CHEMICKÉ RADIOPROTEKTIVNÍ LÁTKY: MINULOST, SOUČASNOST A BUDOUCNOST

Chemical radioprotective substances: The past, the present and the future

8: 1 - 200, 2006
ISSN 1212-4117

Pavel Kuna

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie

Summary

The development of nuclear weapons, growing consumption of electric energy produced by atomic power plants and their nuclear accidents, everyday radiotherapy of oncological patients and long-term flight of man into cosmic space are reasons for intensive radiobiological research. The main purpose is to find effective, non-toxic chemical compounds, which would be able to protect mammals against different types of postirradiation damage.

Key words: radioprotection – chemical radioprotective substances – cystamine – amifostine – gamma-phos, WR-2721 – aminothiols

Souhrn

Vývoj jaderných zbraní, rostoucí potřeba elektrické energie vyráběné atomovými elektrárnami a jejich jaderné havárie, každodenní radioterapie onkologických nemocných a dlouhodobé lety člověka do kosmického prostoru jsou důvodem pro intenzivní radiobiologický výzkum. Hlavním cílem je najít netoxické účinné chemické sloučeniny, které by byly schopné chránit savce před různými typy postradiačního poškození.

Klíčová slova: radioprotekce – chemické radioprotektory – cystamin – amifostin – gamafos – WR-2721 – aminotiol

ÚVOD

Zájem o chemické radioprotektivní látky je spojen s mimořádným rozvojem analýz biologického účinku ionizujícího záření na všech úrovních živých organismů, zvláště savců, především v druhé polovině 20. století. Po zkušenostech s mírovým využitím ionizujícího záření ve zdravotnictví v rentgenologické diagnostice v první polovině 20. století poznává lidstvo enormní ničivé účinky štěpných jaderných zbraní v Japonsku v roce 1945 v Hirošimě a Nagasaki. Zbraně byly vyvinuty mezinárodním týmem vědců v USA a naznačily, že nastala etapa mimořádného ohrožení lidstva. Lékaři definovali zvláštní onemocnění - nemoc z ozáření, vnitřní a zevní kontaminaci radioaktivními látkami a lze bez nadsázky říci, že nastal boj o přežití lidské populace na naší zeměkouli (Dienstbier, 1979).

V roce 1954 byla spuštěna v Obninsku (SSSR) první jaderná elektrárna na světě a do života modré planety vstoupila nová dimenze mírového využití poznatků jaderné fyziky k zabezpečení lidstva potřebnou energií pro jeho další rozvoj (Santholzer, 1949). Jaderné elektrárny

však představují v životě společnosti i nezanedbatelná rizika, o nichž jsme se při jejich haváriích všichni přesvědčili, nejvýrazněji před 20 lety v ukrajinském Černobylu. Současné využití ionizujícího záření v moderních zobrazovacích metodách (CT, MRI aj.) umožňuje precizní diagnostiku, ale se zvýšením dávky ionizujícího záření při jednotlivých vyšetřeních. Také radioterapie s pomocí moderních urychlovačů nebo neutronových zdrojů je mimořádným pokrokem k likvidaci nádorových onemocnění v optimálním spojení s cytostatickou a chirurgickou léčbou. Od letu Jurije Gagarina do vesmíru v dubnu 1961 již také uplynulo několik desítek let a bohatým nadšením pro kosmos se již otevřely i turistické cesty za hranice zemské přitažlivosti. Bohužel i tam hrozí ionizující záření.

Načrtnutý historický úvod využití ionizujícího záření ve vojenských konfliktech a v míru v řadě oborů, zvláště v jaderné energetice, medicíně a při výzkum kosmu, přibližuje logickou potřebu účinných ochranných látek, prostředků a postupů ke snížení rizika nežádoucích účinků ionizujícího záření.

VÝVOJ CHEMICKÉ RADIOPROTEKCE

Radioprotektivní účinek **aminokyseliny cysteinu** poprvé popsali američtí radiobiologové Patt et al. (1949). Cystein podaný krysám před letálním rentgenovým ozářením zabránil uhynutí velkého počtu zvířat v údobí po ozáření. Tento poznatek dokázal reálnou možnost snížit biologický účinek ionizujícího záření u savců v oblasti smrtících dávek záření. Cílem následného obrovského rozmachu radiobiologie bylo najít chemickou látku s co nejvyšším ochranným účinkem, vhodnou pro ochranu lidského organismu před ionizujícím zářením. Znamenalo to najít vhodnou molekulu, dokázat jí syntetizovat, prokázat u ní radioprotektivní účinek, zjistit další farmakologické účinky, které nebudou na překážku bezpečnému podání a zvolit vhodnou aplikační cestu a farmaceutickou formu. V podstatě šlo o to, objevit takové látky a připravit je postupně ke klinickému použití, podobně jako jiné nové léčivo. Již za 2 roky popsali Z. M. Bacq a spol. (1951) z farmakologického ústavu lutyšské univerzity v Belgii o 5x vyšší ochranný účinek **cysteaminu** ve srovnání s cysteinem po podání ekvimolárního množství látky. Disulfid cysteaminu **cystamin** byl v dalším období podrobně zkoumán pro praktické perorální podání (Bacq, 1965, Brown, 1967, Dostál, 1969, Dostál et al., 1972, Huber a Spode, 1961 a 1963, Jarmoněnko, 1969, Kuna, 1972b, 1981a, 1985a, 1985b, Semenov, 1967, Tikal et al., 1979, Tkadleček a Jurášková, 1967, Vladimirov a Džarakjan, 1982). Byl také první radioprotektivní látkou zaregistrovanou Státním ústavem pro kontrolu léčiv v Praze pro použití v bývalém Československu za mimořádných podmínek. Tablety cystaminu byly součástí tzv. individuální lékárničky vojáka.

Uvedené chemické radioprotektivní látky (dále RPL) jsou dnes již klasické **aminotiooly, aminoalkylioaly** nebo **síru obsahující radioprotektivní látky**. Jejich ochranný účinek byl původně popsán u myši celotělově ozářených buď rtg, nebo gama ozářením s kritériem přežití letálně ozářených skupin zvířat do 30. dne po expozici.

V Československu publikovali první vlastní experimentální zkušenost s cysteaminem Dienstbier a Čámský (1954), přehlednou informaci poskytl Chutný et al. (1958). K zmírnění nežádoucích účinků radioterapie prvně v ČSR použili cysteamin Ďurkovský a Siracká-Veselá (1958) v tehdejší Onkologickém ústavu pro Slovensko v Bratislavě.

Jestliže chceme najít novou radioprotektivní látku, je nutné vědět, před jakým druhem ionizujícího záření budeme savčí organismus chránit, poněvadž jako radiobiologové víme, že při interakci jednotlivých druhů ionizujícího záření (alfa, beta, gama, rentgenové, také rtg či X záření a neutronů) s živým organismem dochází k rozdílným mechanismům poškození v důsledku odlišné pronikavosti záření do organismu, jeho různé ionizační hustoty při průchodu organismem. Jednotlivé druhy záření mají různou biologickou účinnost, která je vyjádřena odlišnými hodnotami RBÚ, což je zkratka pro **relativní biologickou účinnost**. Při úvahách o reálném nebezpečí vybraného ionizujícího záření bereme v úvahu i dolet jednotlivých druhů záření přirozeným prostředím okolního vzduchu.

ZADÁNÍ VOJENSKÉ

Od počátku bylo složité. Na základě zkušeností z výbuchů **štěpných jaderných zbraní (JZ)** na japonská města v srpnu 1945 s ráží přibližně 12,5 kt trinitrotoluenu (TNT) v Hirošimě a 22 kt v Nagasaki bylo zevní ozáření osob způsobeno pronikavou radiací, tj. zevním **gama** ozářením a **neutrony** štěpné reakce emitovanými bezprostředně po výbuchu. Tyto účinky byly zčásti překryty dalšími ničivými faktory JZ, tj. tlakovou a tepelnou (současně světelnou) vlnou. Štěpné jaderné zbraně jsou často označovány jako **A-bomby**.

V následném radioaktivně zamořeném prostředí zasažených měst po výpadu směsi štěpných produktů uranu-235 z radioaktivního mraku vzniklého štěpnou jadernou reakcí (jednofázová JZ, charakterizovaná štěpením ^{235}U nebo ^{239}Pu) dominovalo zevní ozáření **gama**, které se mohlo sdružovat s účinky zevní a vnitřní **kontaminace radioaktivními látkami**. Nutno poznamenat, že popisované radioprotektivní látky nejsou určeny k ochraně člověka před poškozením kůže a sliznic, ani před vstupem radionuklidů do organismu, ani k urychlení eliminace radioaktivních látek inkorporovaných v těle člověka.

23. září 1949 byla v tehdejší SSSR vyzkoušena první štěpná jaderná zbraň, čímž skončil monopol USA ve vlastnictví odstrašujících jaderných zbraní a byl nastartován závod ve zbrojení.

První vodíkovou bombu (**H-bombu**) vyzkoušeli v Americe 12.8.1952, v Sovětském svazu po roce 12.8.1953. V roce 1957 vstupuje do klubu majitelů JZ Velká Británie, Francie v roce 1960, Čína pak v roce 1964.

S vývojem miniaturizovaných štěpných jaderných zbraní (kolem 1 kt) a miniaturizované dvoufázové zbraně vodíkové (1. fáze štěpení opět ^{235}U nebo ^{239}Pu , dosažení vysoké teploty, při níž nastává 2. fáze jaderných reakcí - syntéza jader lehkých prvků – deuteria, tritia, lithia), tj. **zbraně neutronové (N-bomby)**, vznikla po jejich zavedení do výzbroje vojsk koncem 70. let potřeba rozvoje radioprotektivních látek proti zevnímu ozáření hlavně **neutrony**, které v průběhu štěpení malé 1 kt jaderné zbraně nebo ve fázi syntézy jader lehkých prvků neutronové pumy (1-5 kt) přesahovaly dosah jiných fyzikálních ničivých faktorů těchto zbraní, tj. tlakové a tepelné vlny. Miniaturizované štěpné a neutronové zbraně byly tak určeny ne k ničení budov či vojenské techniky, ale výběrově k **likvidaci osob** zevním gama-neutronovým ozářením při zachování materiálních hodnot protivníka (Dostál, 1989).

Zatímco **gama záření** způsobuje poškození organismu většinou **nepřímým účinkem**, převážně prostřednictvím radikálů vznikajících hlavně z vody (70 % průměrně u savců) a kyslíku, **neutrony** při průniku tkáněmi organismu působí **přímo** na významné makromolekuly biologického absorptoru (DNA, RNA, enzymy apod.). Poněvadž se předpokládalo, že chemické radioprotektory nemohou chránit významné biomolekuly před přímou absorpcí energie ionizujícího záření, tj. před neutrony, vyvstal před radiobiologi nový úkol, prověřit dosud poznané radioprotektivní látky nebo objevit takové, které budou schopny **chránit savčí organismus před účinky neutronů** (Romancev, 1963, Kuna, 1978, Sverdlov, 1979, Messerschmidt, 1980, Dostál et al., 1983, Pospíšil, 1999).

Weiss (1997) rozebral možnosti použití chemických RPL za různých situací. Za nejúčinnější radioprotektory nadále považuje aminotiol, na druhé místo zařazuje jiné antioxidanty a do třetí skupiny RPL ovlivňují radiosenzitivitu prostřednictvím vlastních receptorů. **Interakce DNA a aminothiolů** patří podle Browna (1967) k jednomu z nejzávažnějších mechanismů ochrany buněk před účinky ionizujícího záření. RPL jsou schopny velmi příznivě ovlivnit i mohutnost a sílu **reparace radiačního poškození** po skončeném ozáření (Dostál, 1969, 1970, Volenec a spol., 1984).

Allegra a spol. (2002) přicházejí s informací **o schopnosti radioprotektivní látky cystaminu**

přímo se vázat na DNA, což může vést k výrazné kondenzaci a stabilizaci chromatinu, a tak realizovat radioprotektivní účinnost. Dokonce předpokládají, že by tato vazba cystaminu na DNA mohla být vysvětlením jeho již popsaného antivirového účinku. Podle Lesorta a spol. (2003) cystamin inhibuje aktivitu výkonné kaspásy 3 a může významně pozitivně ovlivnit Huntingtonovu nemoc (Karpuz et al., 2002). Inhibice kaspásy může být cestou k nové strategii v léčbě vážných neurologických onemocnění typu Huntingtonovy a Alzheimerovy nemoci (Rideout a Stefanis, 2001).

Souhrn statí z výzkumného programu atomové komise SSSR vychází v roce 1960 v redakci prof. V. S. Balabucha, na který navazuje monografie Romanceva (1963), která upozornila na zvláštnosti ochrany před účinky neutronů. Podle chemické struktury poprvé roztřídil radioprotektivní látky prof. Z. M. Bacq (1965) a popsal základní **představy o mechanismu jejich účinku**. **Aminotiol** jsou schopny chránit genom, vychytávat škodlivé radikály vody poškozující významné biomakromolekuly a jsou velmi účinné při ozáření živých subjektů ionizujícím zářením typu gama a rtg záření, podstatně méně chrání v případě ozáření neutrony a částicemi alfa a beta, kde je dominantní přímý ionizační účinek. Jako farmakolog definoval prof. Bacq účinek S-obsahujících RPL vyvoláním tzv. **biochemického šoku**, který mobilizuje i vnitřní obranné mechanismy organismu a uvolnění endogenních molekul (glutathion, serotonin aj.). V jeho studiích úspěšně pokračoval v Lutychni prof. J. R. Maisin et al. (1968, 1975, 1978).

Další skupinu RPL představují **indolylalkylaminy**, hlavně **serotonin**, což je 5-hydroxytryptamin (5-HT), a **mexamim**, chemicky 5-metoxytryptamin (5-MT). Indolylalkylaminy zvyšují radiorezistenci tkání savčího organismu postvazokonstriktickou **hypoxií**. Vazokonstrikce vyvolaná farmakologickým účinkem indolylalkylaminů ve stěnách kapilár vyvolávají tkáňovou hypoxii, která vede k nižší produkci nebezpečných radikálů v ozářovaných tkáních (Žerebčenko, 1971, Kuna, 1973, 1973a, Kuna a Vodička, 1973, Kuna a Molitor, 1979). Mexamin byl povolen ke klinickým aplikacím v Sovětském svazu (Maškovskij, 1978), u nás registrován nebyl.

Následovala celá **řada monografických studií**. Radioprotektivními látkami se systematicky zabývali pracovníci Institutu biofyziky v Moskvě, např. Mozzuchin a Račinskij (1964, 1979), Žerebčenko (1971), a Blochinova onkologického ústavu v čele s prof. S. P. Jarmoněnkem (1969), Jarmoněnko a Vajson (2004). Problematiku ochrany

před biologickými účinky různých druhů neutronů zpracoval Sverdlov (1974), chemickým a farmakologickým účinkům radioprotektivů se věnovali Suvorov a Šaškov (1975), Kuna (1969, 1972a,b, 1975, 1976, 1985a), Žerebčenko a Savič (1978), Vladimirov a Krasilnikov (1989). Rozhodující orientaci ve výzkumu chemických radioprotektivů určovaly na vládních úrovních Komise pro atomovou energii a zdravotnické služby příslušných národních armád (Butomo, Grebenjuk, Legeza et al., 2004, Weiss, 1997).

Podle Weisse a Simice (1988) iniciovala Komise pro atomovou energii USA výzkumný program k rozvoji analogů cysteinu a cysteaminu. Pod vedením **Armádního výzkumného ústavu Waltera Reeda** ve Washingtonu bylo v USA v letech 1959 až 1965 vyzkoušeno na 4400 různých chemických látek s cílem prokázat jejich radioprotektivní účinnost. Kromě toho radiobiologové amerického letectva (U. S. Air Force Radiation Laboratory) v Chicagu prověřili účinnost dalších asi 1500 substancí. Rozsáhlý přehled výsledků zveřejnil Sweeney (1979).

Nejdříve se v USA věnovali **S,β – aminoetylisotiouuriu (AET)**, derivátu močoviny.

Prvně popsali radioprotektivní účinek AET Doherty a Burnett (1955) v radiobiologických laboratořích v Oak-Ridge.

Později, na základě širokého výzkumu RPL v laboratořích ozbrojených sil USA, byla předmětem radiobiologického výzkumu opět síru obsahující molekula **amifostinu**, označovaného zkratkou Ústavu Waltera Reeda **WR-2721** dle přehledu Sweeney (1979). V Rusku a v Evropě byla tato RPL označována také jako **gamafos (gammaphos)**. Tato radioprotektivní látka byla původně určená pro parenterální, především nitrožilné podání (Grđina et al., 1988). Po podání do organismu je amifostin defosforylován a účinnou molekulou byla stanovena látka WR-1062 (Rasey et al., 1988, Shaw et al., 1988). Amifostin je S-2-(3-aminopropylamino)etyléster kyseliny tiofosforečné

amifostin, gamafos (WR-2721).

Syntézu WR-2721 zveřejnili Piper et al. (1969), radioprotektivní účinek poprvé popsali

Yuhas a Stoper (1969). Yuhas (1981) také naznačil další cestu k rozpracování využití amifostinu (WR-2721) u onkologicky nemocných.

První informací o této radioprotektivní látce WR-2721 jsme přinesli odborné veřejnosti v roce 1979 (Kuna, 1979). Za velmi podstatné považují, že tuto radioprotektivní látku WR-2721, podobně jako dříve cystamin, dokázal syntetizovat Ing. Cyril Krajčovič, CSc., s kolektivem ve VOZ Zemianske Kostoľany na Slovensku již koncem 70. let za aktivní spolupráce tehdejšího příslušníka katedry radiobiologie VLVDÚ JEP v Hradci Králové doc. Ing. Jana Severy, CSc. (Kuna a Krajčovič, 1981). Umožnili tak analyzovat radioprotektivní a farmakologické účinky cystaminu a amifostinu (gamafosu, WR-2721) **československé provenience** a srovnat je s preparáty zahraničními nejen na tehdejším pracovišti autora, ale na celé řadě dalších spolupracujících laboratořích v resortech školství, zdravotnictví a ČSAV, z nichž mnohé jsou v seznamu připojené literatury. Z ní lze také vyčíst rozsah uskutečněných radiobiologických experimentů od malých (myš, krysa), přes střední laboratorní zvířata (králík) až po zvířecí modely preklinické na velkých zvířatech – psech (Kolb et al., 1990, Křížala et al., 1980, Kuna, 1985a, b, 1986, 1989, Šimša et al., 1983, 1986, 1987) a prasatech (Špelda a Petýrek, 1994).

Ve výsledcích se lze dobře orientovat a zjistit, že zatímco před rtg a gama ozáření celotělovým i lokálním (Filip a spol., 1985, Kuna, 1986b), jednorázovým i opakovaným (Petýrek et al., 1999) jsou cystamin, WR-2721 a další RPL a jejich kombinace s farmakologicky aktivními preparáty a působky, ale i jednotlivé RPL s různým i stejným či obdobným mechanismem účinku kombinované ve dvousložkových nebo několika složkových kombinacích (koktailech) navzájem mezi sebou, velmi ochranně účinné, pak před účinky zevního **ozáření laboratorních zvířat neutrony**, jak štěpnými, tak rychlými, **je ochrana chemických RPL nízká nebo žádná** (Sverdlov, 1974, Ferle-Vidovic et al., 1981, Kuna, 1985b, Kuna et al., 1987, 1988, 1989, 2004, 2004a, 2004b, Petýrek a spol., 1988, Grachev a spol., 1997, Sigdestat et al., 1976, 1986, 1992, Steel et al., 1987, 1988). Jako **zdroje štěpných neutronů** jsme použili tepelnou kolonu pokusného reaktoru VVR-S v Ústavu jaderného výzkumu Československé atomové komise v Řeži, zdrojem **rychlých neutronů** byl izochronní cyklotron U 120 M Ústavu jaderné fyziky ČSAV v Řeži u Prahy.

Důsledná **analýza farmakologických účinků RPL** byla nezbytná vzhledem k řadě nežádoucích účinků aminotiolů jako nauzea, zvracení, hypotenze aj. (Kuna, 1969, 1985a, Weiss, 1997).

K řešení tohoto problému bylo možné přistoupit dvojím způsobem. Buď najít vhodnou jinou látku, která odstraní nežádoucí účinek, ale nesníží radioprotektivní efekt, což se v řadě případů podařilo (Kuna a spol., 1981-3, Grachev et al., 1997), nebo vzít do kombinace nižší dávky dvou nebo více RPL, analyzovat jejich vztahy a vhodnou kombinaci prověřit v ochranném účinku (Dostál, 1969, 1970, Maisin a Matelin, 1967, Vladimirov et al., 1988). Řada nežádoucích účinků chemických RPL byla tímto odstraněna nebo zmírněna (Kuna, 1975, 1976, 1981).

Pro praktické použití je nezbytně důležitý **způsob aplikace RPL**. Jestliže perorální způsob není nejúčinnější, je možný v klinických podmínkách použít nitrožilní injekce nebo nitrožilní infuze. To ovšem není vhodný způsob podání léku při masovém použití u vojsk nebo záchranářů při radiační havárii. Proto jsme srovnali různé způsoby parenterální aplikace cystaminu i WR-2721 (Kuna, 1983a, 1985a, 1989) a v dalším zkoumání podávali chemické RPL **výhradně nitrosvalově**, myslíce na praktickou cestu aplikace pomocí autoinjektoru. Rešl a Kuna (1984 a 1985) sice zjistili v místě vpichu chemických radioprotektiv nežádoucí místní změny, ale ve srovnání s celkovým příznivým ochranným účinkem jsme v tomto způsobu podávání pokračovali dále i v preklinických pokusech na psech (Kuna, 1985, Kuna a spol., 1982, 2004).

Zadání vojenské požaduje chemickou radioprotektivní látku účinnou v případě zevního **gama ozáření**, ale také účinnou před zevním ozářením **neutrony**. Předpokládá pokud možno co **nejdelší dobu ochranné účinnosti** vzhledem k obtížnému časovému určení jaderného útoku protivníka. Preferuje co nejjednodušší způsob aplikace, optimálně **perorální tabletu**. Z praktického hlediska lze připustit i aplikaci **nitrosvalovou autoinjektorem**. K této variantě podání WR-2721 jsme směřovali, ale již neuspěli realizovat.

ZADÁNÍ PRO ZÁCHRANÁŘE

Je velmi podobné zadání vojenskému s tím rozdílem, že nelze předpokládat další jadernou havárii, podobnou černobylské (1986), srovnatelnou s výbuchem jaderné zbraně. Jde v těchto případech o ochranu radioprotektivními látkami především **záchranářů**. Jejich radiačním rizikem je především **zevní gama ozáření** vypadávající nebo již vypadlé směsi štěpných produktů a **povrchová a vnitřní kontaminace radioaktivními látkami**. Dlouhodobá ochrana pracovníků jaderných elektráren chronickým podáváním chemických RPL je nemožná vzhledem k řadě nežádoucích účinků těchto látek (Kuna, 1985a, 1989, Petýrek

a Vávrová, 1999, 1999a).

Na rozdíl od vojáků v jaderné válce záchranářům po havárii jaderného reaktoru **nehrozí zevní ozáření neutrony**. Za takové situace je vedle podání chemické RPL před vstupem do zóny kontaminace radioaktivními látkami neméně důležité **organizačně zabezpečit optimální střídání** pobytu záchranářů v radioaktivní stopě a mimo ní podle konkrétní situace a počtu zasažených osob po jaderné havárii.

V současné době je v naší vlasti k dispozici chemická radioprotektivní látka amifostin, gamafos (WR-2721) v podobě injekčního preparátu **Ethyol®** původně americké firmy Shering Plough. Překážkou jejího širšího využití je relativně vysoká cena, přibližně 10 000 Kč za jednu ampuli s jedinou ochrannou dávkou 500 mg amifostinu v prášku k přípravě injekčního roztoku. Je registrován nejen jako radioprotektivum, ale i cytoprotektivum ke zmírnění nežádoucích účinků cytostatik, které vyvolávají nauzeu, zvracení, bolesti hlavy podobně jako radioterapie (Castiglione et al., 1999, Koukourakis et al., 2002, Petýrek a Vávrová, 1999).

KLINICKÉ ZADÁNÍ

Uvedli jsme, že první v Československu použili radioprotektivní látku **cysteamin** při radioterapii v Onkologickém ústavu pro Slovensko v Bratislavě Ďurkovský a Siracká-Veselá (1958). Podstatou jejich využití je ochrana okolních zdravých tkání před účinky ionizujícího záření při lokálním ozařování maligního tumoru. Využití chemické radioprotektivní látky **WR-2721** v podobě **Ethyolu inj.** je s největší pravděpodobností zatím omezeno vysokou cenou preparátu. Doporučované nitrožilní podání v infuzi, které odstraňuje některé nežádoucí účinky, jako doprovázející hypotenze, nauzeu apod., je v poslední době onkology řešeno výběrem jiné aplikační cesty, především podkožním podáním, které je v klinických podmínkách velmi dobře tolerováno nejen před radioterapií, ale i chemoterapií (Bonner a Shaw, 2002, Koukourakis et al., 2003, Samuels et al., 2003, Bachy et al., 2004). Naše dřívější výsledky jak s cystaminem, tak i s WR-2721 (Kuna, 1985a), srovnávající různé způsoby parenterálního podání radioprotektiv, prokázaly stejnou ochrannou účinnost při hodnocení postradiační letality myši.

Koukourakis (2002) potvrzuje, že také v onkologických léčebných metodách lze využít radioprotektivní a cytoprotektivní účinky WR-2721, které v souladu s našimi představami zahrnují vychytávání volných radikálů, ochranu DNA a urychlení reparačních procesů spolu s vyvoláním buněčné hypoxie. Při jeho rozšíření do klinické

praxe jistě napomůže i praktičtější způsob aplikace této nesmírně zajímavé radioprotektivní látky (Facorro et al., 2004).

Relativně blízké dávky účinných síru obsahujících RPL a již dávek s nežádoucími účinky vedly vedle studia možností farmakologické modifikace těchto účinků (Kuna, 1975, 1985a, Grachev et al., 1997) také k hledání radioprotektivní účinnosti již u schválených farmak s jiným dominantním efektem (Pospíšil, 1999, Pospíšil et al., 1993, 1999, Hofer a Pospíšil, 1997, 1999, Vávrová et al., 1993, Vávrová, 1996, Kozubík et al., 1990, 1991)) případně ovlivněním **biologickými působky** či **postupy**. Hlavatý a spol. (1971) použili nespecifickou imunizaci, Fedoročko a spol. (1994) imunologicky aktivní Bronchovaxom®, který kombinovali i s amifostinem. Účinek imunomodulátorů podrobně analyzovali Macková a Fedoročko (1997), Vacek a spol. (1997) a Vávrová (1994). Zkoušela se kombinace krátkodobé lokální hypoxie např. ischemizací dolních končetin laboratorních zvířat cystaminem (Vodička, 1970, 1971, Žerebčenko et al., 1959), výtažky z rostlin nebo kombinace částečného fyzikálního stínění savčího organismu směsí chemických radioprotektivních látek (Wang a Kereiakes, 1962).

Tím chceme naznačit, že to nejsou jen **chemické radioprotektivní látky**, které jsou předmětem zájmu radiobiologů, onkologů, specialistů radiační ochrany, radiačních hygieniků, pilotů a kosmonautů v jejich snaze dosáhnout zásadního cíle, tj. úspěšně vyřešit jeden z nejzávažnějších úkolů radiobiologie – nalézt co nejlepší způsob ochrany člověka před nežádoucími účinky ionizujícího záření.

LITERATURA

ADAMS, G. E.: Overview of Symposium: Chemical Mechanisms in Radioprotection. *Pharmac. Ther.*, 1988. Vol. 39, no 1-3, s. 405-407.
 ALLEGRA, P. et al.: The Ability of Cystamine to Bind DNA. *Amino Acids*, 2002. Vol. 22, no 2, s. 155-166.
 BACHY, C. M. et al.: Tissue Levels of WR-1065, the Active Metabolite of Amifostine (Ethyol®), are Equivalent following Intravenous or Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys. *Oncology*, 2004. Vol. 67, no 3-4, s. 187-193.
 BACQ, Z. M.: Chemical Protection Against Ionizing Radiation. *Springfield, C.C. Thomas*, 1965. s. 328.
 BACQ, Z. M. et al.: Protection contre le rayonnement X par la beta-mercaptoethylamine. *Arch. Intern. Physiol.*, 1951. no 5, s. 442-447.
 BISHT, K. S. et al.: Drug Combination Against Single drug Treatment in Radiation Protection of the Bone Marrow CFU. *Strahlether. Okol.*, 1990. Vol. 166, no 8, s. 545-548.
 BOGO, V., JACOBS, A. J., WEISS, J. F.: Behavioral Toxicity and Efficacy of WR-2721 as a Radioprotectant. *Radiat. Res.*, 1985. Vol. 104, no 2, s. 182-190.
 BROWN, P. E.: Mechanism of Action of Aminoethiol Radioprotectors. *Nature*, 1967. Vol. 213, s. 363-364.

BONNER, H. S., SHAW, L. M.: New Dosing Regiment for Amifostine: A pilot Study to Compare the relative Bioavailability of Oral and Subcutaneous Administration with Intravenous Infusion. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002. Vol. 42, no 2, s. 166-174.
 BURKON, P., PETÝREK, P., SPURNÝ, V.: Radiosenzibilizační a radioprotektivní látky v léčbě nádorových onemocnění (se zaměřením na amifostin). *Klin. Onkol.*, 2002. Vol. 15, no 2, s. 176-182.
 BUTOMO, N. V. et al.: *Osnovy medicínskej radiobiologii*, Sankt-Petěrburg: Foliant, 2004. s. 382.
 CASSATT, D. R. et al.: Preclinical Studies on the Radioprotective Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Amifostine. *Semin. Oncol.*, Vol. 29, 6, Suppl. 19, s. 2-8.
 CASSATT, D. R. et al.: Subcutaneous Administration of Amifostine (Ethyol) is Equivalent to Intravenous Administration in a Rat Mucositis Model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003. Vol. 57, no 3, s. 794-802.
 CASTIGLIONE, F., DALLA MOLA, A., PORCILE, G.: Protection of Normal Tissues from Radiation and Cytotoxic Therapy: the Development of Amifostine. *Tumori*, 1999. Vol. 85, no 2, s. 85-91.
 DIENSTBIER, Z.: *Hirošima – svědomí lidstva*. Praha: Avicenum, 1979. s. 79.
 DIENSTBIER, Z., ČÁMSKÝ, J.: K mechanismu časných změn v bílém krevním obraze po letální dávce rentgenového záření. II. Vliv narkosy a beta-merkaptotylaminu. *Čas. Lék. čes.*, 1954. Vol. 93, s. 1364 - 1367.
 DOHERTY, D. G., BURNETT, W. T., JR.: Protective Effect of Beta-Aminoethylisothiuronium.Br.HBr and Related Compounds Against X-Radiation Death in Mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955. Vol. 89, s. 312-314.
 DOSTÁL, M.: Akutní toxické a radioprotektivní účinky cystaminu kombinovaného s AET nebo se serotoninem. In *Sbor. věd. prací VLVDÚ JEP*. Hradec Králové, 1969, Vol. 43, s. 93-185.
 DOSTÁL, M.: The Protective Effect of Cystamine, AET, Serotonin and Mexamine Against Fractionated Lehal Gamma-Irradiation. In: *Radiation Protection and Sensitization. H.L. Moroson and M. Quintiliani (eds)*. London: Taylor and Francis, 1970. s. 349-353.
 DOSTÁL, M.: Poškození organismu jadernými zbraněmi – poskytování zdravotnické pomoci. In: *Suppl. Shorn. věd. Prací*. Hradec Králové: LF UK 1989. Vol. 32, no 1, s. 41-93.
 DOSTÁL, M. et al.: Zvláštnosti radiačních poškození při používání nových jaderných zbraní. Hradec Králové: VLVDÚ JEP 1983, s. 96.
 DOSTÁL, M., MENCL, J., PETÝREK, P.: Comparison of Acute Toxic and Protective Effects of Cystamine and 5-Methoxytryptamine Given Alone or in Mixture Prior to Gamma Irradiation of Mice. In: *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*. M. Semonský, M. Hejzlar, S. Masák (eds). Praha: Avicenum and München, Berlin, Wien, Urban and Schwarzenberg, 1972. Vol. II. s. 817-820.
 ĐURKOVSKÝ, J., SIRACKÁ-VESELÁ, E.: Klinische Applikation von Cysteamin bei der Strahlungskrankheit. *Neoplasma*, 1958. Vol. 4, s. 417-423.
 FACORRO, G. et al.: Oxidative Study of Patients with Total Body Irradiation: Effects of Amifostine Treatment. *Bone Marrow Transpl.*, 2004. Vol. 33, no 8, s. 793-798.
 FEDOROČKO, P., BREŽÁNÍ, P., MACKOVÁ, N. O.: Radioprotective Effects of WR-2721, Bronchovaxom® and Their Combination: Survival, Myelopoietic Restoration and Induction of Colony-Stimulating Activity in Mice. *Int. J. Immunopharmac.*, 1994. Vol. 16, s. 177-184.

- FERLE-VIDOVIC, A. et al.: Absence of AET Protection against Fast Neutrons: Cellular Effects. *Radiat. Environ. Biophys.* 1, 1981. Vol. 3, s. 197-203.
- FILIP, S., DELEJ, B., KUNA, P.: Rádioprotektivní účinek cystaminu u myši lokálně ožářených v oblasti hlavy. *Biologika* (Bratislava), 1985. Vol. 40, no 3, s. 319-326.
- FRANCE, HG., JR., JIRTLE, R. L., MANSBACH, C. M. II.: Intracolonic WR-2721 Protection of the Rat Colon from Acute Radiation Injury. *Gastroenterology*, 1986. Vol. 91, no 3, s. 644-650.
- GRACHEV, S. A. et al.: Chemical Protection Against X-Ray, Gamma, and Neutron Radiation, 18 s. Petersburg Nuclear Physics Institute, Gatchina, Leningrad District, Russia and Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, Maryland, USA, AFRRRI Contract Report 97-1, 1997, s. 18. Defence Technical Information Center, Springfield, VA 22161.
- GRDINA, D. J., GARNES, B. A., NAGY, B.: Protection by WR-2721 and WR-151327 Against Late Effects of Gamma Rays and Neutrons. *Adv. Space Res.*, 1992. Vol. 12, no 2-3, s. 257-263.
- GRDINA, D. J., NAGY, B., SIGDESTAD, C. P.: Radioprotectors in Treatment Therapy to Reduce Risk in Secondary Tumor Induction. *Pharmac. Ther.*, 1988. Vol. 39, s. 21-25.
- GRDINA, D. J., WRIGHT, B. J., CANNES, B. A.: Protection by WR-151327 Against Late-Effect Damage from Fission-Spectrum Neutrons. *Radiat. Res.*, 1991. Vol. 128, 1 Suppl., s. 124-127.
- GUPTA, R., UMA DEVI, P.: Protection Against Radiation Induced Chromosome Injury by Sulphydryl Drugs. *Acta Radiol. (Oncol.)*, 1985. Vol. 24, s. 419-425.
- GUPTA, P., UMA DEVI, P.: Protection of Mouse Chromosomes against Whole-Body Gamma Irradiation by SH-Compounds. *Br. J. Radiol.*, 1986. Vol. 59, s. 625-627.
- HALL, E. J.: *Radiobiology for the Radiologist*, 5th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000. s. 588.
- HERCEG, Z., KLJAJIC, R., HORSIC, E.: Toxicity and Radioprotective Effects of Radioprotector Ethiofos in the Pig. *Period. Biol.*, 1992. Vol. 94, no 4, s. 257-262.
- HLAVATÝ, V., ŽÁK, M., MARTÍNEK, J.: On the Question of Radioprotective Effect of Non-Specific Immunization by Protein Antigen. *Acta Univ. Carol. Med.*, 1971. Vol. 17, s. 179-225.
- HOFER, M., POSPÍŠIL, M.: Glucan as Stimulator of Hematopoiesis in Normal and Gamma-Irradiated Mice. A Survey of the Authors' Results. *Int. J. Immunopharmac.*, 1997. Vol. 19, no 9-10, s. 607-609.
- HOFER, M., POSPÍŠIL, M.: Clinically Available Drugs as Potential Curative Means for Treatment of Radiation-Induced Myelosuppression. In: *Fundamentals for the Assessment of Risk from Environmental Radiation*. C. Baumstark-Khan et al. (eds.). The Netherlands: Kluwer Academic publisher, 1999. s. 421-426.
- HOFER, M., VIKLICKÁ, S., TKADLEČEK, L.: Ultrastructure of Erythroblast Mitochondria in Mice Treated with Mixtures of Radioprotectors. *Neoplasma*, 1991, Vol. 38, no 5, s. 509-512.
- HUBER, R., SPODE, E.: *Biologisch-chemischer Strahlenschutz I – II, III – IV*. Berlin: Akademie-Verlag 1961, 1963.
- CHUTNÝ, B., BABICKÝ, A., PETROVÁ, J.: O chemické ochraně proti ionizačnímu záření. *Čs. Biol.*, 1958. Vol. 7, s. 215-227.
- INANO, H. et al.: Inhibitory Effects of WR-2721 and Cystamine on Tumor Initiation in Mammary Gland of Pregnant Rats by Radiation. *Radiat. Res.*, 2000. Vol. 153, no 1, s. 68-74.
- ITO, H. et al.: Protection of Acute and Late Radiation Damage of the Gastrointestinal Tract by WR-2721. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1986. Vol. 12, no 2, s. 211-219.
- JARMONĚNKO, S. P.: *Protivolučevaja zašita organizma*, 1. vyd., Moskva: Atomizdat, 1969. s. 264.
- JARMONĚNKO, S. P., VAJNSON, A. A.: *Radiobiologija človeka i životnych*, 4-oje izdanije, Moskva: Vysšaja škola, 2004. s. 549. ISBN 5-06-004265-0.
- KAMARÁD, V., DOSTÁL, M.: A Quantitative Morphometric Proof of the Radioprotective Effect of Cystamine and Mexamine in the Region of the Testicles in Rats Exposed to Total Body Gamma Irradiation. *Acta Univ. Palackian. Olomouc. – Fac. Med.*, 1977. Vol. 81, s. 229-238.
- KARPUJ, M. V. et al.: Prolonged Survival and Decreased Abnormal Movements in Transgenic Model of Huntington Disease, with Administration of the Transglutaminase Inhibitor Cystamine. *Nat. Med.*, 2002. Vol. 8, no 2, s. 143-149.
- KATAOKA, Y. et al.: Antimutagenic Effects of Radioprotector WR-2721 Against Fission-Spectrum Neutrons and ⁶⁰Co gamma rays in Mice. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1992. Vol. 61, no 3, s. 387-392.
- KLIGERMAN, M. M. et al.: Phase I Clinical Studies with WR-2721. *Cancer Clin. Trials*, 1980. Vol. 3, s. 217-221.
- KOLB, H. J. et al.: Dose Rate and Fractionation of Total Body Irradiation in Dogs: Short and Long Term Effects. *Radiother. Oncol.*, 1990, Vol. 18, Suppl. 1, s. 51-69.
- KOUKOURAKIS, M. I.: Amifostine in Clinical Oncology: Current Use and Future Applications. *Anti-Cancer Drugs*, 2002. Vol. 13, no 3, s. 181-209.
- KOUKOURAKIS, M. I. et al.: Amifostine before Chemotherapy: Improve Tolerance Profile of the Subcutaneous over Intravenous route. *Clin. Cancer Res.*, 2003. Vol. 9, no 9, s. 3288-3293.
- KOZUBÍK, A., POSPÍŠIL, M., NETÍKOVÁ, J.: Enhancement of Haemopoietic Recovery in Sublethally-Irradiated Mice by Point Use of Indometacin and Cystamine. *Fol. Biol. (Praha)*, 1990. Vol. 36, s. 291-300.
- KOZUBÍK, A., POSPÍŠIL, M., NETÍKOVÁ, J.: Possibilities of the Combined Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Sulphydryl Compounds in Radioprotection. *Strahlenther. Onkol.*, 1991, s. 167, 186-190.
- KRUSE, J. J., STROOTMAN, E. G., WONDERGEM, J.: Effects of Amifostine on Radiation-Induced Cardiac Damage. *Acta Oncol.* 2003. Vol. 42, 1: 2-3.
- KŘÍŽALA, J. et al.: Influence of Radioprotective Agents on the Activities of Isoenzymes of Blood Serum Alkaline Phosphatase in Irradiated Dogs. *Strahlentherapie*, 1980. Vol. 156, no 5, s. 365-367.
- KUDRJAŠOV, JU. B.: *Radiacionnaja biofizika (ionizirujuščije izlučenijsa)*, Moskva: Fiziko-matematičeskaja literatura, 2004. s. 442. ISBN 5-9221-0388-1.
- KUNA, P.: Farmakologické účinky rádioprotektivních látek cystaminu, cystaminu a aminoethylisothiouronia. *Čas. Lék. čes.*, 1969. Vol. 108, s. 404-412.
- KUNA, P.: Contribution to the Chemical Radioprotection in Rabbits. *Studia biophysica* (Berlin), 1972. Vol. 30, no 3, s. 211-216.
- KUNA, P.: Cardiovascular Changes in the Rat after an Intraperitoneal Administration of Radioprotective Dose of Cystamine. In: *Advances in Antimicrobial and Antineoplastic Chemotherapy*. M. Semonský, M. Hejzlar, S. Masák (eds). Praha: Avicenum and München, Berlin, Wien, Urban and Schwarzenberg, 1972a. Vol. II, s. 821-823.
- KUNA, P.: Total and Local Circulation Changes in Rabbits Following Cystamine Administered Intravenously in a Radioprotective Dose. *Strahlentherapie*, 1972b. Vol. 144, no 4, s. 483-490.
- KUNA, P.: Význam tkáňové hypoxie pro zvýšení radiorezistence savčího organismu. *Voj. zdrav. Listy*, 1973. Vol. 42,

no 3, s. 128-132.

KUNA, P.: General and Local Hemodynamic Changes in Anesthetized Rats Induced by Serotonin Given Intraperitoneally in a Radioprotective Dose. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1973a. Vol. 14, no 6, s. 717-726.

KUNA, P.: Pokusy o snížení toxické a zvýšení ochranné účinnosti chemických radioprotektivních látek. *Voj. zdrav. Listy*, 1975. Vol. 44, no 2, s. 71-77.

KUNA, P.: Acute Cardiovascular Responses to Radioprotective Mixture of Cystamine and 5-Methoxytryptamine in Rats. *Acta biol. med. germ.*, 1975a. Vol. 34, no 11-12, s. 1843-1849.

KUNA, P.: Hemodynamic Changes in Rats after Radioprotective Combination of Cystamine administered subcutaneously and 5-Methoxytryptamine Injected Intramuscularly. *Strahlentherapie*, 1976. Vol. 152, no 4, s. 377-384.

KUNA, P.: Možnosti chemické radioprotekce v případě neutronového ozáření organismu. *Voj. zdrav. Listy*, 1978. Vol. 47, no 6, s. 237-244.

KUNA, P.: Nová chemická radioprotektivní látka gamafos (WR-2721). *Voj. zdrav. Listy*, 1979. Vol. 48, no 2, s. 58-63.

KUNA, P.: Influence of Atropine on Cystamine Effects in Rats: Hemodynamics. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1981. Vol. 22, no 2, s. 219-224.

KUNA, P.: Protection of Hemopoietic Tissue in Whole Body Gamma Irradiated Mice by Cystamine Given Intramuscularly. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1981a. Vol. 22, no 3, s. 315-317.

KUNA, P.: The Modification of Toxic and Radioprotective Effects of Cystamine by Calcium Ions in Rats. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1981b. Vol. 22, no 3, s. 318-323.

KUNA, P.: Administration of Diazepam before Cystamine in Rats: Lack of Modification. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1981c. Vol. 22, no 5, s. 639-643.

KUNA, P.: Radioprotective and Hemodynamic Action of Cystamine given Intramuscularly in Rats. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1981d. Vol. 22, no 6, s. 793-800.

KUNA, P.: Nástup radioprotektivního účinku gamafosu (WR-2721) u myši. *Čas. Lék. čes.*, 1982. Vol. 121, no 29, s. 912-914.

KUNA, P.: Radiozaštitná účinnost cystaminu při vnitřímýšném vvedení myšam. *Radiobiologija*, 1982a. Vol. 22, no 4, s. 517-519.

KUNA, P.: Radioprotection of Small Intestine and Spleen Hemopoiesis by Gammaphos (WR-2721) or Cystamine in Whole Body Gamma Irradiated Mice. *Biologija* (Bratislava), 1983. Vol. 38, no 3, s. 273-282.

KUNA, P.: Duration and Degree of Radioprotection of WR-2721 in Mice Following Its Intraperitoneal, Intramuscular and Subcutaneous Administration. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1983a. Vol. 24, no 3, s. 357-364.

KUNA, P.: Význam parasympatické aktivity v radioprotektivním účinku cystaminu. *Voj. zdrav. Listy*, 1983b. Vol. 52, no 6, s. 241-249.

KUNA, P.: Chemická ochrana kmenových buněk krvetvorby kryš před radiačním poškozením. In *Sborn. věd. prací VLVDÚ JEP*, Hradec Králové 1983c. Vol. 93, s. 75-107.

KUNA, P.: Ostraha toxičnosti i radiozaštitná účinnost gamafosu vředěnného vnitřímýšně. *Radiobiologija*, 1985. Vol. 25, no 1, s. 59-62.

KUNA, P.: *Chemická radioprotekce*, 1. vyd., Praha: Avicenum, 1985a, Babákova sbírka č. 72, s. 148.

KUNA, P.: *Ochranný účinek cystaminu a gamafosu při vlivu gama záření a neutronů na savčí organismus*. Doktorská disertační práce. VLVDÚ JEP, Hradec Králové, 1985b. s. 318.

KUNA, P.: Radiozaštitnoje dějstvie cistamina i gamafosu

při vozdeystviji gamma-lučej. *Vojenno-medicinskij žurnal* (Moskva), 1986. Vol. 8, s. 72-74.

KUNA, P.: Comparison of Toxic and Radioprotective Effects of Cystamine with Gamma-phos (WR-2721). *Int. J. Radiat. Biol.*, 1986a. Vol. 49, no 5, s. 861.

KUNA, P.: Modifikace abskopálních účinků gama ozáření hlavy myši cystaminem. *Čs. radiologie*, 40, 1986, 1986b. Vol. 5, s. 345-352.

KUNA, P.: Radioprotective Effect of WR-2721 (Gammaphos) or Cystamine in Non-Uniform Lethal Gamma Irradiated Mice. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1986c. Vol. 27, no 6, s. 761-769.

KUNA, P.: Radioprotektivní látka gamafos (WR-2721) v experimentu. In *Sborn. věd. prací VLVDÚ JEP* Hradec Králové, 1987. Vol. 104, s. 167-176.

KUNA, P.: *Chimičeskaja radiozaščita*, Moskva: Medicina, 1989, s. 190.

KUNA, P.: Chemical Radioprotectors in Radiation Protection. In: *XXVII. Days of Radiation Protection*. Conference Proceedings, Liptovský Ján, Low Tatras, Slovakia, 28.11.02.12.2005, s. 124-125. ISBN 80-88806-53-4.

KUNA, P. et al.: Radioprotektivní účinky gamafosu (WR-2721) a cystaminu v případě celotělového ozáření myši neutrony štěpení. *Sborník lékařský*, 1988. Vol. 90, no 4, s. 110-116.

KUNA, P. et al.: Radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine on radiation damage and its repair in rats whole body exposed to fission neutrons. *Acta medica*, Hradec Králové 2004. Vol. 47, no 1, s. 19-22. ISSN 1211-4286.

KUNA, P. et al.: Radioprotective effects of amifostine (WR-2721) or cystamine in single whole body fission neutron irradiated rats. *J. appl. Biomed.*, 2004a. Vol. 2, s. 43-49. ISSN 1214-021X.

KUNA, P., DOSTÁL, M., PETÝREK, P.: Vyživajemost' letaľno gama-oblučennych sobak v uslovijach chimičeskoj radiozaščity i posledujuščej terapiji. *Vojenno-medicinskij žurnal*, Moskva 1982. Vol. 2, s. 68-69.

KUNA, P., DOSTÁL, M., PETÝREK, P.: Kombinacija chimičeskoj i městnej fizičeskoj zaščity. In: *Medicinskoje obespečenie vojsk pri veděneniji bojevych dějstvij s izpolzovanijem nejtronnogo pružina protivnikom*. Hradec Králové: VLVDÚ JEP, 1984, s. 111-121.

KUNA, P. et al.: Modification of Radiation Injury in Mammals Induced by Whole Body Fission Neutron Irradiation. In *Radiation Research*. Vol. 1. Proc. of the 8th Int. Congr. of Radiat. Res., Edinburgh, July 1987. Ed. by Fielden, E.M., Fowler, J.F., Hendry, J.H., Scott, D. London, New York, Philadelphia: Taylor and Francis 1987. s. 256.

KUNA, P. et al.: Vozmožnosti zaščity v uslovijach totalnogo oblučeniya životnyh nejtronami děleniya. In: *Mediko-biologičeskije problemy protivolučevoj i protivochimičeskoj zaščity*. Eds.: S.A. Kucenko, A.N. Grebenjuk, V.A. Bašarin. Vojenno-medicinskaja akadēmija im. S.M. Kirova: Sankt-Petěrburg. OOO „Izdatělstvo Foliant“, 2004b, s. 247-249. ISBN 5-93929-096-5.

KUNA, P., JARÝ, J.: Negativní pokus o ověření radioprotektivního účinku 2-merkaptopropionylglycinu a jeho disulfidu u myši. *Voj. zdrav. Listy*, 1982. Vol. 51, no 3, s. 147-150.

KUNA, P., KRAJČOVIČ, C.: Akutní toxicita a radioprotektivní účinnost gamafosu (WR-2721) u kryš. *Čas. Lék. es.*, 1981. Vol. 120, no 25, s. 776-778.

KUNA, P., MOLITOR, M.: Změny tkáňové kyslíkové tenze u myši, kryš a morčat po podání intramuskulární radioprotektivní kombinace cystaminu a mexaminu. In *Sborn. věd. prací VLVDÚ JEP* Hradec Králové, 1979. Vol. 80, s. 23-32.

KUNA, P., NAVRÁTIL, L. A KOLEKTIV: *Klinická radiobiologie*, Manus: Praha 2005. s. 222. ISBN 80-86571-09-2.

- KUNA, P., NERUDA, O., NAVRÁTIL, L., MATZNER, J., ŽIŠKOVÁ, R.: Nuclear terrorism. *J. appl. Biomed.*, 2003. Vol. 1, no 1, s. 55-59.
- KUNA, P., ORAVSKÝ, D., DOSTÁL, M.: Vedlejší účinky intramuskulární kombinace cystaminu s mexaminem u anestetizovaných králíků. In *Sborn. věd. Prací VLVÚ JEP Hradec Králové* 1979. Vol. 80, s. 33-45.
- KUNA, P., PETÝREK, P., DOSTÁL, M.: Influence of Atropine on Radioprotective and Toxic Effects of Cystamine in Mice. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1978. Vol. 19, no 5, s. 593-598.
- KUNA, P., PETÝREK, P., DOSTÁL, M.: Modification of Toxic and Radioprotective Effects of Cystamine by Glutathione in Mice. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1978. Vol. 19, no 5, s. 599-605.
- KUNA, P. et al.: Radioprotective Effect of WR-2721 in Rabbits: a Comparison with Cystamine. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1981. Vol. 22, no 5, s. 644-652.
- KUNA, P. et al.: Pokus o průkaz radioprotektivní účinnosti gamafosu a cystaminu v časném období po ozáření krys neutrony štěpení. In *Sborn. věd. Prací VLA JEP Hradec Králové*, 1989. Vol. 111, s. 3-34.
- KUNA, P., VODIČKA, I.: Blood Flow and Oxygen Tension in the Spleen of Rats Following Cystamine, AET, Serotonin and Mexamine. *Acta biol. med. germ.*, 1973. Vol. 31, no 6, s. 893-896.
- KUNA, P., VODIČKA, I., DOSTÁL, M.: Radioprotective and Hemodynamic Effects of 5-Methoxytryptamine Following Different Route of Its Administration in Rats. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1983. Vol. 24, no 3, s. 365-376.
- KUNA, P., VOLENEC, K.: Influence of Sympathotropic Drugs on the Acute Toxicity of Cystamine in Non-Irradiated and Irradiated Mice. *Sborn. věd. Prací Lékařské fakulty Univerzity Karlovy Hradec Králové*, 1981. Vol. 24, no 4, s. 527-532.
- KUNA, P., VOLENEC, K., DOSTÁL, M.: Total and Local Hemodynamic Changes in Rats following Intramuscular Administration of a Radioprotective Mixture of Cystamine and Mexamine. *Sborn. věd. Prací Lékařské fakulty Univerzity Karlovy Hradec Králové*, 1982. Vol. 25, no 1, s. 105-112.
- KUNA, P. et al.: Radioprotective and Hemodynamic Effects of WR-2721 and Cystamine in Rats: Time Course Studies. *Neoplasma*, 1983, Vol. 30, no 3, s. 349-357.
- KUTTA, H. et al.: Amifostine is a Potent Radioprotector of Salivary Glands in Radioiodine Therapy. *Strahlenther. Onkol.*, 2005. Vol. 181, no 4, s. 237-245.
- LAMPERTI, A. et al.: WR-2721 Entry into the Brain across a Modified Blood-Brain Barrier. *Radiat. Res.*, 1988. Vol. 115, s. 303-313.
- LANGENDORFF, H. et al.: Radiobiological Investigations with Fast Neutrons. II. The Radioprotective Action of Different Substance on Male Mice. *Atomkernenergie*, 1971. Vol. 18, s. 83-88.
- LESORT, M. et al.: Cystamine Inhibits Caspase Activity. Implications for the Treatment of Polyglutamine Disorders. *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 178, no 6, s. 3825-3830.
- MACKOVÁ, N.O., FEDOROČKO, P.: Effects of Immunomodulators on Postirradiation Recovery in the Thymus. *Physiol. Res.* 1997. Vol. 46, no 3, s. 193-197.
- MAISIN, J. R., BACQ, Z. M.: *Toxicity, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics: Sulfur-Containing Radioprotective Agents*. Z. M. Bacq (ed.). New York: Pergamon 1975. s. 15-39.
- MAISIN, J. R. et al.: Chemical Protection Against the Long-Term Effects of a Single Whole-Body Exposure of Mice to Ionizing Radiation. II. Cause of Death. *Radiat. Res.*, 1978. Vol. 74, s. 415-435.
- MAISIN, J. R., MATTELIN, G.: Reduction of Radiation Letality by Mixture of Chemical Protectors. *Nature*, 1967. Vol. 214, no 5084, s. 207-208.
- MAŠKOVSKIJ, M. D.: *Lekarstvennyje sredstva*. Moskva: Medicina vol. I-II 1978. s. 560.
- MCDONOUGH, J. H., MELE, P. C., FRANZ, C. G.: Comparison of Behavioral and Radioprotective Effects of WR-2721 and WR-3689. *Pharmacol. Biochem.*, 1992. Vol. 42, no 2, s. 233-243.
- MEHTA, M. P.: Protection of Normal Tissues from the Cytotoxic Effects of Radiation Therapy: Focus on Amifostine. *Semin. Radiat. Oncol.*, 1998. Vol. 8, Suppl. 1, s. 14-26.
- MESSERSCHMIDT, O.: Über den chemischen Strahlenschutz in Seiner Bedeutung für die Katastrophen- und Wehrmedizin. *Wehrmed. Mschr.*, 1979. Vol. 23, no 7, s. 193-197.
- MESSERSCHMIDT, O.: Biologische Neutronenwirkungen unter Berücksichtigung wehrmedizinische Aspekte. *Wehrmedizin. mchr.*, 1980. Vol. 24, no 1, s. 17-20.
- MILAS, L.: Need for Studies on Factors that Influence Radioprotection of Solid Tumors by WR-2721. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1984. Vol. 10, s. 163-165.
- MONIG, H.: *Chemical Radioprotection in Mammals and in Man. Radiation Exposure and Occupational Risks*. Berlin: Springer-Verlag 1990, s. 98-143.
- MURRAY, D., MCBRIDGE, W. H.: Radioprotective Agents. In: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Fourth Edition, 1996. Vol. 20, s. 963-1006.
- NOVÁK, L.: The Effect of Radioprotectors on the Course of Some Metabolite Processes in Whole Mammals. *Bull. acad. roy. belg. cl. sci.*, 1966, Vol. 52, s. 633-650.
- PATT, H. M. et al.: Cystein protection against X irradiation. *Science*, 1949. Vol. 110, s. 213-214.
- PEDROTTI, A., BONJOUR, J. P., GUIGNARD, J. P.: Protection from Hypoxemia-Induced Renal Dysfunction by the Thiophosphate WR-2721. *Kidney Int.*, 1992. Vol. 41, no 1, s. 80-87.
- PETÝREK, P. et al.: Radiační poškození organismu n+gama ozářením a jeho modifikace radioprotekcí. In *Sborn. věd. Prací VLVÚ JEP Hradec Králové*, 1988. Vol. 109, s. 53-77.
- PETÝREK, P., ÖSTERREICHER, J., VÁVROVÁ, J.: The Radioprotective Effects of WR-2721 in Mice Exposed to Sublethal or Lethal Fractionated Dosis of Gamma-Radiation. In: *Fundamentals for the Assessment of Risk from Environmental Radiation*. C. Baumstark-Khan et al. (eds.). Kluwer Academic Publisher: The Netherlands 1999. s. 433-436.
- PETÝREK, P., ŠPELDA, S.: Studium využití fluorochinolonu při prevenci a léčbě septických komplikací radiačního poškození. In *Sborn. věd. Prací VLA JEP, Hradec Králové* 1994. Vol. 119, s. 3-51.
- PETÝREK, P., ŠPELDA, S.: Experimentální studium prevence a léčby sepse fluorochinolony u ozářených malých laboratorních zvířat. In *Sborn. věd. Prací VLA JEP, Hradec Králové* 1996. Vol. 120, s. 3-84.
- PETÝREK, P., VÁVROVÁ, J.: Radioprotektivní látka WR 2721, od vojenského výzkumu ke klinickému využití, 1. část. *Voj. zdrav. Listy*, 1999. Vol. 68, no 5, s. 148-157.
- PETÝREK, P., VÁVROVÁ, J.: Radioprotektivní látka WR 2721, od vojenského výzkumu ke klinickému využití, 2. část. *Voj. zdrav. Listy*, 1999. Vol. 68, no 6, s. 185-191.
- PHAN, T. P. et al.: WR-2721 Reduces Intestine Toxicity from Concurrent Gemcitabine and Radiation Treatment. *Int. J. Gastrointest. Cancor*, 2001. Vol. 29, no 1, s. 19-24.
- PIPER, J. R. et al.: S-2-(3-aminoalkylamino)ethyl dihydrogen phosphorothioates and related compounds as potential antiirradiation agents. *J. Med. Chem.*, 1969. Vol. 12, s. 236-243.

- POSPÍŠIL, M.: Pharmacological Radiation Protection. In: *Fundamentals for the Assessment of Risk from Environmental Radiation*. C. Baumstark-Khan et al. (eds.). Kluwer Academic Publisher: The Netherlands 1999. s. 411-420.
- POSPÍŠIL, M. et al.: Elevation of Extracellular Adenosine Induces Radioprotective Effects in Mice. *Radiat. Res.*, 1993. Vol. 134, s. 323-330.
- POSPÍŠIL, M. et al.: Pretreatment with Granulocyte Colony-Stimulating Factor Reduces Myelopoiesis in Irradiated Mice. *Radiat. Res.* 1999. Vol. 151, s. 363-367.
- RASEY, J. S. et al.: Radioprotection of Normal Tissues Against Gamma Rays and Cyklotron Neutrons with WR-2721: LD₅₀ Studies and ³⁵S-WR-2721 Biodistribution. *Radiat. Res.*, 1984. Vol. 97, no 3, s. 598-607.
- RASEY, J. S. et al.: Specific Protection of Different Normal Tissues. *Pharmac. Ther.*, 1988. Vol. 39, s. 33-43.
- REŠL, M., KUNA, P.: Histopathological Study of Local Changes after Intramuscular Administration of Cystamine or its Combination with Mexamine in Rats. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1984. Vol. 25, no 4, s. 571-578.
- REŠL, M., KUNA, P.: Local Changes after Intramuscular Administration of Gammaphos (WR 2721) in Rats. *Radiobiol. Radiother.* (Berlin), 1985. Vol. 26, no 5, s. 581-587.
- RIDEOUT, H. J., STEFANIS, L.: Caspase Inhibition: A Potential Therapeutic Strategy in Neurological Diseases. *Histol. Histopathol.* 2001. Vol. 16, no 3, s. 895-908.
- ROMANCEV, E. F.: *Radiacija i chimičeskaja zaštita*, Moskva: Gosatomizdat, 1963. s. 208.
- SAMUELS, M. A. et al.: Ongoing Prospective Multicenter Safety Study of the Cytoprotectant Amifostine given Subcutaneously: Overview of Trial Design. *Semin. Oncol.* 30, 2003. Vol. 6, Suppl. 18, s. 94-95.
- SANTHOLZER, V. 1949: *Mírové využití atomové energie*, Praha: Melantrich, 1949. s.347.
- SCHUCHTER, L. M. et al.: 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radioterapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.*, 2002. Vol. 20, no 12, s. 2895-2903.
- SEMENTOV, L. F.: *Profilaktika ostroj lučevoy boleti v eksperimentě*, Leningrad: Medicina-Leningradskoje otdělenije, 1967. s. 216.
- SHAW, L. M. et al.: Pharmacokinetics of WR-2721. *Pharmac. Ther.*, 1988. Vol. 39, s.195-201.
- SHANI, J., BENITA, S., ABDULRAZIK, M. et al.: Efficacy of Sustained-Release Radioprotective Drugs *in vivo*. *Z. Naturforsch. C.* 1987, Vol. 42, no 11-12, s. 1323-1327.
- SIGDESTAD, C. P., CONNER, A. M., SCOTT, R. M.: Effect of Chemical Protectors on the Response of the Intestine to Roentgen or Fission Neutron Irradiation. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* 1976. Vol. 15, no 5, s. 401-409.
- SIGDESTAD, C. P., CONNER, A. M., SIMS, C. S.: Modification of Neutron-Induced Hematopoietic Effects by Chemical Radioprotectors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1992. Vol. 22, no 4, s. 807.
- SIGDESTAD, C. P. et al.: A Comparison of Radioprotection from Three Neutron Sources and ⁶⁰Co by WR-2721 and WR-151327. *Radiat. Res.* 1986. Vol. 160, no 2, s. 224-233.
- STEEL, L. K. et al.: Protection of Mice against Fission Neutron Irradiation by WR-2721 or WR-151327. *Radiat. Res.*, 1987, Vol. 109, no 3, s. 469-478.
- STEEL, L. K. et al.: Protection of Mice against Mixed Fission Neutron-γ (n:γ = 1:1) Irradiation by WR-2721, 16-Dimethyl PGE₂, and the Combination of Both Agents. *Radiat. Res.*, 1988. Vol. 115, s. 605-608.
- STEWART, F. A., ROJAS, A.: Radioprotection of Mouse Skin by WR-2721 in Single and Fractionated Treatments. *Br. J. Radiol.*, 1982. Vol. 55, no 649, s. 42-47.
- SUVOROV, N. N., ŠAŠKOV, V. S.: *Chimija i farmakologija sredstv profilaktiki radiacionnyh poraženij*, Atomizdat: Moskva, 1975. s. 224.
- SVERDLOV, A. G.: *Biologičeskoje dějstvije nějtronov i chimičeskaja zaštita*, Nauka: Leningrad, 1974. s. 224.
- SWEENEY, T. R.: *A Survey of Compounds from the Antiradiation Drug Development Program of the U.S. Army Medical Medical Research and Development Command*, Walter Reed Army Institute of Research: Washington, 1979. s. 851.
- ŠIMŠA, J., KUNA, P., PETÝREK, P.: Fyziologické hodnoty některých biochemických ukazatelů, stanovených v krevním séru psů. In *Sborn. věd. Prací VLVDÚ JEP Hradec Králové*, 1986. Vol. 101, s. 87-120.
- ŠIMŠA, J. et al.: Možnosti využití některých biochemických indikátorů při diagnostice a posouzení účinnosti terapie radiačního poškození. *Voj. zdrav. Listy*, 1983. Vol. 52, no 2, s. 47-58.
- ŠIMŠA, J. et al.: Vliv celotělového a nerovnoměrného gama-ozáření ⁶⁰Co na některé biochemické parametry v krevním séru psů. In *Sborn. věd. Prací VLVDÚ JEP Hradec Králové*, 1986. Vol. 101, s. 121-167.
- ŠIMŠA, J. et al.: Vliv parenterálně podaného cystaminu a gamafosu (WR-2721) na některé biochemické ukazatele v krevním séru psů. *Voj. zdrav. Listy*, 1987. Vol. 61, no 1, s. 32-44.
- ŠPELDA, S., PETÝREK, P.: Vliv chemoterapeutické léčby Ofloxacinem na rozvoj akutní nemoci z ozáření u miniaturních prasat. In *Sborn. věd. Prací VLA JEP, Hradec Králové*, 1994. Vol. 119, s. 121-138.
- THOMSON, J. F.: *Radiation Protection in Mammals*, New York: Reinhold Publ. Corp., 1962. s. 212.
- TIKAL, K., PLEVOVÁ, J., HVIŽDOŠOVÁ, J.: Behavioral Effects of Cystamine and Mexamine in Rats. *Activ. Nerv. Sup.* (Praha), 1979. Vol. 21, s. 59-62.
- TKADLEČEK, L., JURÁŠKOVÁ, V.: Protective Effect of Cystamine and AET given at Various Intervals before Irradiation. *Nature*, 1967. Vol. 213, s. 1267-1268.
- UMA DEVI, P., PRASANNA, P. G.: Radioprotective Effect of Combinations of WR-2721 and Mercaptopropionylglycine on Mouse Bone Marrow Chromosomes. *Radiat. Res.*, 1990. Vol. 124, no 2. s. 165-170.
- VACEK, A. et al.: Stimulation of Hemopoietic Colony Formation from Mouse Marrow Cells *In Vitro* Using Human Dialyzable Leukocyte Extracts – Immodin-Sevac. *Int. J. Immunopharmac.* 1997. Vol. 19, no 8, s. 431-436.
- VACEK, A., RAKOVÁ, A., DRUZHININ, JU.P.: Early Changes in the Number of Haemopoietic Stem Cells in Irradiated Young Rats. *Fol. Biol.* (Praha), 1975. Vol. 21, s. 199-202.
- VACEK, A. et al.: Protective Effect of a Mixture of Radioprotective Substance (AET and Mexamine) on the Haemopoietic Stem Cells of Mice. *Strahlentherapie*, 1978. Vol. 154, s. 424-429.
- VACHA, P. et al.: Randomized Phase III Trial of Postoperative Radiochemotherapy ± Amifostine in Head and Neck Cancer. Is there Evidence for Radioprotection? *Strahlenther. Okol.*, 2003. Vol. 179, 6: 385-389.
- VÁVROVÁ, J.: Radioprotektivní efekt ribomunylu. In *Sborn. věd. Prací VLA JEP, Hradec Králové*, 1994. Vol. 119, s. 53-66.
- VÁVROVÁ, J.: Vliv noradrenalinu na radioprotektivní efekt Diacordinu. In *Sborn. věd. Prací VLA JEP, Hradec Králové*, 120: 116-144, 1996.
- VÁVROVÁ, J., PETÝREK, P., REŠL, M.: Radioprotektivní efekt blokátorů vápníkového kanálu v kombinaci s cytokiny. Hradec Králové, VLA JEP, 99 s, 1993.

- VLADIMIROV, V. G., DŽARAKJAN, T. K.: *Radiozaštitnyje efekty u životných i člověka*, Moskva: Enérgoizdat, 1982. s. 88.
- VLADIMIROV V. G., KRASILNIKOV, I. I., ARAPOV, O. V.: *Radioprotěktory: struktura i funkcia*, Kijev: Naukova dumka, 1989. s. 264.
- VLADIMIROV, V. G., PODDUBSKIJ, G. A., RAZORENOV, G. N.: *Radiozaštitnyje receptury, optimizacija sostava i mehanizmy dejstvija*. Leningrad: Voenizdat, 1988. s. 144.
- VLADIMIROV, V. G., ZAJCEVA, T. G.: Sovreměnnnyje tendenciji v razrabotke radiozašitnyh receptur. *Farmakol. i toksikol.* (Moskva), 43: 244-249, 1980.
- VODIČKA, I.: Ochrana celotělově ozářených kryš krátkodobou ischemizací zadních končetin a její srovnání s ochranným účinkem intraperitoneálně podaného cystaminu. In *Sbor. věd. Prací VLVDÚ JEP*, Hradec Králové, 53: 117-126, 1970.
- VODIČKA, I.: Ochrana celotělově ozářených kryš intraperitoneálně podaným cystaminem a současnou krátkodobou ischemizací zadních končetin. In *Sbor. věd. Prací VLVDÚ JEP*, Hradec Králové, 54: 77-87, 1971.
- VOLENEC, K., KUNA, P.: Modification of Toxic Effects of Cystamine by Adrenergic Agents in Rats. In *Sborn. věd. Prací Lékařské fakulty Univerzity Karlovy*, Hradec Králové, 24, 4: 541-547, 1981.
- VOLENEC, K. et al.: Letalita kryš po lokálním ozáření hlavy za současného stínění CNS. Suppl. In *Sborn. věd. prací Lékařské fakulty Univerzity Karlovy*, Hradec Králové, 27, 4: 431-435, 1984.
- VOLENEC, K., VODIČKA, I., KUNA, P.: Radiation Damage and its Repair after Local X-Ray Irradiation of the Head of the Rats Protected by Cystamine. In *Sborn. věd. prací Lékařské fakulty Univerzity Karlovy*, Hradec Králové, 27, 4: 519-533, 1984.
- VOLENEC, K., VODIČKA, I., KUNA, P.: The Use of Isoprenaline in Experimental Hyperthermia. *Neoplasma*, 31, 5: 591-595, 1984.
- VRAL, A. et al.: Apoptosis Induced by Fast Neutrons versus ⁶⁰Co Gamma-Rays in Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol.*, 73, 3: 289-295, 1989.
- WANG, R. I. H., HASEGAWA, A. T.: Radioprotective Effect of a Chemical Mixture in Rats. *Radiat. Res.* 40: 310-316, 1969.
- WANG, R. I. H., KEREIAKES, J. G.: Protection from Radiation Induced Letality by Chemical Mixture and Partial-Body Shielding. *J. Nucl. Med.*, 3: 472-479, 1962.
- WEISS, J. F.: Pharmacological Approaches to Protection against Radiation Induced Letality and Other Damage. *Environ. Health Perspect.*, 105, Suppl. 6: 1473-1478, 1997.
- WEISS, J. F., LANDAUER, M. R.: Radioprotection by Antioxidants. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 899: 44-60, 2000.
- WEISS, J. F., LANDAUER, M. R.: Protection against Ionizing Radiation by Antioxidant Nutrients and Phytochemicals. *Toxikology*, 189, 1-2: 1-20, 2003.
- WEIS, J. F., SIMIC, M. G.: Introduction: Perspectives in Radioprotection. *Pharmac. Ther.*, 39, 1-3: 1-2, 1988.
- WERNER-WASIK, M.: Future Development of Amifostine as a Radioprotectant. *Oncol.* 26, Suppl. 7:129-134, 1999.
- YUHAS, J. M.: On the Potential Application of Radioprotective Drugs in Solid Tumor Therapy. In: *Sokol, G. (ed.): Radiation-Drug Interactions in Cancer Management*. New York, Wiley: 1080-1082, 1981.
- YUHAS, J., STORER, J. B.: Chemoprotection Against Three Modes of Radiation Death in the Mouse. *Int. J. Radiat. Biol.*, 15: 233-237, 1969.
- ZIMMERMANN, J. S., KUMPF, L., KIMMIG, B.: Variability of Individual Normal Tissue Radiation Sensitivity. An International Empirical Evaluation of Endogenous and Exogenous Response Modifiers. *Strahlenther. Onkol.*, 1998. Vol. 174, Suppl. 3, s. 16-19.
- ŽEREBČENKO, P. G.: *Protivolučevyje svojstva indolilalkilaminov*. Moskva: Atomizdat, 1971, s. 200.
- ŽEREBČENKO, P. G. et al.: Vlijanije městnoj asfiksiji kostnogo mozga na lečeniye i ischod lučevoy bolezni. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1959. Vol. 129, s. 1427-1429.
- ŽEREBČENKO, P. G., SAVIČ, A. V. (EDS): *Preděly modifizirujemosti lučevogo poraženija*. Moskva: Atomizdat,

Pavel Kuna
pavel.kuna@worldonline.cz