

VLIV LÁTEK S RADIOPROTEKTIVNÍM ÚČINKEM NA VZNIK A ROZVOJ RADIČNÍ PNEUMONITIDY

Npor. MUDr. Jan ÖSTERREICHER, Ph.D., doc. RNDr. Jiřina VÁVROVÁ, CSc., Ing. Jiří KNÍŽEK, CSc.,
doc. MUDr. Pavel PETÝREK, CSc.

Ústav radiobiologie a imunologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

Úvod

Současné terapeutické prostředky dokáží významně ovlivnit postradiační změny, ke kterým dochází po jednorázovém ozáření dávkami přibližně do 10 Gy. Po expozici takových dávek ionizujícího záření dochází k rozvoji dřeňové formy akutní nemoci z ozáření (ANO). V případě ozáření dávkami vyššími než 8 Gy je pozorována zvýšená úmrtnost za 4 až 6 měsíců po ozáření (13, 14). Ta je zapříčiněna radiační pneumonitidou (RP). V případě úspěšné léčby RP by se významně posunula hranice přežití ozářených.

Pro individuální ochranu osob v případě jaderného konfliktu a při využívání ionizujícího záření v terapii nádorových onemocnění jsou hledány vhodné látky omezující škodlivý efekt záření na normální tkáň, případně urychlující regeneraci zářením poškozených tkání. Rozsáhlý literární přehled dostupných radioprotektivních látek je vyčerpávajícím způsobem zpracován v závěrečné zprávě doc. Vávrové (18). Z tohoto literárního přehledu vyplývá, že gamafos je v současné době látkou s největším radioprotektivním účinkem. Tento zástupce radioprotektivních látek obsahujících SH-skupinu byl použit i v našem experimentu.

Aby radioprotektivní látka mohla být použita pro vojenské účely, musí být splněna řada faktorů. Je snahou využívat látku mající hodnotu DRF=2. Takového DRF bylo dosaženo u gamafosu, avšak vedlejší účinky a způsob aplikace činí tuto látku nevhodnou k vojenskému použití (7). Je proto třeba hledat látku vhodnější i s nižším DRF kolem 1,4. Je možno předpokládat, že v mnoha případech ozáření při nehodách nebo za války budou ozáření částečně stíněni. Stínění může zvýšit farmakologický efekt radioprotektivních látek. U mnoha osob látky s DRF=1,4 mohou redukovat obdrženou dávku o 1-2 Gy, tj. z dávky LD₉₅ na LD₅₀ a tím v případě minimální postradiační terapie zachránit ozářenému život. Je jasné, že takováto radioprotekce musí mít minimální vedlejší účinky.

Ionizující záření ovlivňuje mimo jiné i metabolismus lipidů ve smyslu jejich peroxidace. To má za následek poruchu funkce buněčné membrány, zejména zvýšení propustnosti iontů, včetně vápníkových, přes membránu. Následkem zvýšené koncentrace intracelulárního vápníku se může iniciovat řada mechanismů vedoucích k buněčné deregulaci a nekróze. Antagonisté vápníku zabraňují zvýšenému vstupu vápníku do buněk a tím buňky do jisté míry chrání. Na druhé straně přímá inaktivace kys-

líkových radikálů nifedipinem (11) a diltiazemem (6) může být také významná z hlediska radioprotekce.

Vávrová a spol. (18) prokázali, že blokátor vápníkového kanálu - Diacordin (Léčiva, Praha) je významným radioprotektorem. Intraperitoneální aplikace diacordinu (100 mg/kg, 15 minut před ozářením) chránila myši před letálními účinky celotělového ozáření. Hodnota LD_{50/30} byla pro skupinu s fyziologickým roztokem stanovena 8,6 Gy a pro skupinu s diacordinem 12,2 Gy a DRF byl 1,42 (18).

Jedním z požadavků polního využití léčiv je jejich snadné použití. Jelikož experimentální výsledky ukazují, že diacordin byl per os účinný jen velmi málo, byl nahrazen nifedipinem, který je možno aplikovat sublinguálně. Dávku 10 mg (0,2 mg/kg) je možno u lidí rozkousat a ponechat v ústech k resorpci, nástup účinku je možno očekávat do 10 min.

Cardioxan firmy Eurocetus je z chemického hlediska dexrazoxan 1,2-bis-(3,5-dioxo-1-piperaziny) propan. Je to látka působící protektivně proti rozvoji myokardiálního poškození provázející terapii antracyklinovými cytostatiky (2, 8). Dexrazoxan podléhá intracelulární hydrolyze na chelatační látku podobnou kyselině etylendiaminotetraoctové (EDTA). Tato látka váže intracelulární železo, měď a zinek. V případě antracyklinů cardioxan váže železo, které potom nemůže s antracykliny tvořit komplexy, při kterých vznikají volné radikály. Úloha vazby železa v případě radioprotekce není tak jasná. Vávrová a spol. (18) prokázali radioprotektivní efekt cardioxanu (Eurocetus) aplikovaného 24 hodin před ozářením i. v. v dávce 10 mg/kg. Hodnota LD_{50/30} byla stanovena pro myši (C57BlxDBA/2)F₁ s fyziologickým roztokem 10,5 Gy a s cardioxanem 12,2 Gy a DRF=1,17.

Z literatury je známo (1), že látky stimulující monocyto-makrofágový systém mají radioprotektivní efekt. Mezi imunomodulátory další generace, vzhledem k tomu, že se nejedná o bakteriální lyzát, ale o vysoce purifikovanou frakci ribosomů izolovaných z *Klebsiella pneumoniae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* A a *Haemophilus influenzae*, patří preparát ribomunyl (Pierre Fabre Médicaments), který jsme zařadili do naší kombinace. Aplikace ribomunylu 24 hodin před letálním ozářením měla radioprotektivní efekt, DRF byl stanoven 1,2 (16). Mechanismy radioprotektivního účinku imunomodulačních látek nejsou zcela jasné. Ukazuje se, že vedou v organismu k indukci endogenní tvorby řady cytokinů, především IL-1, TNF a SCF. Byl popsán vzestup tvorby IL-1 po aplikaci ribomunylu

(3). Aplikace anti-IL-1 před aplikací tohoto léčiva významně snížila vzestup CFU-GM v kostní dřeni myši 8. den po ozáření a zabránila vzestupu počtu neutrofilních granulocytů v periferní krvi ozářených myši chráněných ribomunylem. Naopak podání anti-TNF omezila vzestup CFU-S v kostní dřeni a zabránila zvýšení hematokritu v periferní krvi (15). Navíc aplikace ribomunylu 24 hodin před ozářením zvýšila radioprotektivní efekt diacordinu především z hlediska rychlejší obnovy počtu granulocytů u ozářených myši a počtu endogenních kolonií na slezině.

Je možné předpokládat, že optimálního přežití může být dosaženo látkami, případně kombinacemi látek, které mohou působit ve všech oblastech radioprotekce. Protektivní a reparační látky redukuje koncentraci reaktivních látek vznikajících při radiolýze vody a také urychlují regeneraci přežívajících buněk včetně kmenových, což vede ke zvýšené proliferaci a funkční schopnosti přežívajících buněk.

Cílem naší práce je ověřit radioprotektivní efekt nifedipinu, cardioxanu, ribomunylu a jejich kombinace a srovnat jejich účinek s podáním gamafosu. V této práci jsme přistoupili ke sledování vlivu adalatu ze skupiny blokátorů vápníkového kanálu, ribomunylu ze skupiny imunomodulátorů a cardioxanu na vznik a rozvoj postradiačních plicních změn, resp. radiační pneumonitidy.

Materiál a metoda

Pokusná zvířata a jejich ozařování

K experimentu byli použiti myši samci kmene (C57Bl/6xDBA/2)F₁ ve stáří 8-12 týdnů o hmotnosti 24-34 gramů. Laboratorní zvířata byla krmena dietou DOS-2B a napájena vodovodní vodou ad libitum. Zvířata byla ozářena gama zářením použitím kobaltového zdroje Chisotron Chirana ve vzdálenosti 0,5 m od zdroje, dávkovým příkonem 1,2 Gy/min. Před ozářením byla navozena lehká narkóza roztokem složeným z 1 dílu Romety R (Spofa, Praha), ze 3 dílů Narkamonu (Léčiva, Praha) a z 12 dílů fyziologického roztoku. Tento narkotizační roztok byl aplikován intramuskulárně v dávce 10 ml/kg. Lokální ozáření hrudníku myši bylo realizováno ve fixační komoře s 10 cm silnou vrstvou olověných destiček, zabraňujících ozáření ostatních částí těla dávkou větší než 2-3 % (12). Zvířata byla v průběhu experimentu vážena 1krát týdně počínaje dnem, kdy byla ozářena.

Laboratorní zvířata byla rozdělena do 6 skupin. Každá skupina obsahovala 6 myši ozářených 16 Gy, které byly vyšetřeny 24 týdnů po ozáření.

1. skupina byla chráněna intraperitoneálním podáním gamafosu v koncentraci 300 mg/kg 30 minut před ozářením (G.).

2. skupina myši obdržela adalat v koncentraci 1,25

mg/kg (A. 1,25).

3. skupině zvířat byl aplikován adalat v koncentraci 2,5 mg/kg (A. 2,5).

4. skupině byl podán ribomunyl v koncentraci 1,25 mg/kg (RIB.).

5. skupina zvířat byla chráněna podáním cardioxanu v koncentraci 10 mg/kg (CARD.).

6. skupině myši byla aplikována kombinace adalatu (1,25 mg/kg), ribomunylu (1,25 mg/kg) a cardioxanu (10 mg/kg) (KOMB.).

7. skupině byl podán pouze fyziologický roztok v objemu 0,25 ml (F. R.)

Aplikace léčiv

Gamafos

Byl použit gamafos, jehož účinnou látkou je S-2-(3-aminopropylamino) etylester kyseliny thiofosforečné syntetizovaný skupinou ing. Cyrila Krajčoviče, CSc. z Výrobně opravárenského závodu 072 v Zemianských Kostolanech. Látka byla rozpuštěna ve fyziologickém roztoku a aplikována intraperitoneálně v dávce 300 mg/kg 30 minut před ozářením.

Adalat

Byl použit adalat firmy Bayer, inf. 50 ml/ 5 mg, který byl rozpuštěn v infuzním roztoku obsahujícím 18 % (obj.) etanolu a podán intraperitoneálně cestou 30 min před ozářením v dávkách 1,25 a 2,5 mg/kg.

Ribomunyl

Byl použit ribomunyl firmy Pierre Fabre Médicament, jehož aktivní složkou je směs ribosomů a proteoglykanů patogenních mikroorganismů. Látka byla suspendována ve fyziologickém roztoku a aplikována subkutánně 24 hodin před ozářením v dávce 1,25 mg/kg.

Cardioxan

Byl použit cardioxan firmy Chiron, inj. à 500 mg, kde je aktivní složkou dextrazoxan. Cardioxan byl rozpuštěn v 0,448 M fosfátovém pufru (79,8 g Na₂HPO₄·2 H₂O) a aplikován nitrožilně 20 hodin před ozářením v dávce 10 mg/kg.

Trojkombinace léčiv

Bylo použito kombinované podání adalatu v koncentraci 1,25 mg/kg, cardioxanu a ribomunylu za stejných podmínek, jako je popsáno výše.

Fyziologický roztok

Byl použit fyziologický roztok (FN, Hradec Králové), který byl aplikován 2krát týdně podáván subkutánní cestou v dávce 0,25 ml. První podání bylo provedeno 2 hodiny po ozáření a poslední aplikace fyziologického roztoku byla provedena dva dny před usmrcením pokusných zvířat pro histologické vyšetření.

Histologické vyšetření

Po uplynutí daných časových intervalů byly myši usmrceny cervikální dislokací. Při pitvě odebrané plicce byly fixovány ve formolu, tkáňové partikule posléze zality do parafínu a nakrájeny pomocí mikrotomu Meopta. Po natažení řezů na sklíčka byly preparáty barveny hematoxylinem-eozinem (k určení exprese známek radiační pneumonitidy), kombinovaným trichromem (k měření tloušťky alveolárních sept), chloracetátesterázou (k počítání neutrofilních granulocytů v plicní tkáni), podle Malloryho (k určení přítomnosti hyalinních blanek) a Gramovým barvením (k posouzení bakteriální infekce). Po obarvení byly preparáty odvodněny a zamontovány použitím kanadského balzámu a krycího sklíčka.

Sledování infiltrace plicní tkáně neutrofilními granulocyty

Ke sledování infiltrace plicní tkáně neutrofilními granulocyty byly použity histologické preparáty barvené chloracetátesterázou. Histologické preparáty byly kvantifikovány ve světelném mikroskopu AMPLIVAL (Carl Zeiss, Jena). V každém preparátu bylo při zvětšení 640krát hodnoceno 15 náhodně vybraných zorných polí. V každém zorném poli byl určen počet neutrofilních granulocytů, jejichž cytoplazma se barví červeně a ostatní tkáň je zbarvena světle hnědě.

Sledování přítomnosti hyalinních blanek

Ke sledování přítomnosti hyalinních blanek byly zvoleny histologické preparáty barvené podle Malloryho. Hyalinní blanky tak byly barevně diferencovány do červenohnědé barvy, kdežto ostatní tkáň získala světle hnědou barvu. V každém preparátu se posuzovala pouze přítomnost či nepřítomnost hyalinních blanek.

Měření tloušťky alveolárních sept

K měření tloušťky alveolárních sept byly zvoleny histologické preparáty barvené kombinovaným trichromem. Histologické preparáty byly vyhodnoceny za použití světelného mikroskopu BX 40 (Olym-

pus, Praha) počítačové analýzy obrazu - LUCIA M (Laboratory Imaging, Praha). V každém preparátu bylo při 400násobném zvětšení hodnoceno 6 náhodně vybraných zorných polí o velikosti $71\,448,7\,\mu\text{m}^2$. V každém zorném poli bylo měřeno 10 náhodně vybraných alveolárních sept. Alveolární septa byla měřena v nejužším místě svého průběhu. Výsledky byly získány a zapisovány s přesností na tisíce mikrometrů.

Měření histologické exprese radiační pneumonitidy

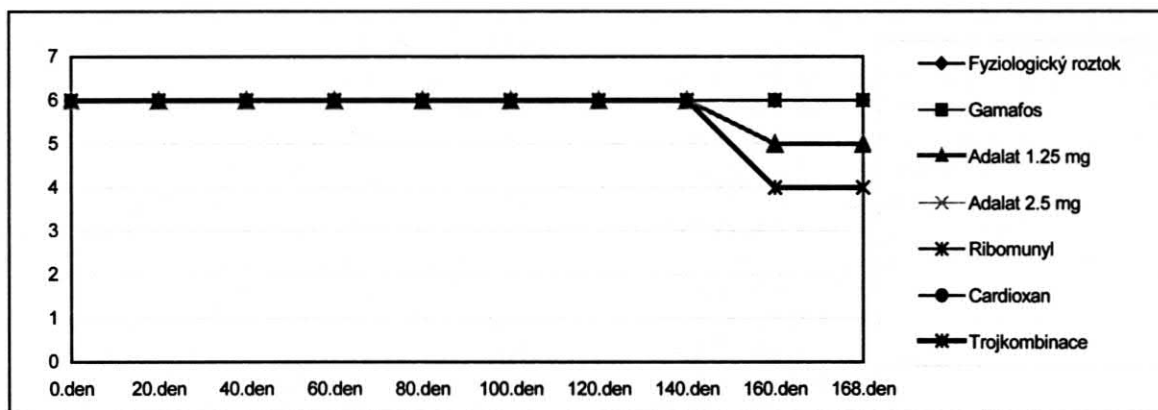
Ke sledování histologické exprese RP byly zvoleny preparáty barvené hematoxylinem-eozinem. Histologické preparáty byly vyhodnoceny za použití světelného mikroskopu BX 40 (Olympus, Praha) počítačové analýzy obrazu - LUCIA M (Laboratory Imaging, Praha). V každém preparátu bylo při 200násobném zvětšení hodnoceno 6 náhodně vybraných zorných polí o velikosti $1\,162\,000\,\mu\text{m}^2$. V případě zjištění známek RP v zorném poli byla změřena plocha lokality. Za známky RP byly považovány intersticiální a intraalveolární edém, ztlustění sept, zánětlivá infiltrace alveolárních sept a přítomnost pěnovitě změněných makrofágů a přítomnost hyalinních membrán.

Statistické vyšetření

K určení signifikantnosti dat byly získané údaje o tloušťce alveolárních sept, procentuální exprese RP a přítomnosti neutrofilních granulocytů byly počítány testem podle Mann-Whitneyho. V tabulkách jsou uvedeny hodnoty průměrů jednotlivých skupin $\pm$ směrodatná odchylka průměru (S. E. M.). Ke zjištění významnosti rozdílů při sledování přítomnosti hyalinních blanek a přežívání zvířat byl použit Fisherův test.

Výsledky

Za 24 týdnů po ozáření dávkou 16 Gy celkově uhynuly ve všech skupinách pouze 3 myši. Jedna myš 147. den ve skupině zvířat chráněných adala-



Graf 1 Přežívání myší ozářených dávkou 16 Gy do 168. dne

Tabulka 1

Vliv radioprotektiv na expresi sledovaných ukazatelů

Ukazatel/Radioprotekce	F. R.	G.	A. 1,25	A. 2,5	RIB.	CARD.	KOMB.
Expres RP ($v \cdot 10^3 \times \mu m^2$)	557±67	102±37	485±81	315±68	477±82	569±80	492±83
Počet neutrofilů na pole	3,63±0,39	0,34±0,12	0,67±0,15	2,44±0,37	7,89±0,94	5,58±0,57	8,65±0,58
Přítomnost hyalinních blanek (v %)	50	0	60	0	33	33	75
Tloušťka sept (v μm)	7,18±0,19	5,55±0,11	6,40±0,13	6,09±0,12	6,57±0,15	6,30±0,11	7,22±0,27

tem v koncentraci 1,25 mg/kg a dvě myši uhynuly 161. den ve skupině s aplikací trojkombinace adalatu, ribomunylu a cardioxanu. Rozdíly přežívání zvířat mezi jednotlivými skupinami nebyly statisticky významné. Při histologickém vyšetření plic laboratorních zvířat Gramovým barvením nebyla nalezena infekční agens.

Histologická exprese známek RP

Při sledování skupin zvířat s aplikací gamafosu a adalatu v dávce 2,50 mg/kg byla zjištěna významně menší exprese histologických známek RP (intra-alveolární edém, intersticiální edém provázený ztlusněním sept, zánětlivá infiltrace alveolárních sept, přítomnost pěnovitě změněných makrofágů a výskyt hyalinních membrán) vůči jedincům kontrolní skupiny léčené fyziologickým roztokem ($p < 0,001$, resp. $p < 0,03$). U myši chráněných pomocí gamafosu byly naměřeny statisticky významně nižší hodnoty sledovaného ukazatele než u ostatních skupin s aplikací radioprotektivních látek mimo skupiny zvířat s podáním adalatu v koncentraci 2,5 mg/kg ($p < 0,02$). Dále byl zjištěn významný rozdíl mezi skupinami s podáním adalatu v koncentraci 2,5 mg/kg a skupinou s aplikací cardioxanu ($p < 0,05$). Hodnoty exprese RP u zvířat chráněných adalatem o dávce 2,5 mg/kg byly pouze hraničně nižší než u skupin s podáním trojkombinace léčiv a adalatu o dávce 1,25 mg/kg ($p < 0,1$).

Infiltrace plicní tkáně neutrofilními granulocyty

U myši chráněných gamafosem a adalatem obou koncentrací bylo naměřeno statisticky významně nižší množství neutrofilních granulocytů než u zvířat kontrolní skupiny ($p < 0,03$). Naopak u jedinců s podáním ribomunylu, cardioxanu a trojkombinace ribomunylu, cardioxanu a adalatu bylo pozorováno významně vyšší množství neutrofilů oproti zvířatům z kontrolní skupiny ($p < 0,02$). Mezi skupinami zvířat chráněnými radioprotektivními látkami nebyly zjištěny významné rozdíly pouze mezi jedinci s aplikací ribomunylu a cardioxanu ($p < 0,05$), hraničně významný rozdíl naměřených hodnot byl pozorován jen mezi skupinami zvířat chráněných gamafosem a adalatem v koncentraci 1,25 mg/kg ($p < 0,1$). Ostatní porovnání naměřených hodnot mezi sledovanými skupinami byla vždy statisticky významně odlišná ($p < 0,04$).

Sledování přítomnosti hyalinních blanek

Při histologickém vyšetření nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly výskytu hyalinních blanek v plicní tkáni mezi kontrolní skupinou a skupinami zvířat s podáním radioprotektivních látek. Rozdíly výskytu sledovaného markru u skupiny zvířat chráněných trojkombinací ribomunylu, cardioxanu a adalatu vůči skupinám myši s aplikací gamafosu a adalatu v koncentraci 2,5 mg/kg byly pouze na hranici významnosti ($p < 0,07$). Mezi ostatními skupinami s aplikací radioprotektivních látek nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly výskytu hyalinních blanek.

Měření tloušťky alveolárních sept

Měřením tloušťky alveolárních sept 168 dnů po ozáření gama zářením o dávce 16 Gy bylo pozorováno vysoce významné snížení tloušťky alveolárních sept u zvířat chráněných gamafosem a adalatem v koncentraci 2,5 mg/kg ($p \leq 0,001$), významné snížení tloušťky alveolárních sept u jedinců s aplikací cardioxanu ($p < 0,05$) a ve skupině myši po podání ribomunylu byl zjištěn jen hraničně významný rozdíl ($p < 0,08$) vůči kontrolní skupině. U jedinců chráněných adalatem v koncentraci 1,25 mg/kg a trojkombinací adalatu, ribomunylu a cardioxanu nebyl zaznamenán významný rozdíl tloušťky sept vůči myším léčeným fyziologickým roztokem.

Mezi skupinami s podáním radioprotektivních látek byl nejlepší efekt naměřen u zvířat chráněných gamafosem, když tloušťka alveolárních sept byla statisticky významně nižší oproti ostatním skupinám ($p < 0,001$). Ve skupině myši s aplikací trojkombinace adalatu, ribomunylu a cardioxanu byla naměřena septa s největší tloušťkou. Hodnoty výsledků měření u této skupiny byly statisticky významně vyšší vůči skupinám zvířat chráněných gamafosem, adalatem v koncentraci 2,5 mg/kg a cardioxanem ($p < 0,04$), hraničně větší tloušťka sept byla pozorována vůči skupinám s aplikací adalatu v koncentraci 1,25 mg/kg a cardioxanu ($p < 0,08$). Dále byla zaznamenána významná snížení sledovaného ukazatele v závislosti na koncentraci podaného adalatu ($p < 0,05$). U ostatních skupin s aplikací radioprotektivních látek nebyly naměřeny statisticky významné rozdíly tloušťky alveolárních sept.

Diskuse

V této práci jsme sledovali vliv radioprotektivních látek v případě lokálního ozáření oblasti hrudníku, kdy krvetvorba nebyla zářením významně poškozena. Pro sledování terapeutických a radioprotektivních účinků podávaných látek byl zvolen časový interval 24 týdnů po ozáření dávkou 16 Gy. U ozářených myší (C57Bl/6xDBA/2)_{F₁} dávkou 16 Gy podle našich zkušeností nebyl do 24 týdnů pozorován významný úhyn (17, 18). I v tomto experimentu nebyl patrný významný úhyn po 24 týdnech po ozáření dávkou 16 Gy.

Radioprotektivní efekt gamafosu byl prokázán u všech měřených ukazatelů kromě přítomnosti hyalinních blanek a byl ze všech radioprotektiv nejúčinnější.

U zvířat chráněných adalatem byla zjištěna nejen závislost účinku na koncentraci látky, ale i výrazný efekt oproti kontrolní skupině zvířat v případě sledování exprese histologických známek RP, samotné přítomnosti hyalinních blanek a měření tloušťky alveolárních sept.

Cardioxan aplikovaný 20 hodin před celotělovým ozářením měl u myší radioprotektivní efekt. Zdá se, že jeho radioprotektivní efekt byl spojen se změnami radiosenzitivity kmenových buněk krvetvorby v průběhu buněčného cyklu. Pod vlivem cardioxanu vstupují kmenové buňky do buněčného cyklu a v době ozáření (za 20 hodin po aplikaci) jsou již v radiorezistentní S fázi (8). Kombinace ribomunylu 0,5 mg/kg a cardioxanu 5 mg/kg měla významný radioprotektivní efekt, DRF byl stanoven 1,31. Radioprotektivní efekt cardioxanu jsme však neprokázali u lokálně ozářených myší. Expresí radiační pneumonitidy 168. den po ozáření 16 Gy byla srovnatelná s nechráněnou skupinou. Počet neutrofilních granulocytů byl signifikantně vyšší u skupiny s cardioxanem oproti skupině s fyziologickým roztokem.

Literární výsledky ukazují (5, 9, 10), že vzhledem k rozdílnému mechanismu radioprotektivního účinku jednotlivých látek a jejich toxicitě v případě použití vyšších, z hlediska radioprotekce nejúčinnějších dávek, bude k možnému praktickému využití nejvhodnější kombinace několika látek. Z našich výsledků vyplývá, že účinek zejména ribomunylu, cardioxanu a trojkombinace léčiv, který spočívá ve stimulaci progenitorů kostní dřeně k vyšší produkci hlavně granulocytů (19), se negativně projevuje ve zvýšené infiltraci plicní tkáně neutrofilními granulocyty, jedné z diagnostických známek radiační pneumonitidy. Můžeme se domnívat, že zvýšená infiltrace plic neutrofily je způsobena především účinkem ribomunylu a menší míře efektem aplikace cardioxanu.

Tento jev lze vysvětlit indukcí cytokinů, především IL-1 (3), která se ukázala významná z radioprotektivního hlediska, při obnově počtu neutrofil-

ních granulocytů v periferní krvi, ovlivnila z dlouhodobého hlediska i počet neutrofilních granulocytů 168 dnů po ozáření oblasti hrudníku, což vedlo k zhoršení průběhu RP u skupin s ribomunylem. Fuks (4) předpokládá, že jedním z mechanismů poškození plic a vzniku RP je zvýšení IL-1 a TNF, v jehož důsledku se zvyšuje hladina ceramidu (sekundárního signálu apoptózy) vedoucí k vzestupu apoptotické smrti endotelových buněk. V důsledku poškození plicních kapilár dochází k průniku kapaliny do plicních prostorů a zhoršení průběhu RP.

Souhrn

Sledovali jsme přežívání zvířat a expresi histologických známek radiační pneumonitidy, přítomnost hyalinních blanek, počet neutrofilních granulocytů a intenzitu intersticiálního edému plic u myší (C57Bl/6xDBA/2)_{F₁} 168 dní po γ -ozáření oblasti plic dávkou 16 Gy. Zvířatům byl před ozářením podán gamafos (300 mg/kg), Adalat (1,25 a 2,5 mg/kg), ribomunyl (1,25 mg/kg), cardioxan (10 mg/kg) a kombinace adalatu (1,25 mg/kg), ribomunylu a cardioxanu. Radioprotektivní efekt byl zaznamenán u zvířat chráněných gamafosem u všech sledovaných ukazatelů kromě přítomnosti hyalinních blanek. U ostatních skupin zvířat nebyly získané hodnoty přesvědčivé. Navíc byly nalezeny vysoké hodnoty počtu neutrofilních granulocytů zejména u skupin zvířat léčených cardioxanem a ribomunylem.

Literatura

1. AINSWORTH, E.J. - CHASE, H.B.: Effect of microbial antigens on irradiation mortality in mice. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1959, vol. 102, p. 483-485.
2. BLÁHA, et al.: Dexrazoxan a jeho možnosti ochránit lidský organismus před poškozením zářením a cytostatiky. *Voj. zdrav. listy*, 1995, roč. 64, č. 2, s. 57-59.
3. BOTTEX, C., et al.: Effect of two bacterial extracts, OM-89 and Broncho-Vaxom, on IL-1 release and metabolic activity of murine macrophage cell-line. *Int. J. Immunother.*, 1988, vol. 4, p. 203.
4. KOLLER, P.T. - BERGMANN, S.R.: Reduction of lipid peroxidation in reperfused isolated rabbit hearts by diltiazem. *Circ. Res.*, 1989, vol. 65, p. 838-846.
5. KUNA, P.: Ochranný účinek Cystaminu a Gamafosu při vlivu gama záření a neutronů na savčí organismus. [Doktorská disertační práce], Hradec Králové, VLVÚ JEP, 1985. 318 s.
6. MAREŠOVÁ, J., aj.: Radioprotektivní účinek Cardioxanu (ICRF-187) při léčbě antra-cyklinovými cytostatiky a možnosti jeho sledování. *Prak. Lék.* 1994, vol. 74, č. 1, s. 24-25.
7. SHRIDI, F. - ROBAK, J.: The influence of calcium channel blockers on superoxide anions. *Pharmacol. Res. Commun.*, 1988, vol. 20, p. 13-21.
8. SKOPEC, F.: Metoda pro ozařování oblasti hlavy u krys. In *Sbor. věd. Prací VLVÚ JEP Hradec Králové. Hradec Králové, VLVÚ JEP*, 1987, sv. 101, s. 169-175.
9. TRAVIS, E.L.: The sequence of histological changes in mouse lungs after single doses of X-rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1980, vol. 6, p. 345-347.
10. TRAVIS, E.L., et al.: WR-2721 protection of pneumonitis and fibrosis in mouse lung after single doses of X-rays. *Int.*

- J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1984, vol. 10, p. 243-251.
11. VÁVROVÁ, J.: Role of IL-1 and TNF in the Ribomunyl-induced radioprotection. *Fol. Biol. (Prague)*, 1995, vol. 41, p. 23-30.
 12. VÁVROVÁ, J. - FILIP, S.: Možnosti využití cytokinů v terapii a protekci radiačního poškození. [Závěrečná výzkumná zpráva]. Hradec Králové, VLA JEP, 1993. 99 s.
 13. VÁVROVÁ, J. - PETÝREK, P.: Radiační poškození plic. *Voj. zdrav. Listy*, 1991, roč. 60, č. 1, s. 33-37.
 14. VÁVROVÁ, J. - PETÝREK, P. - REŠL, M.: Radioprotektivní efekt blokátorů vápníkového kanálu v kombinaci s cytokiny. [Závěrečná výzkumná zpráva]. Hradec Králové, VLA JEP, 1995. 92 s.
 15. HOFER, M., et al.: Hematopoietic recovery in repeatedly administered combination of diclofenac and glucan. *J. Leucocyte biology*, 1993, vol. 53, p. 185-189.
 16. FUKS, Z.: Growth factor and radiosensitivity. In *Book of abstracts. Diagnosis and treatment of radiation injury international conference*. Rotterdam, 30. 8.-3. 9. 1998.
 17. PATCHEN, ML. - MacVITTIE, TJ. - JACKSON, WE.: Post-irradiation glucan administration enhances the radioprotective effects of WR-2721. *Radiat. Res.*, 1989, vol. 117, p. 59-69.
 18. POSPÍŠIL, M., et al.: Enhancement of hematopoietic recovery in gamma-irradiated mice by the joint use of Diclofenac, an inhibitor of prostaglandin production, and Glucan, macrophage activator. *Exp. Hematol.*, 1992, vol. 20, p. 891-895.
 19. VÁVROVÁ, J., et al.: Radioprotektivní efekt malých dávek kombinace cardioxanu, nifedipinu a ribomunylu. [Závěrečná výzkumná zpráva]. Hradec Králové, VLA JEP, 1998. 72 s.
- Klíčová slova: Radiobiologie; Radiační pneumonitida; Radioprotekce; Histologie.
- Do redakce došlo 10. 8. 1999