

616-099-085:616-001 28-092.9

VLIV CELOTĚLOVÉHO OZÁŘENÍ POTKANŮ IONIZUJÍCÍM ZÁŘENÍM NA PRŮBĚH INTOXIKACE, TOXICITU A LÉČEBNÉ OVLIVNĚNÍ INTOXIKACE (O)-PINAKOLYLMETHANFLUORFOSFONÁTEM.

Pplk. MUDr. Jiří Kassa
Vojenská lékařská akademie JEP, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

Úvod

Možné použití jaderných zbraní (JZ) v případném válečném konfliktu s sebou nese nebezpečí poškození živé síly ionizujícím zářením. Při zkoumání účinku ionizujícího záření na živý organismus bylo prokázáno, že ionizující záření nepoškozuje jen tkáň málo diferencované s intenzivním buněčným dělením, ale že poškozuje i tkáň již diferencované, ve kterých buněčné dělení neprobíhá (8).

Mezi tyto tkáně patří i cholinergní nervový systém, ovlivněný ionizujícím zářením cestou působení na aktivitu acetylcholinesterázy (AChE, EC 3.1.1.7), která přímo zasahuje do metabolismu neuromediátoru cholinergního nervového systému - acetylcholinu (ACh).

O vlivu ionizujícího záření na aktivitu AChE se v literatuře objevují protichůdné výsledky, zřejmě vlivem použití různého druhu pokusného zvířete, velikosti dávky ozáření, hodnoty dávkového příkonu, druhu a způsobu záření. Zjištěné hodnoty aktivity AChE také ovlivňuje přítomnost butyrylcholinesterázy (BuChE, EC 3.1.1.8) v bílé hmotě centrálního nervového systému (CNS) (16) a krevních kapilárách (4). Je popisováno zvýšení aktivity AChE v CNS po celotělovém ozáření ionizujícím zářením u potkanů (6, 19) i psů (2, 3), stejně jako snížení aktivity AChE v CNS u myši (12), potkanů (9, 11, 13) a koček (14). V každém případě celotělové ozáření ionizujícím zářením v subletálních i letálních dávkách způsobuje poruchu funkce cholinergního nervového systému.

V případném válečném konfliktu však mohou být vedle JZ použity i chemické zbraně (CHZ), obsahující bojové chemické látky (BCHL), především nervově paralytické látky (NPL) typu organofosfátů (OF), které působí na živý organismus právě cestou narušení cholinergního nervového přenosu. Porucha funkce cholinergního nervového systému je v tomto případě způsobena inhibicí AChE s následným nahromaděním ACh v synaptické šterbině (1).

Ve válečném konfliktu není vyloučeno současné či následné použití JZ a CHZ. Může také dojít k vzájemnému ovlivnění účinků ionizujícího záření a OF na živý organismus. Vzhledem k rychlému průběhu intoxikace organofosfáty má z praktického hlediska význam pouze vliv ionizujícího záření na intoxikaci OF.

Cílem práce bylo objasnit do jaké míry narušení funkce cholinergního nervového systému, způsobené ionizujícím zářením, může ovlivnit klinický průběh intoxikace teplokrevného organismu vybraným organofosfátem, hodnotu střední smrtelné dávky (LD_{50}) daného OF i léčebné ovlivnění intoxikace.

Materiál a metody

Jako pokusná zvířata byly použity samice potkanů kmene Wistar z chovu Velaz Praha o hmotnosti 150 až 200 g, které byly krmeny standardní Larsenovou dietou a vodou ad libitum. Pokusná zvířata byla celotělově ozářována kobaltovým zdrojem (^{60}Co) o dávkovém příkonu $0,38 Gy \cdot min^{-1}$ ze vzdálenosti 1 m. Celotělové dávky záření se pohybovaly od 2 do 8 Gy.

Po ozáření byla zvířata intoxikována OF. Z OF byl pro tuto práci vybrán silný inhibitor cholinesteráz (O)-pinakolylmethanfluorofosfonát (soman), který je pro teplokrevné organismy výrazně toxický. Jeho hodnota LD_{50} se pohybuje při intramuskulárním podání od 50 do $70 \mu g \cdot kg^{-1}$ (5). Potkanům byl soman podáván i. m. v různých časových intervalech po ozáření (1. a 7. den u všech sledovaných dávek ozáření, u dávek 4 a 5 Gy navíc 2., 4., 9., 11., 14., a 21. den).

Pokusná zvířata byla rozdělena do skupin po 5 až 8 zvířatech, kterým byl podáván soman v různých dávkách. Z úmrtnosti zvířat za 2 a 24 h po podání noxy byly vypočítány hodnoty LD_{50} probitovou metodou. Každá skupina ozářených potkanů, na kterých se v určité době po ozáření stanovovala hodnota LD_{50} , měla též stanovenou hodnotu LD_{50} na neozařených potkanech, která byla kontrolou.

V poslední části práce byla zvířata ozářena subletální dávkou 4 Gy (11) ve 2 časových intervalech po ozáření (1. a 7. den), intoxikována různými dávkami somanu a vzápětí (po 30 s) léčena klasickou kombinací (1) atropinu v dávce $248 mg \cdot kg^{-1}$ (20 % LD_{50}) a reaktivátoru AChE Toxogoninu v dávce $36,2 mg \cdot kg^{-1}$ (20 % LD_{50}). Toxicita atropinu u ozářených potkanů se oproti neozařeným potkanům prakticky nemění, u běžných reaktivátorů AChE dochází ke snížení toxicity u ozářených potkanů oproti neozařeným potkanům až při letální dávce ozáření

8 Gy (10). Získaná hodnota LD₅₀ byla srovnávána s hodnotou LD₅₀ kontrolních zvířat.

Hodnoty LD₅₀ byly testovány nepárovým Studentovým t-testem na počítači Hewlett Packard 9890 A a byla zjišťována statistická významnost rozdílu hodnot LD₅₀, získaných na ozářených a neozářených potkanech, na 5% hladině významnosti ($p < 0,05$).

Výsledky

Hodnoty LD₅₀ pro zvířata ozářená dávkou 2 Gy 1 a 7 dní před intoxikací a pro zvířata kontrolní jsou uvedeny v tab. 1. Naznačují vyšší vnímavost ozářených zvířat k somanu oproti zvířatům kontrolním, ale rozdíl v toxicitě obou skupin není statisticky významný ($p < 0,05$). Stejně tak u dávky ozáření 3 Gy 1 a 7 dní před intoxikací (tab. 2) jsou hodnoty LD₅₀ po 2 i 24 h přežívání nižší u ozářených zvířat oproti zvířatům kontrolním (až na 2 h toxicitu 7. den po ozáření). I v tomto případě jsou však rozdíly v toxicitě nevýznamné ($p < 0,05$).

Naproti tomu u dávky 4 Gy (tab. 3) a 5 Gy (tab. 4) ve všech sledovaných časových intervalech jsou hodnoty LD₅₀ při kontrole 2 h i 24 h přežívání vyšší u ozářených zvířat než u zvířat kontrolních. Zvířata ozářená těmito subletálními dávkami gama záření se tedy nejeví odolnější vůči somanu než zvířata kontrolní. Ani v jednom časovém intervalu totiž není rozdíl hodnot LD₅₀ ozářených a kontrolních potkanů statisticky významný.

Časový interval	Doba přežití	Kontrolní skupina	Ozářená skupina
1 den	2 hod	64,75€(49,59 - 84,17)	50,90€(42,45 - 59,19)
	24 hod	64,75€(49,59 - 84,17)	50,90€(42,45 - 59,19)
7 dní	2 hod	61,46€(52,56 - 71,68)	59,57€(53,10 - 71,56)
	24 hod	61,46€(52,56 - 71,68)	59,57€(53,10 - 71,56)

Tab. 1 Hodnoty LD₅₀ při přežívání do 2 až 24 h po intoxikaci somanem kontrolních zvířat a zvířat ozářených dávkou 2 Gy 1 a 7 dní před intoxikací

Časový interval	Doba přežití	Kontrolní skupina	Ozářená skupina
1 den	2 hod	80,54€(67,97 - 106,62)	70,00€(58,18 - 92,43)
	24 hod	76,48€(61,05 - 108,96)	67,38€(56,29 - 80,64)
7 dní	2 hod	88,15€(78,62 - 100,43)	90,94€(83,32 - 130,58)
	24 hod	88,72€(73,31 - 100,16)	85,48€(64,00 - 111,26)

Tab. 2 Hodnoty LD₅₀ při přežívání do 2 či 24 h po intoxikaci somanem kontrolních zvířat a zvířat ozářených dávkou 3 Gy 1 a 7 dní před intoxikací

Po dávce ozáření 6 Gy (tab. 5), která je ještě subletální, jsou hodnoty LD₅₀ po intoxikaci 1. den po ozáření nižší u ozářených zvířat než u zvířat kontrolních, ale při intoxikaci 7. den po ozáření jsou naopak vyšší u zvířat ozářených. Rozdíl hodnot LD₅₀ je opět statisticky nevýznamný ($p < 0,05$).

Po jediné letální dávce 8 Gy (tab. 6) je hodnota LD₅₀ ve všech sledovaných intervalech mezi ozářením a intoxikací (1. a 7. den) vyšší u kontrolních zvířat než u zvířat ozářených. Přitom při časovém intervalu 7 dní mezi ozářením a intoxikací je rozdíl hodnot LD₅₀ mezi ozářenými a kontrolními zvířaty při 2 h a 24 h přežívání statisticky významný ($p < 0,05$). Ozářená zvířata jsou tedy 7. den po ozáření významně citlivější k působení somanu než zvířata kontrolní.

Průběh intoxikace (nástup a intenzita klinických příznaků otravy) je na všech dávkových úrovních u ozářených i kontrolních zvířat prakticky stejný.

U léčených zvířat je 1. den po ozáření vyšší hodnota LD₅₀ u kontrolní skupiny, kdežto po 7 dnech od ozáření je vyšší hodnota LD₅₀ u ozářených zvířat (tab. 7). Rozdíly mezi hodnotami LD₅₀ ozářených a kontrolních zvířat jsou však jako ve většině případů statisticky nevýznamné ($p < 0,05$). To dokresluje i prakticky stejný průběh léčené intoxikace u obou skupin pokusných zvířat.

Časový interval	Doba přežití	Kontrolní skupina	Ozářená skupina
1 den	2 hod	58,32€(37,23 - 76,65)	64,98€(40,51 - 107,78)
	24 hod	58,32€(37,23 - 76,65)	61,70€(36,99 - 85,24)
2 dny	2 hod	54,99€(38,26 - 81,85)	55,48€(51,79 - 61,83)
	24 hod	54,99€(38,26 - 81,85)	55,48€(51,79 - 61,83)
4 dny	2 hod	48,38€(44,54 - 55,12)	52,96€(50,32 - 55,74)
	24 hod	48,38€(44,54 - 55,12)	52,96€(50,32 - 55,74)
7 dní	2 hod	59,67€(38,61 - 76,05)	66,82€(58,40 - 113,08)
	24 hod	57,77€(20,22 - 68,55)	63,13 meze nejsou udány
9 dní	2 hod	44,30€(38,18 - 51,40)	43,38€(38,66 - 51,54)
	24 hod	40,65€(18,55 - 48,55)	41,90€(31,36 - 55,98)
11 dní	2 hod	41,31€(32,41 - 52,05)	40,81€(35,20 - 47,92)
	24 hod	37,65€(27,45 - 45,66)	37,28€(13,31 - 44,06)
14 dní	2 hod	57,18€(43,53 - 69,83)	64,81€(55,88 - 75,16)
	24 hod	57,18€(43,53 - 69,83)	64,81€(55,88 - 75,16)
21 dní	2 hod	66,19€(59,92 - 71,88)	69,04€(51,11 - 82,30)
	24 hod	63,12€(57,23 - 66,85)	62,46€(13,45 - 72,35)

Tab. 3 Hodnoty LD₅₀ při přežívání do 2 či 24 h po intoxikaci somanem kontrolních zvířat a zvířat ozářených dávkou 4 Gy 1, 2, 4, 7, 9, 11, 14 a 21 dní před intoxikací

Časový interval	Doba přežití	Kontrolní skupina	Ozářená skupina
1 den	2 hod	54,71€(50,92 - 60,91)	56,81€(49,25 - 65,52)
	24 hod	54,36€(49,58 - 64,14)	55,81€(49,60 - 60,49)
2 dny	2 hod	38,61€(34,08 - 45,02)	40,27€(34,70 - 51,49)
	24 hod	38,41€(32,90 - 44,96)	38,63€(33,15 - 51,12)
4 dny	2 hod	38,71€(33,01 - 46,79)	38,64 meze nejsou udány
	24 hod	33,68€(23,40 - 43,60)	35,58 - - -
7 dní	2 hod	57,26€(42,22 - 74,13)	61,63€(54,86 - 69,10)
	24 hod	44,66€(5,86 - 58,39)	58,85 meze nejsou udány

Tab. 4 Hodnoty LD₅₀ při přežívání do 2 či 24 h po intoxikaci somanem kontrolních zvířat a zvířat ozářených dávkou 5 Gy 1, 2, 4 a 7 dní před intoxikací

Časový interval	Doba přežití	Kontrolní skupina	Ozářená skupina
1 den	2 hod	76,71€(70,91 - 90,55)	71,14€(65,85 - 80,96)
	24 hod	72,51€(65,01 - 80,20)	71,14€(65,85 - 80,96)
7 dní	2 hod	81,76€(73,10 - 92,89)	88,83 meze nejsou udány
	24 hod	81,76€(73,10 - 92,89)	83,19 meze nejsou udány

Tab. 5 Hodnoty LD₅₀ při přežívání do 2 či 24 h po intoxikaci somanem kontrolních zvířat a zvířat ozářených dávkou 6 Gy 1 a 7 dní před intoxikací

Časový interval	Doba přežití	Kontrolní skupina	Ozářená skupina
1 den	2 hod	76,71€(70,91 - 90,55)	73,53€(65,20 - 87,41)
	24 hod	72,51€(65,01 - 80,20)	72,05€(56,34 - 94,13)
7 dní	2 hod	81,76€(73,10 - 92,89)	65,48€(59,02 - 70,91)
	24 hod	81,76€(73,10 - 92,89)	65,48€(59,02 - 70,91)

Tab. 6 Hodnoty LD₅₀ při přežívání do 2 či 24 h po intoxikaci somanem kontrolních zvířat a zvířat ozářených dávkou 8 Gy 1 a 7 dní před intoxikací.* znamená statisticky významný rozdíl hodnot LD₅₀ na hladině významnosti $p < 0,05$

Časový interval	Doba přežití	Kontrolní skupina	Ozářená skupina
1 den	2 hod	83,71 (45,59 - 123,72)	68,11 (42,23 - 92,89)
	24 hod	nelze stanovit	60,81 (45,27 - 81,66)
7 dní	2 hod	78,34 (67,02 - 90,66)	87,09 (50,85 - 116,23)
	24 hod	66,73 (56,48 - 73,56)	68,11 (44,67 - 88,31)

Tab. 7 Hodnoty LD₅₀ při přežívání do 2 a 24 h po intoxikaci somanem kontrolních zvířat a zvířat ozářených dávkou 4 Gy 1 a 7 dní před intoxikací a následně léčených kombinací atropinu a toxogoninu

Diskuse

Zatímco ovlivnění funkce cholinergního nervového systému ionizujícím zářením cestou změny aktivity cholinesteráz bylo podrobně popsáno v řadě publikací (15, 17, 18), vlivu změněné funkce cholinergního nervového systému ionizujícím zářením na působení inhibitorů cholinesteráz (OF) dosud nebyla v literatuře věnována větší pozornost. Vzhledem k tomu, že celotělové ozáření ionizujícím zářením může různým způsobem ovlivňovat aktivitu AChE dle literárních údajů, uvedených v úvodu práce (ve smyslu zvýšení či snížení aktivity AChE), mohl by být zmíněný cholinergní nervový systém buď odolnější vůči působení OF (v případě zvýšení aktivity AChE) nebo naopak citlivější vůči působení OF (v případě snížení aktivity AChE po ozáření).

V naší předcházející práci (7) jsme sledovali vliv gama záření na aktivitu cholinesteráz i na míru inhibice aktivity AChE po intoxikaci somanem. Z výsledků vyplynulo, že celotělové ozáření gama zářením snižuje aktivitu AChE v CNS, bránici i v krvi, což se projeví u kombinovaného poškození (ozáření + intoxikace OF) výraznější inhibicí AChE než u intoxikace neozářeného zvířete. Toto výrazné snížení aktivity AChE může vést k předpokladu, že ozářený organismus bude citlivější k OF i jiným inhibitorům AChE než organismus neozářený, a že tedy intoxikace OF bude probíhat výrazněji (rychlejší nástup příznaků intoxikace s větší intenzitou).

Proto byla provedena řada pokusů, sledujících vliv celotělového ozáření gama zářením na průběh intoxikace, hodnotu LD₅₀ a na léčení intoxikace vybraným OF. Zvolené celotělové dávky ozáření byly vesměs subletální, vzhledem k námi zjištěné hodnotě LD_{50/30}, jež pro celotělové gama záření činí 7,64 Gy. Pouze nejvyšší použitá dávka ozáření 8 Gy byla letální. Klinický průběh intoxikace, stejně jako hodnota LD₅₀ somanu u potkanů, ozářených subletálními dávkami gama záření, se prakticky neliší od průběhu intoxikace a hodnoty LD₅₀ somanu u kontrolních zvířat. Zjištěné rozdíly hodnoty LD₅₀, které by mohly naznačovat zvýšenou citlivost či odolnost ozářených zvířat k účinkům somanu, byly statisticky nevýznamné. Meze spolehlivosti těchto hodnot LD₅₀ na 5% hladině významnosti se do značné míry překrývají, takže můžeme konstatovat, že rozdíly toxicity OF u ozářených a kontrolních zvířat jsou způsobeny variabilitou biologického materiálu a že tedy vnímavost pokusných zvířat ozářených subletálními dávkami ionizujícího záření je stejná jako u zvířat kontrolních. Subletální dávky ionizujícího záření sice ovlivňují aktivitu AChE, ale nemění toxicitu a klinický průběh otravy vybraným OF.

Při ozáření letální dávkou (8 Gy) dochází u ozářených zvířat 7. den po ozáření k výraznějšímu snížení hodnoty LD₅₀. Rozdíl hodnoty LD₅₀ u ozářených a kontrolních zvířat je v tomto případě statisticky významný ($p < 0,05$). Příčinou zvýšené toxicity OF je zřejmě rozvinutá akutní nemoc z ozáření, která výrazně snižuje celkovou odolnost zvířat. Tato zvířata hynou do 30 dnů i bez intoxikace OF, na některý ze syndromů akutní nemoci z ozáření.

Statisticky nevýznamný rozdíl mezi hodnotami LD₅₀ u ozářených a neozářených potkanů intoxikovaných somanem a následně léčených atropinem a toxogoninem svědčí o tom, že nejen průběh intoxikace a toxicity OF, ale i léčebné ovlivnění intoxikace se podstatně neliší u ozářených zvířat vzhledem ke zvířatům neozářeným.

V případném válečném konfliktu, za předpokladu použití JZ a CHZ, můžeme tedy očekávat, že bude u ozářené živé síly subletální dávkou ionizujícího záření průběh intoxikace somanem i efekt jejího léčebného ovlivnění pravděpodobně stejný jako u živé síly neozářené. Subletální dávky ionizujícího záření přes svůj vliv na aktivitu AChE by neměly mít ochranný či zhoršující efekt na otravu bojovými OF.

Souhrn

V pokusech na samicích potkana byl sledován vliv celotělového ozáření gama zářením na klinický průběh intoxikace pokusných zvířat (0)-pinakolylmethanfluorofosfonátem na hodnotu základního ukazatele toxicity - střední smrtelné dávky (LD₅₀) a na léčebné ovlivnění intoxikace touto toxikou.

Ukázalo se, že při celotělovém ozáření potkanů subletální dávkou gama záření se průběh intoxikace i hodnoty LD₅₀ (0)-pinakolylmethanfluorofosfonátu při neléčené i léčené intoxikaci prakticky neliší od průběhu intoxikace a hodnot LD₅₀ při neléčené i léčené intoxikaci kontrolních pokusných zvířat. Rozdíly mezi hodnotami LD₅₀ byly statisticky nevýznamné. Pouze při ozáření potkanů letální dávkou záření, vlivem vývoje akutní nemoci z ozáření, dochází ke statisticky významnému snížení hodnoty LD₅₀ při intoxikaci zvířat 7. den po ozáření.

Celotělové ozáření subletální dávkou gama záření tedy nemění ani toxicitu vybraného organofosfátu, ani průběh neléčené či léčené intoxikace.

Poděkování

Autor děkuje p. M. Karáskové a J. Petrové za technickou spolupráci a p. V. Pacovské za pomoc při statistickém hodnocení.

Literatura

- BAJGAR, J.: Intoxikace organofosforovými inhibitory cholinesteráz, účinek, diagnostika a terapie. Novinky v medicíně, 34, 1985, s. 5-40.
- DAVYDOV, B. I.: Metabolizmus acetylcholina v gypotalamičeskoj oblasti mozga sobak, perenesšich ostruju lučevuju boleži. Radiobiologija, 1, 1961, s. 394-398.
- DAVYDOV, B. I.: Metabolizmus acetylcholina v talamičeskoj oblasti mozga sobak, perenesšich ostruju lučevuju boleži. Radiobiologija, 1, 1961, s. 550-554.
- HORSKÝ, J. - SKOPEC, F.: Histochemická detekce aktivity acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy v mozku krys po lokálním ozáření hlavy. In: Metabolismus buněk nervového systému, 2. díl, Bratislava, SAV, 1982, s. 125.

5. HRDINA, V. aj.: Toxikologie BCHL a zdravotnicko-protichemická ochrana, Učební text VLVDÚ JEP Hradec Králové, 1. díl, sv. 189, 1983, s. 87-88.
 6. CHRIPČENKO, I. P. et al.: K mechanismu dějství ionizujícího záření na aktivnost geksokinazy i cholinesterazy v mozku krys na fone izmenennoj funkci m-cholinergičeskich struktur. Radiobiologija, 17, 1977, s. 520-523.
 7. KASSA, J.: Změny aktivity acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy ve vybraných orgánech potkanů po celotělovém ozáření ionizujícím zářením a po intoxikaci (0)-pina-kolylmethanfluorofosonátem. Voj. zdrav. Listy - Sborník, 1989, č. 1/2, s. 42-48.
 8. KOLEKTIV AUTORŮ: Vojenská radiobiologie, Učební text VLVDÚ JEP Hradec Králové, 1. díl, sv. 128, 1975, s. 65-150.
 9. LIPŠIC, R. U. - KRACINOVÁ, M. A.: Acetylcholin i aktivnost cholinesterazy v dinamice lučevogo poraženija belych krys. Radiobiologija, 15, 1975, s. 534-537.
 10. MILANOVIČ, A.: Udružena povreda izazvana sarinom i gamazna-čenjem. Vojnosanitetski pregled, 6, 1987, s. 403-410.
 11. NUŽNYJ, V. P.: Analiz sostojanija i reaktivnyh svojstv choli-nergičeskoj systemy reguljacii v uslovijach totalnogo i lokalnogo (golova, tulovišče) oblučenija krys. Radiobiologija, 15, 1975, s. 93-97.
 12. OKOWSKI, Z. et al.: Response of motoneurons of the spinal cord to gamma radiation - a cytochemical study. Strahlentherapie, 143, 1972, s. 202-210.
 13. PAUSESCU, E. et al.: Changes in cerebral cholin acetyltransferase and acetylcholinesterase after exposure to cobalt-60 gamma-rays in association with some drug treatments. Strahlentherapie, 148, 1974, s. 203-220.
 14. REVA, A. D.: Ionizirujuščije izlučenija i nevrochimija. Atomizdat, Moskva, 1974, s. 239.
 15. SKOPEC, F. - BAJGAR, J. - VONDŘÁČEK, V.: Změny aktivity acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy po celotělovém ozáře-ní krys. Supplementum Sborníku věd. prací LF UK v Hradci Králo-vé, Vol. 25, No 3-4, 1982, s. 327-334.
 16. SKOPEC, F. Butyrylcholinesteráza. Informační zpravodaj VLVDÚ JEP Hradec Králové, Vol. 26, No 1, s. 79-84.
 17. SKOPEC, F. - PETÝREK, P. - KUNA, P.: Změny aktivity choli-nesteráz ve vybraných orgánech králíků ozářených ionizujícím zářením. Sborník věd. prací LF UK Hradec Králové, sv. 101, 1985, s. 3-38.
 18. SKOPEC, F.: Změny acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy po ozáření ionizujícím zářením. Informační zpravodaj VLVDÚ JEP Hradec Králové, Vol. 26, No 1, 1985, s. 85-97.
 19. VALCANA, T. - TIMERAS, P. S.: Effects of X-radiation on the development of the cholinergic system of the rat brain. I. Study of alterations in choline acetyltransferase and acetylcholinesterase activity and acetylcholinesterase synthesis. Environ. Physiol. Biochem., 4, 1974, s. 47-57.
- Klíčová slova:** Celotělové ozáření; Gama záření; Střední smrtelná dávka; Soman; Neléčená a léčená intoxikace.