45	2,35	1,75	1,6	1,3	0,4
Plazma (v %)	116,3	75,0	75,0	72,4	65,1	69,2	58,4	57,5	43,3	16,0

Tab. 2

Aktivita ^{35}S v orgánech a tkáních po podání ^{35}S -gamafosu v % podané aktivity (ILJIN a spol. 1976)

Pes čís.	Dávka gamafosu (mg/kg)	Způsob podání	Čas po podání	Játra	Slezina	Plice	Ledviny	Kostní dřev	Dvanáctník	Tenké střevo
42	100	p. o. a)	4 h	0,029	0,012	–	0,054	0,003	–	–
782	40	p. o.	6 h	0,045	0,017	0,006	0,047	0,007	–	–
36	40	p. o.	6 h	0,058	0,021	0,009	0,078	0,002	–	–
989	15	p. o.	6 h	0,077	0,021	0,008	0,041	0,020	–	–
22	15	i. v.	6 h	0,029	0,020	0,009	0,069	0,030	0,015	–
232	50	i. m.	15 min	0,030	0,013	0,030	0,210	0,027	0,023	0,032
197	50	i. m.	30 min	0,031	0,022	0,018	0,150	0,035	0,020	0,021
596	50	i. m.	30 min	0,060	0,035	0,040	0,230	0,085	–	–
260	50	i. m.	1 h	0,046	0,042	0,023	0,180	0,041	0,048	0,044
242	50	i. m.	2 h	0,049	0,052	0,026	0,180	0,046	0,067	–
533	50	i. m.	2 h	0,081	0,070	0,040	0,240	0,100	0,070	0,070
401	50	i. m.	6 h	0,042	0,039	0,016	0,071	0,030	0,060	0,040
540	50	i. m.	24 h	0,028	0,035	0,016	0,023	0,020	0,008	0,007

Poznámka: a = sondou do žaludku

vazeb mezi protektivem a receptory buněk ap. [26].

Význam hypoxie v ochranném účinku gamafosu analyzovali Yuhas a spol. [1973]. Pozorovali, že gamafos v závislosti na i.p. dávce od 100 do 600 mg/kg vyvolává v průběhu 1 hodiny po podání nahromadění asi 20% krevního objemu ve slezině v důsledku vazodilatace, se současným omezením krevního zásobení zbylých tkání. Ty se až do odeznění tohoto jevu, tj. do 3 hodin po podání protektoru, nacházejí ve stavu hypoxie. Akumulace krve v tomto přirozeném rezervoáru se podílí jak na toxickém, tak ochranném účinku gamafosu (tab. 3). Splenektomie zvyšuje hodnotu LD 50/10 gamafosu ze 1268 na 1555 mg/kg, což znamená výrazné snížení toxicity preparátu. Splenektomie ale také snižuje ochrannou účinnost gamafosu (500 mg/kg), hodnocenou podle letality myši. U intaktních myši je střední smrtná expozice záření rovna 784 ± 13 R, u chráněných gamafosem 2002 ± 50 R, u splenektomovaných a chráněných myši jen 1638 ± 41 R (tab. 3). Při

ochraně gamafosem kombinované se zevní hypoxií se ochranná účinnost u intaktních myši prakticky neodlišovala od ochranné účinnosti u splenektomovaných myši. Zevní hypoxie zabránila v poklesu ochranné účinnosti gamafosu u splenektomovaných myši.

Je samozřejmé, že u látek, které alespoň zčásti chrání hypoxickým mechanismem, musí podmínky zevní hypoxie vyčerpat část jejich protektivních schopností, prokazatelných v normálních podmínkách. Nejen uvedené pokusy Yuhase a spol. [1973], hodnotící letalitu, ale i při hodnocení přežívání kmenových buněk krvetvorby je ochranný účinek gamafosu (600 mg/kg) u myši dýchajících vzduch charakterizovaný vyšším DRF = 3,0, zatímco u myši nacházejících se v průběhu ozařování v podmínkách zevní hypoxie je pro stejnou dávku gamafosu DRF jen 1,6 [4].

Z uvedených pokusů vyplývá, že hypoxický mechanismus v ochranném účinku gamafosu je nevyvratitelný, ale hypoxie vysvětluje tento účinek jen částečně. Že hypoxie nemůže být

Tab. 3

Vliv splenektomie na toxické a radioprotektivní účinky gamafosu u myší (YUHAS a spol. 1973)

Skupina myší	Hodnota LD 50/10 v mg gamafosu/kg u neožářených myší (Hynutí sledováno do 10. dne po i. p. aplikaci gamafosu)
Intaktní	1268 ± 39
Po splenektomii	1555 ± 56 a
Skupina myší	Hodnota LD 50/30 v R rtg ožáření (100 R/min.; hynutí sledováno do 30. dne po ožáření)
Intaktní jen ožáření	784 ± 13
Ožáření po splenektomii	778 ± 14
Gamafos (500 mg/kg i.p.) podán 1 h před ožářením intaktních myší	2002 ± 50
Gamafos (500 mg/kg i.p.) podán 1 h před ožářením splenektomovaných myší	1638 ± 41 b

Poznámka: Slezina odebrána 4 týdny před pokusem: a = statisticky významné snížení toxicity; b = statisticky významné snížení radioprotektivního účinku

jediným vysvětlením pro radioprotektivní účinek gamafosu, potvrzují výsledky Martynčika a spol. [1976]. Gamafos (400 mg/kg), podaný myším ozařovaným buď 5 až 15 min. nebo 2 až 4 hodiny za normálních podmínek nebo v přetlaku 4 až 6 atm kyslíku, zachoval svoji ochrannou účinnost v hyperbarických podmínkách, i když o 20 až 30 % nižší. Podle osobního sdělení Martynčika ochranná dávka gamafosu nesnižuje parciální tlak kyslíku ve slezině myší, není korelace mezi dávkou gamafosu a koncentrací SH-látek v radiosenzitivních tkáních. Gamafos snižuje tělesnou teplotu myší o 8 °C a celkovou spotřebu kyslíku o 25 %.

Gamafos poskytuje menší ochranu před střevním než před dřeňovým postradiačním poškozením [14, 23]. Vysvětlení tohoto jevu je možné hledat v rozdílné distribuci protektoru, v rozdílné schopnosti tkání defosforilovat thiofosfátovou molekulu [předpokládá se, že ochranně účinným se stává gamafos až po odštěpení fosfátové skupiny a obnažení aktivní SH-skupiny zbytku molekuly] nebo v existenci většího protektu neovlivnitelného poškození ve střevě než ve dřeni [4].

V pokusech Harrise a Philipse [1971] gamafos v ochranné dávce 464 mg/kg zvyšuje hladinu SH-látek jak v duodenu, tak v buňkách kostní dřeni myší o 30 % za 30 min. po aplikaci. Ve slezině a v játrech se úroveň SH-látek nezměnila. Nevylučují však možnost, že kmenové buňky střevních krypt obsahují v době ozařování méně defosforilovaného, tj. účinné-

ho gamafosu než kmenové buňky krvetvorby. V pokusech in vitro prokázali, že gamafos neproniká do buněk kostní dřeni. V podmínkách in vivo prostupuje fosforilovaná molekula přes buněčnou membránu pasivní difúzí, procesem, který je nezávislý na buněčném metabolismu, ale závisí na koncentraci protektoru v mimobuněčné tekutině. V cytoplasmě buněk je velmi rychle enzymaticky odštěpena fosfátová skupina, a tak uvolněná SH-skupina zbytku molekuly chrání stejným způsobem jako jiné aminosíthioly.

Hemodynamické změny po podání gamafosu u psů a koček analyzovali Caldwell a Heiffer [1975]. Psi a kočky byli v těchto pokusech anestezizováni pentobarbitalem v dávce 30 mg/kg. Jednorázová i.v. injekce gamafosu v dávkách 50 až 200 mg/kg (100 mg v 1 ml fyziologického roztoku) vyvolala jen nevýrazné změny krevního tlaku a srdeční frekvence. Dávka 100 mg/kg snížila arteriální tlak o 5 až 15 mm Hg, srdeční frekvenci o 15 až 30 tepů za minutu, a to jen krátkodobě v průběhu 5 min. po injekci. Během 4 hodin pozorovali postupný vzestup krevního tlaku o 30 až 40 mm Hg po každé kumulativní dávce nad 100 mg/kg. Kumulativní dávky až do 600 mg/kg aplikovali v průběhu 2 h bez dalších hemodynamických změn. Tyto dávky byly plně tolerovány, zatímco jednorázová i.v. injekce 600 mg gamafosu/kg vedla k úhynu každého psa do 4 hod. po podání. U všech zvířat pozorovali po i.v. podání gamafosu i v tolerovaných dávkách mydriázu a zvýšenou salivaci. Intraarteriální injekce 1 až 16 mg gamafosu do femorální artérie zvyšuje krátkodobě (4 min) asi o 5 % krevní průtok ve femorální tepně a způsobuje jen lehkou vazodilataci femorálního cévního řečiště.

Dávka 100 mg gamafosu/kg vyvolala blokádu tlakové odpovědi po okluzi obou karotid i blokádu tlakové odpovědi po podání gangliostimulační látky DMPP. Gamafos zabránil rozvoji bradykardie po elektrické stimulaci vagu. Naopak gamafos neovlivnil odpovědi krevního tlaku a srdeční frekvence na aplikaci vazomotorických látek noradrenalinu. U koček stejná dávka gamafosu 100 mg/kg i.v. blokovala kontrakci mžurky vyvolávanou stimulací preganglionárních sympatických vláken pro ganglion cervicale cranialis, ale nezabránila kontrakcím po stimulaci postganglionárních vláken. Gamafos je nutno považovat za účinný ganglioblokátor.

Sami autoři označují své výsledky a pozorování za překvapivé. Hemodynamické odpovědi byly ve srovnání s jinými radioprotektivy, hlavně aminothioly, které vyvolávají u psů dlouhodobou hypotenzii a bradykardii, za zanedbatelné. Nepředpokládají, že u psů dochází k výrazné vazodilataci ve slezině. Neuvedli však, která z použitých i.v. dávek gamafosu má podle jejich zkušeností u psů radioprotektivní účinek.

Souhrn

Nová radioprotektivní látka gamafos (WR-2721) je perspektivní pro humánní použití z těchto důvodů:

1. je méně toxická než jiné ochranné látky obsahující síru;
2. nevyvolává závažné vedlejší farmakologické účinky;
3. podstatně méně je vychytávána v nádorové tkáni ve srovnání s tkání zdravou;
4. je účinná i při celotělovém neutronovém ozáření.

Poděkování

Autor děkuje s. Jarmile Novákové za přípravu rukopisu článku.

Literatura

1. Caldwell, R. W. - Heiffer, M. H.: Acute Cardiovascular and Autonomic Effects of WR-2721: A Radioprotective Compound. *Radiat. Res.*, 62, 1975, s. 62—69.
2. Echols, F. S. - Yuhas, J. M.: Chemoprotection Against Fractionated Radiation Exposures with WR-2721: Skin Injury. *Radiat. Res.*, 66, 1976, s. 499—504.
3. Grečka, N. I.: Narušení evakuačních funkcí želučka, vyvolávané aminopropylaminoetiltiofosfátom, i možnosti jeho normalizace. *Med. radiol. (Moskva)*, 22, 1977, č. 4, s. 78—80.
4. Harris, J. W. - Phillips, T. L.: Radiobiological and Biochemical Studies of Thiophosphate Radioprotective Compounds Related to Cystamine. *Radiat. Res.*, 46, 1971, s. 362—379.
5. Heddle, J. A. - Harris, J. W.: Rapid Screening of Radioprotective Drugs in Vivo. *Radiat. Res.*, 61, 1975, s. 350—353.
6. Il'in, L. A. - Ivannikov, A. T. - Konstantinova, T. P. - Žerebčenko, P. G. - Znamenskij, V. V. - Kalistratov, G. V. - Těrechov, A. V.: Raspredělenije i vyvěděnije aminopropylaminoetiltiofosfornoj kisloty u sobak. *Med. radiol. (Moskva)*, 21, 1976, č. 3, s. 71—73.
7. Lowy, R. O. - Baker, D. G.: Effect of Radioprotective Drugs on the Therapeutic Ratio for a Mouse Tumor System. *Acta Radiol.*, 12, 1973, s. 425—433.
8. Martynčik, Ju. F. - Jarkovec, A. G. - Sajkova, V. A. - Sverdlov, A. G.: Chemical Protection of the Organism Against the Simultaneous Effect of Ionizing Radiation and Hyperbaric Oxygen. In: *Abstr. II of 12th Ann. Meet. of Europ. Soc. Radiat. Biol.*, Budapest, 1976, s. 91.
9. Mönig, H. - Seiter, I. - Kofler, E.: Untersuchungen über den Einfluss von Aminopropyl-aminoäthylthiophosphat auf die Radioisotopenutilisation nach Ganzkörperbestrahlung von Mäusen in Subletalen Dosisbereich. *Strahlentherapie*, 150, 1975, s. 44—50.
10. Phillips, T. L. - Kane, L. - Utley, J. F.: Radioprotection of Tumor and Normal Tissues by Thiophosphate Compounds. *Cancer*, 32, 1973, s. 528—535.
11. Piper, J. R. - Stringfellow, C. R. Jr. - Elliot, R. D. - Johnston, T. P.: S-2-(3-aminoalkylamino)ethyl dihydrogen phosphorothioates and Related Compounds as Potential Antiirradiation Agents. *J. Med. Chem.*, 12, 1969, s. 236—243.
12. Sigdestad, C. P. - Connor, A. M. - Scott, R. M.: The Effect of S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic Acid (WR-2721) on Intestinal Crypt Survival. *Radiat. Res.*, 65, 1976, s. 430—439.
13. Sverdlov, A. G. - Bogatyrev, A. V. - Nikanorova, N. G. - Timošenko, S. I. - Krasockaja, G. I.: K voprosu o chimičeskoj zaščite pri oblučeniji životnych nětromami. *Radiobiologija*, 14, 1974, s. 359—362.
14. Sverdlov, A. G. - Gračev, S. A. - Bogatyrev, A. V. - Šabarova, A. I. - Bazijan, G. A. - Timošenko, S. I.: Issledovanie nekotorych voprosov radiozaščitnogo dejsťvija S-N-(3-aminopropil)-2-aminoetil-tiofosfornoj kisloty. *Radiobiologija*, 14, 1974, s. 304—307.
15. Utley, J. F. - Marlowe, C. - Waddell, W. J.: Distribution of ³⁵S-Labeled WR-2721 in Normal and Malignant Tissues of the Mouse. *Radiat. Res.*, 68, 1976, s. 284 až 291.
16. Utley, J. F. - Phillips, T. L. - Kane, L. J. - Wharam, M. D. - Wara, W. M.: Differential Radioprotection of Euoxic and Hypoxic Mouse Mammary Tumors by a Thiophosphate Compound. *Radiology*, 110, 1974, č. 1, s. 213—216.
17. Vladimirov, V. G. - Džarakjan, T. K.: Ob izyskaniji radioprotěktorov v SŠA. *Vojenno-med. ž.*, 1974, č. 6, s. 86—88.
18. Washburn, L. C. - Rafter, J. J. - Hayes, R. L. - Yuhas, J. M.: Interspecies Comparison of the Tissue Distribution of WR-2721, a Radioprotective Drug. In: *Proc. 3rd Ann. Meet. Southeast. Cancer Res. Assoc.*, Atlanta, 1975.
19. Washburn, L. C. - Rafter, J. J. - Hayes, R. L. - Yuhas, J. M.: Prediction of the Effective Radioprotective Dose of WR-2721 in Humans Through an Interspecies Tissue Distribution Study. *Radiat. Res.*, 66, 1976, č. 1, s. 100—105.
20. Yuhas, J. M.: Biological Factors Affecting the Radioprotective Efficiency of S-2-3-aminopropylaminoethylphosphorothioic acid (WR-2721): LD 50 (30) Doses. *Radiat. Res.*, 44, 1970, s. 621—628.
21. Yuhas, J. M.: Improvement in Lung Tumor Radiotherapy Through Differential Chemoprotection of Normal and Malignant Tissues. *J. Natl. Cancer Inst.*, 48, 1972, s. 1255—1257.
22. Yuhas, J. M. - Proctor, J. O. - Smith, L. H.: Pharmacologic Effects of WR-2721: Their Role in Toxicity and Radioprotection. *Radiat. Res.*, 54, 1973, s. 222 až 233.
23. Yuhas, J. M. - Storer, J. B.: Chemoprotection Against Three Modes of Radiation Death in the Mouse. *Int. J. Radiat. Biol.*, 15, 1969, s. 233—237.
24. Yuhas, J. M. - Storer, J. B.: Differential Chemoprotection of Normal and Malignant Tissues. *J. Natl. Cancer Inst.*, 42, 1969a, s. 331—333.
25. Yuhas, J. M. - Yurconic, M. - Kligerman, M. M. - West, G. - Peterson, D. F.: Combined Use of Radioprotective and Radiosensitizing Drugs in Experimental Radiotherapy. *Radiat. Res.*, 70, 1977, s. 433—443.
26. Žerebčenko, P. G.: Preděly chimičeskoj zaščity organizma, In: *Preděly modifizirujemosti lučevogo poraženija*. Moskva, Atomizdat 1978, s. 130—156.