

612.273.2:612.014.482]-084

VÝZNAM TKÁŇOVÉ HYPOXIE PRO ZVÝŠENÍ RADIOREZISTENCE SAVČÍHO ORGANISMU

Major MUDr. Pavel KUNA

Katedra radiobiologie Vojenského lékařského výzkumného a doškolovacího ústavu J. E. Purkyně v Hradci Králové (náčelník plk. prof. MUDr. J. Mráz, CSc.)

Přes usilovnou práci řady laboratoří v letech od objevu chemické radioprotekce (20, 29) nedospěli radiobiologové k jediné ucelené a obecně platné představě o mechanismu účinku radioprotektivních látek. Obtíže jsou o to větší, že pozorování platná pro modelové systémy, tkáňové kultury nebo izolované buňky nelze extrapolovat na savčí organismus (3).

KONSTANTINOVA a ŽEREBČENKO (1970) zařazují do jedné skupiny představu, které spojují radioprotektivní účinek s bezprostřední účastí protektoru v aktu ochrany, do druhé pak ty, podle nichž je radioprotektivního účinku dosaženo následkem změn, vyvolaných protektorem v biologickém objektu. Souhlasně se skupují mechanismy radioprotekce PIHL a SANNER (1970) i SEMENOV (1970) jako radiochemické mechanismy, při kterých radioprotektivní látky přímo zasahují do postradiačních radiochemických reakcí, snižující tak poškození, a jako mechanismy biochemicko-fyziologické, zahrnující účinek látky na buněčný metabolismus, vedoucí ke zvýšení radiorezistence. GONČARENKO (1971) první skupinu uvedených hypotéz rozděluje na dvě a předkládá tak tři skupiny radioprotektivních mechanismů:

- a) představy o bezprostřední ochraně biosubstrátu radioprotektivní látkou;
- b) vliv ochranných látek na produkty prvotní radiolýzy, hlavně vody;
- c) vytvoření biochemické báze radiorezistence v buňkách organismu.

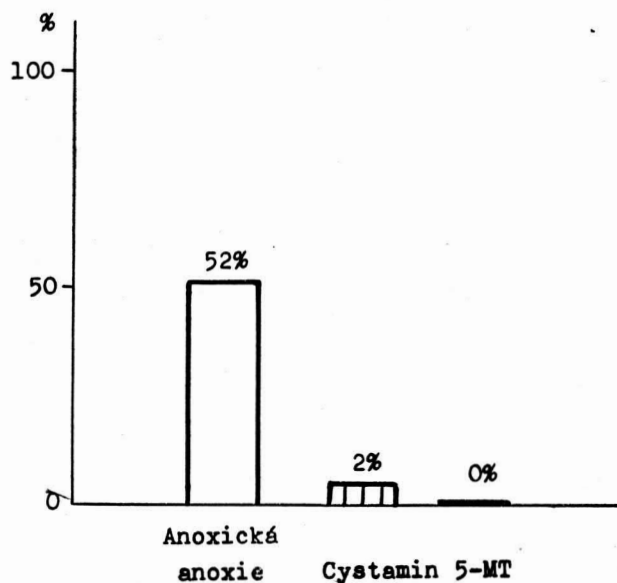
Tkáňová hypoxie se může uplatnit snížením produkce volných radikálů při absorpci zářivé energie buněčnými tkáněmi. Dále může být iniciátorem metabolických změn, vedoucích k biochemickým změnám, významným pro radiorezistenci.

1. Zevní hypoxie

Snížení obsahu kyslíku v okolním prostředí významně snížilo účinek jinak letální expozice rtg nebo gama záření (7, 8, 11, 34, 37, 41). Viz obrázek 1. Touto cestou se snižuje tenze kyslíku ve všech tkáních. Podle zkušeností VACKA a spol. (1971) snížení obsahu kyslíku v okolním prostředí na 8 % po dobu ozařování myši zvyšuje LD 50/30 o 300–400 R. Hodnota redukčního faktoru dávky (DRF) pro hypoxii se pohybuje mezi 1,5–1,8. Zevní hypoxie poskytuje výrazný radioprotektivní účinek u myši i při opa-

kovaném ozařování. Zevní hypoxie (250 torr) v průběhu ozařování měla výrazný ochranný účinek i v pokusech na krysách (12).

Význam hemopoetického systému při zvýšení radiorezistence dlouhodobým poklesem O_2 u myši analyzovali TRIBUKAIT a BERAN (1969, 1969a, 1971). Po 10 dnech hypoxie (tlak 354 torr) klesá v kostní dřeni počet kmenových buněk na 60 %. Normálních hodnot je dosaženo 3. dne po skončení hypoxie, maxima 4. a 6. dne po hypoxii. Nenašli přímou korelaci mezi počtem kmenových buněk a postradiačním přežitím myši.



Obr. 1

Radioprotektivní účinek zevní hypoxie ve srovnání s chemickými protektory. Přežití myši gama ozářených supraletální expozicí 1400 R. (SEMENOV 1970)

Desetiminutová hypoxie u myši, mající významný radioprotektivní účinek, stimuluje anaerobní glykolýzu, projevující se zvýšenou exkrecí kyseliny mléčné močí v průběhu následných 24 hodin. Současně zvýšenou hladinu glukózy posuzují VENINGA a LEMSTRA (1970) za kompenzační reakci, poskytující organismu vyšší množství energie. ŽEREBČENKO a spol. (1969) snížili radioprotektivní účinek zevní hypoxie u myši podáváním antihypoxického preparátu gutiminu.

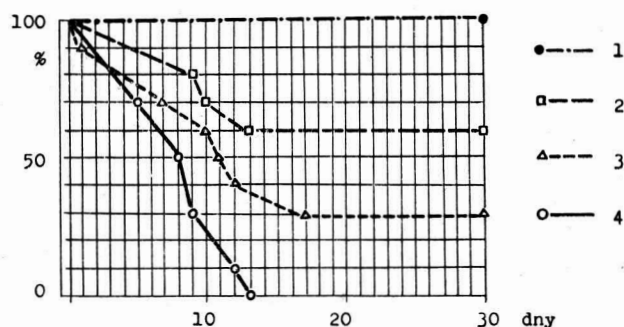
Zevní pětiminutové anoxické podmínky zvyšují hladinu endogenních SH látek zhruba o 27 % ve slezině myši (GRAJEVSKIJ a spol. 1966). Tento vzestup nitrobuněčných SH látek pozorovali autoři i po podání účinných ochranných dávek cysteaminu, cystaminu a serotoninu a považují jej (14, 17) za jeden z rozhodujících při zvýšení radiorezistence organismu, podobně jako RÉVÉSZ a MODIG (1963, 1968, 1969).

PLOMTEUX a spol. (1970a) pozorovali u krys vzestup plazmatických enzymů (dehydrogenázy kyseliny mléčné, jablečné, glutámové, transaminázy glutámo-oxalocetové a beta-glukuronidázy) po 18minutové hypoxii (5 % O₂). Podobné změny vyvolávají i chemické radioprotektivní látky (31).

2. Lokální tkáňová hypoxie

Možnost ochrany organismu lokální hypoxií kostní dřeně přiložením škrtidla na zadní končetiny myši prvně prokázal ŽEREBČENKO (1959, 1960). BARKAJA a SEMENOV (1967) studovali vliv podvazu pravé zadní končetiny na radioprotektivní účinek cystaminu a mexaminu u myši. Škrtidlo přiložili 15 minut před ozáření a uvolnili je ihned po skončení expozice. Samotný podvaz jedné končetiny neměl výrazný ochranný účinek před absolutně smrtelnou (1050 R) a supraletální (1125 R) expozicí. Přežilo jen 7 a 3 procenta myši. Zvýšení přežití po cystaminu z 35 na 50 % (1050 R) a z 3,5 na 32 % (1125 R) současným podvazem končetiny vysvětlují sumací ochranného účinku cystaminu převážně v oblasti gastrointestinálního traktu s ochranou kostní dřeně lokální hypoxií. Mexamin (5-metoxytryptamin, 5-MT), který chrání na rozdíl od cystaminu převážně v oblasti kostní dřeně, nezvyšil svoji účinnost současným přiložením turniketu.

Ochranou krys pomocí lokální hypoxie kostní dřeně se v poslední době intenzivně zabývá VODIČKA se spolupracovníky (27, 40, 50–53). Stanovil DRF = 1,40 pro ochranu podvazem obou zadních končetin. Škrtidla byla přiložena po celou dobu ozařování, nepřesahující 15 minut. Při kombinaci ischemizace zadních končetin s intraperitoneálně podaným cystaminem dosáhl DRF hodnoty 1,61. Výsledky jsou znázorněny na obrázku 2 pro celotělové ozáření 850 R (⁶⁰Co). Hematologická a histologická vyšetření potvrdila ochranný účinek turniketu na krvetvorbu. Významný ochranný efekt poskytlo dále silné stažení břicha 5mm gumovou hadičkou (DRF = 1,70) i mírná komprese břicha plochým gumovým obinadlem (DRF = 1,30). Tyto zákroky snížily krevní průtok v tibích, femurech, svalech bérců a stehna a v pánevní kosti na 5, respektive 45 % kontrolní hodnoty, bez narušení krevního zásobení břišních orgánů.



Obr. 2

30denní přežití krysích samic celotělově ozářených 850 R gama záření. 1 — cystamin i. p. a podvaz zadních končetin v průběhu ozařování; 2 — podvaz zadních končetin; 3 — cystamin i. p.; 4 — kontrolní nechráněná jen ozářená skupina. (VODIČKA 1971)

3. Tkáňová hypoxie po podání radioprotektivních látek

Úlohu kyslíku při zvýšení radiorezistence savčího organismu po podání radioprotektivních látek dříve zevrubně rozebrali BACQ a ALEXANDER (1964), pak BACQ (1965) a ŽEREBČENKO (1971) ve svých monografiích. V zájmu přehledného uvedení čtenáře do vymezené problematiky použijeme z části Bacqova schématu.

a) Vazba kyslíku protektorem

Účinná thiolová radioprotektiva jako cystein, cysteamin, redukovaný glutathion a merkaptotetylguanidin ve vodním roztoku oxidují a tím spotřebovávají určité množství kyslíku. V savčím organismu by však podávané množství ochranné látky navázalo jen nepatrné množství kyslíku. Pouze 0,2 ml O₂ (tlak 760 torr a 0 °C) je potřeba k oxidaci 3 mg cysteaminu. Toto množství představuje účinnou dávku pro 20g myš. Kyslíková spotřeba myši uvedené váhy je zhruba 20 ml O₂ za 1 hodinu.

b) Vliv na hemoglobin

Transformace hemoglobinu na methemoglobin nebo karboxyhemoglobin zabraňuje přenosu kyslíku krví do tkání. Methemoglobinémií způsobuje například významná radioprotektivní látka paraaminopropiofenon (38). PLZAK a DOULL (1959) však prokázali, že není obecná korelace mezi radioprotekcí a methemoglobinémií (tab. 1).

Tab. 1

Methemoglobinémie po radioprotektivních látkách (PLZAK a DOULL 1959)

Látka	mg/kg	% přežití	% methemoglobinu
paraaminopropiofenon	30	80	63
paraaminoacetofenon	200	30	45
paraaminobenzofenon	50	20	68
paraaminoazobenzen	200	10	65
cysteamin	200	60	2
AET (BrHBr)	450	90	5

c) Farmakologické účinky radioprotektivních látek

GRAJEVSKIJ a spol. (1961, 1967) odmítají korelaci mezi sníženou tenzí O_2 ve tkáních a radioprotektivním účinkem. V jejich experimentech na myších se po cysteaminu tlak O_2 ve slezině nesnižuje, naopak lehce stoupá, po cystaminu se snižuje o 10–15 %. Významně se tenze kyslíku ve slezině myši snižuje po serotoninu (5-hydroxytryptamin, 5HT) a mexaminu, maximálně 15–30 minut po intraperitoneálním podání. Kyslíková tenze zůstává signifikantně snižena o 50 % ještě 2 hodiny po podání, kdy se již neprojevuje žádná radioprotektivní účinnost.

Těž VACEK a spol. (1971, 1972, 1972a) prokázali pokles pO_2 ve slezině myši na 10 % původní hodnoty již za 5 minut po intraperitoneální i podkožní injekci mexaminu, trvajících déle než 1 hodinu. Přitom maximální radioprotektivní účinek 5-MT po i. p. aplikaci je do 15. minuty, po s. c. podání až 20–30 minut po vpíchu. Dále zjistili, že ozařování myši v atmosféře čistého kyslíku ochranný účinek 5-MT nesnižuje, ačkoli tenze kyslíku ve tkáních za těchto podmínek dosahuje výchozí úrovně. Ani podání gutiminu před 5-MT ochrannou účinnost 5-MT nemění. SVERDLOV (1971) souhlasně uvádí, že radioprotektivní účinek 5-MT, cystaminu, cystafosu, ani aminoetylisothiuronie (AET) se nesnižuje, jsou-li chráněné myši ozařovány v prostředí s tlakem kyslíku 7 atmosfér, kdy je hladina O_2 ve tkáních výrazně zvýšená.

Z tiolových protektorů pouze účinné dávky cystaminu snižují tenzi O_2 ve slezině myši v době jejich ochranného účinku. Podle GRAJEVSKÉHO a spol. (1961) o 10–15 %, podle VANDER MEERA a spol. (1961) více než o 50 %. Dlouhodobá hypotenze, bradykardie, pokles minutového srdečního objemu, zpomalení cirkulace, desaturace kyslíku ve venózní krvi a snížené prokrvení radiosenzitivních tkání u krysa po cystaminu podporují představu, že i farmakologické účinky cystaminu mohou přispívat realizaci radioprotektivního účinku cystaminu (4, 19, 23). Podobný závěr nelze učinit pro AET, které významně neovlivňuje prokrvení sleziny a kostní dřeně krysa (24, 25) a dokonce zvyšuje tenzi O_2 ve slezině myši (18, 47, 55) v době maximálního ochranného účinku.

Indolylalkylaminy, serotonin a mexamin, vyvolávají konstantní dlouhodobý pokles tenze O_2 v radiosenzitivních orgánech myši (9, 18, 47) i krysa (21). JARMONĚNKO (1970) soudí, že kromě hypoxické komponenty radioprotektivního účinku 5-MT se uplatňuje i tzv. buněčná komponenta, související s průnikem 5-MT do buněk. RAKOVÁ a VACEK (1972) obdobně uvažují o dvou mechanismech ochranného účinku 5-MT, z nichž hypoxie je pravděpodobně faktorem, který zesiluje vliv 5-MT na buněčný metabolismus.

Přes výše uvedené námitky se ŽEREBČENKO

(1971) domnívá, že farmakologickými účinky indolylalkylaminů vyvolaná tkáňová hypoxie je pro ochranný efekt rozhodující. Antagonisté farmakologických účinků indolylalkylaminů výrazně snižují i jejich radioprotektivní účinnost. Diskrepanci mezi změřenými hodnotami tenze O_2 v tkáních a časovou závislostí ochranného účinku vysvětluje ŽEREBČENKO tím, že (a) metody určující kyslíkovou tenzi ve tkáních stanovují tyto hodnoty pouze v mezibuněčné tekutině a nic neříkají o kyslíkové bilanci uvnitř buněk; (b) měření jsou prováděna na fixovaných, většinou narkotizovaných zvířatech, což nevylučuje možnost arteficiálních stanovení; (c) hloubka postradiačního poškození z větší části odvisí od stupně poškození kostní dřeně, ne sleziny. Tudíž je oprávněnějším srovnávat změny tenze O_2 v kostní dřeni s ochranným účinkem. Navíc DOBROVOLSKIJ (1967) prokázal, že 1 hodinu po podání 5-HT nebo 5-MT myším se na rozdíl od sleziny oslabuje jejich vliv na tenzi O_2 v kostní dřeni o 10 až 30 %.

4. Závěr

Význam snížené tenze kyslíku ve tkáních je pro zvýšení radiorezistence savčího organismu nepochybný. Vedle omezení přísunu O_2 sníženou plicní ventilací, modifikací krevního zásobení, poruchami v přenosu kyslíku krví, je metabolická spotřeba O_2 uvnitř buňky dalším faktorem určujícím měřenou úroveň kyslíku ve tkáni. Radioprotektivní látky mohou ovlivnit nejen přísun kyslíku ke tkáním, ale i jeho vnitrobuněčnou spotřebu (28).

Současný stav našich znalostí nedovoluje konečné rozhodnutí, v jaké míře se podílí snížená produkce volných radikálů nebo metabolické změny v podmínkách tkáňové hypoxie na zvýšení radiorezistence organismu. Je zajímavou skutečností, že redukční faktor dávky pro zevní hypoxii je stejně velký jako pro lokální hypoxii kostní dřeně, kombinovanou s chemickou ochranou. Směsí chemických radioprotektiv lze zpestřit dalšími variantami ochranných přístupů a pokročit tak dále při řešení závažné problematiky ochrany živých organismů před účinky ionizujícího záření.

Poděkování

Autor děkuje soudružkám ing. Aleně Fabiánové a Lídě Žďárské za pečlivou přípravu potřebné literatury.

Literatura

1. Bacq, Z. M.: Chemical Protection Against Ionizing Radiation, C. C. Thomas, Springfield, 1965, 328 s.
2. Bacq, Z. M., Alexander, P.: The Role of Oxygen in the Phenomena of Chemical Protection Against Ionizing Radiation. In: Oxygen in the Animal Organism, Ed. by F. Dickens & E. Neil, Pergamon Press, Oxford, 1964, s. 509–535.
3. Bacq, Z. M., Beaumariage, M. L., Van Caneghem, P., Ciccarone, P.: Importance for Radioprotective Effect in Mammals of Pharmacological and Biochemical Actions of Cysteamine and Related Substances. An Ist. Super, Sanita, 1, 1965, s. 639–645.

4. Bacq, Z. M., Cuypers, Y., Evrard, E., Soentjens, R.: Action de la cystamine sur la résistance du rat à la dépression barométrique. *C. R. Soc. Biol.*, 149, 1955, s. 2014–2017.
5. Barkaja, V. S. Semenov, L. F.: Zaščitnyj effekt aminnyh i tiolovyh radioprotěktorov v usloviach nalozhenija žguta na koněčnosť. In: *Voprosy radiobiologii i mehanizma dejstvija protivolučevykh sredstv*. Izd. Alašara, Suchumi, 1967, s. 83–86.
6. Beran, M., Tribukait, B.: Changes in the Natural Radioresistance of the Mouse After Hypoxia of Several Days Duration: The Post-Hypoxic Behaviour of Stem Cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 19, 1971, s. 27 až 35.
7. Devik, F.: Protective Effects of Combined Hypoxia and Cysteine Treatment on Whole Body Irradiation of Mice. *Brit. J. Radiol.*, 27, 1954, s. 463–466.
8. Devik, F., Lothe, F.: The Effect of Cysteamine, Cystamine and Hypoxia on Mortality and Bone-Marrow Chromosome Aberrations in Mice After Total Body Roentgen Irradiation. *Acta Radiol.*, 44, 1955, s. 243 až 248.
9. Dobrovoľskij, N. M.: Izměnenije naprjaženija kisloroda i oksilitěno-vosstanovitělnogo potentsiala v različnykh organach myšej pri dejstviji radioprotěktorov. *Radiobiologija*, 7, 1967, s. 240–242.
10. Dobrovoľskij, N. M.: Vlijanie radioprotěktorov na naprjaženije kisloroda i oksilitěno-vosstanovitělnyj potentsial kostnogo mozga myšej. In: *Voprosy radiobiologii i mehanizma dejstvija protivolučevykh sredstv*. Izd. Alašara, Suchumi, 1967, s. 107–111.
11. Dowdy, A., Bennet, L., Chastain, S.: Protective Action of Anoxic Anoxia Against Total Body Roentgen Irradiation of Mammals. *Radiology*, 55, 1950, s. 879 až 885.
12. Fedorov, B. A., Semenov, L. F.: Izučenie radiozaščitnykh svojstv vozdušnoy anoksiji. In: *Voprosy radiobiologii i mehanizma dejstvija protivolučevykh sredstv*. Izd. Alašara, Suchumi, 1967, s. 165–168.
13. Gončarenko, E. N.: Rol protivolučevykh sredstv v sozdaniji biohimičeskogo fona radiorezistentnosti. *Ž. obšč. biol.*, 32, 1971, 1, s. 13–26.
14. Graevskij, E. Ja.: O roli suľfgidriľnykh grupp v opreděleniji jestěstvennoj radiočuvstviteľnosti i jeje iskusstvėnogo varirovanija. *Radiobiologija*, 7, 1967, s. 715–727.
15. Graevsky, E. Ya., Konstantinova, M. M., Nekrasova, I. V., Sokolova, O. M., Tarasenko, A. G.: Increase in the Content of Endogenous Sulphydryl Compounds as the Mechanism of Radioprotective Action. *Nature*, 212, 1966, s. 475–476.
16. Graevskij, E. Ja., Konstantinova, M. M., Nėkrasova, I. V., Sokolova, O. M., Tarasenko, A. G.: O korrelacii izmėnenij radiočuvstviteľnosti i urovnja endogennykh suľfgidriľnykh grupp pod vlijaniem radiozaščitnykh agentov. *Radiobiologija*, 7, 1967, s. 130 až 132.
17. Graevskij, E. Ja., Konstantinova, M. M., Sokolova, O. M., Tarasenko, A. G.: Ob obščnosti mehanizma radiozaščitnogo dejstvija aminotiolov i anoksiji. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 164, 1965, s. 441–444.
18. Graevsky, E. Ya., Shapiro, I. M., Konstantinova, M. M., Barakina, N. F.: The Role of Cellular Damage in the Mammalian Radiation Syndrome. In: *Symp. on the Init. Effects of Ioniz. Radiat. on Cells*, Moscow, Oct. 1960, Ed. by R. J. C. Harris, Acad. Press, London, New York, 1961, s. 237–255.
19. Heiffer, M. H., Mundy, R. L., Mehlman, B.: The Pharmacology of Radioprotective Chemicals. On Some of the Effects of beta-Mercaptoethylamine (MEA) and Cystamine in the Rat. *Radiat. Res.*, 16, 1962, s. 165–173.
20. Herve, A., Bacq, Z. M.: Cyanure et dose lėthale de rayons X. *C. R. Soc. Biol.*, 143, 1949, s. 881.
21. Konstantinova, M. M., Žerebčenko, P. G.: Někotoryje voprosy protivolučevoj zaščity. *Radiobiologija*, 10, 1970, s. 230–241.
22. Jarmoněňko, S. P., Rampan, Ju. I., Karočkin, B. B., Berežnova, L. I., Ovakimov, V. G., Ajrapetjan, G. M.: Kinětika naprjaženija kisloroda v kritičeskich organach pod vlijaniem meksamina v sopostavleniji s jejo radiozaščitnym efektom. *Radiobiologija*, 10, 1970, s. 700–705.
23. Kuna, P.: Cardiovascular Changes in the Rat After an Intraperitoneal Administration of Radioprotective Dose of Cystamine. In: *Proc. of the VIIth Int. Congress of Chemotherapy, Prague, Aug. 1971*, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1972) (in press).
24. Kuna, P., Šmíd, A.: Cardiovascular Changes After a Radioprotective Dose of AET in Rats. *Radiobiol. Radiother.* (in press).
25. Modig, H. G.: Intrinsic Sulphydryl Levels and Development of Cellular Resistance to X-Irradiation. *Studia Biophys.*, 12, 1968, s. 189–196.
26. Modig, H. G., Révész, L.: The Role of Some Cellular Factors in the Development of Acquired Radioresistance. *Atomkernenergie*, 14, 1969, s. 214–218.
27. Morávek, F., Vodička, I.: Histologické vyhodnocení změn v kostní dřeni krys chráněných před účinky celotělového letálního ozáření krátkodobou ischemizací zadních končetin. *Sbor. přednášek radiobiol. symp.*, Karlovy Vary, září 1971, s. 64.
28. Novák, L.: Radioprotective Effect of Sodium Fluoroacetate and Its Probable Mechanism of Action. In: *Radiation Protection and Sensitization*, Ed. by H. L. Moroson and M. Quintiliani, Taylor & Francis, London, 1970, s. 335–341.
29. Patt, H. M., Tyree, E. B., Straube, R. L., Smith, D. E.: Cystein Protection Against X-Irradiation. *Science*, 110, 1949, s. 213–214.
30. Pihl, A., Sanner, T.: Chemical Protection Against Ionizing Radiation by Sulphur Containing Agents. In: *Radiation Protection and Sensitization*, London, Ed. by H. L. Moroson and M. Quintiliani, Taylor & Francis, 1970, s. 43–55.
31. Plomteux, G., Beaumariage, M. L., Bacq, Z. M., Heusghem, C.: Radioprotectors and Plasma Enzymes. *Ibid*, 1970, s. 433–437.
32. Plomteux, G., Beaumariage, M. L., Bacq, Z. M., Heusghem, C.: Mercaptopyridoxines, Hypoxia and Plasma Enzymes. *Biochem. Pharmacol.*, 19, 1970a, s. 2799 až 2803.
33. Plzak, V., Doull, J.: The Effects of Various Radioprotective Agents on the Oxygen Consumption, Carbon Dioxide Production and Methemoglobin Levels in Normal Mice. *Univ. USAF Rad. Labor., Quart. Rep.*, 1959, No. 32, s. 68.
34. Praslička, M.: Enhancement of the Protective Anti-Radiation Effect of Hypoxia by Cystein and Benzdrine. *Folia Biol. (Prague)*, 3, 1957, s. 271.
35. Raková, A., Vacek, A.: K mehanismu účinku mexaminu na kmenové buňky krvetvorby u myši. *Sbor. souhrnů celostát. radiobiol. konf.*, Frenštát p. R., červen 1972, s. 60.
36. Révész, L., Bergstrand, H., Modig, H.: Intrinsic Non-Protein Sulphydryl Levels and Cellular Radiosensitivity. *Nature*, 198, 1963, s. 1275–1277.
37. Semenov, L. F.: Radioprotective Action of Compounds Not Containing Sulphur. In: *Radiat. Protect. Kand Sensitiz.*, 1970, s. 57–61 (cit. 28).
38. Storer, J. B., Coon, J. M.: Protective Effects of Para-Amino-Propiophenone Against Lethal Doses of X-Radiation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74, 1970, s. 202.
39. Sverdlov, A. G., Martynčik, Ju. F., Bogatyrev, A. V., Jarkovec, A. G.: Vlijanie povyšennogo atmosferного davlenija na zaščitnuju effektivnost' někotorykh radioprotěktorov. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 169, 1971, s. 220–222.
40. Svoboda, V., Šmíd, A., Vodička, I.: Sledování některých hematologických změn u krys chráněných ischemizací zadních končetin ozářených kobaltem 60. *Sbor. přednášek radiobiol. symp.*, Kralovy Vary, září 1971, s. 54.

41. Thomson, J. F.: Radiation Protection in Mammals, New York, Reinhold Publ. Corp., 1962, 212 s.
42. Tribukait, B.: Über die Änderung der natürlichen Strahlenresistenz der Maus nach mehrtätigem Aufenthalt in Hypoxie. *Strahlentherapie*, 136, 1969, s. 100 až 112.
43. Tribukait, B.: Über die Änderung der natürlichen Strahlenresistenz der Maus nach mehrtätigem Aufenthalt in Hypoxie: Oxidativer Metabolismus nach Bestrahlung und Hypoxie. *Strahlentherapie*, 137, 1969a, s. 187—195.
44. Vacek, A., Raková, A.: Časový průběh ochranného účinku serotoninu na kmenové buňky krvetvorby u ozářených myši. Sbor. souhrnů celost. radiobiol. konf., Frenštát p. R., červen 1972, s. 78.
45. Vacek, A., Rotkovská, D., Raková, A.: The Protective Effect of Hypoxia Against Repeated Irradiation of Mice. *Int. J. Radiat. Biol.*, 19, 1971, s. 323—328.
46. Vacek, A., Rotkovská, D., Raková, A.: Protective Effect of 5-Metoxytryptamine on Hematopoietic Stem Cells of Mice. In: *Proc. of the VIIth Int. Congress of Chemotherapy*, Prague, Aug. 1971, München, Berlin, Wien, Urban & Schwarzenberg, 1972a (in press).
47. Van Der Meer, S., Walkenburg, P. W., Remmelts, M.: Effect of Radioprotective Sulphydryl Compounds on the Oxygen Tension in the Spleen of Mice. *Nature*, 189, 1961, s. 588—589.
48. Veninga, T. S., Lemstra, W., Radioprotection by Hypoxia and Some Chemical Protectors. In: *Radiat. Protect. and Sensitiz.*, 1970, s. 331—334 (cit. 28).
49. Vodička, I.: Ochrana celotělově ozářených krys krátkodobou ischemizací zadních končetin a její srovnání s ochranným účinkem intraperitoneálně podaného cystaminu. Sbor. věd. prací VLVDÚ, Hradec Králové, 53, 1970, s. 117—126.
50. Vodička, I.: Ochrana celotělově ozářených krys intraperitoneálně podaným cystaminem a současnou krátkodobou ischemizací zadních končetin. Sbor. věd. prací VLVDÚ, Hradec Králové, 54, 1971, s. 77—87.
51. Vodička, I.: Vliv krátkodobé ischemizace zadních končetin pomocí škrtidla na letalitu celotělově gamma ozářených krys. Sbor. přednášek radiobiol. symp., Karlovy Vary, září 1971, s. 64.
52. Vodička, I., Dostál, M.: Ochrana celotělově ozářených krys ischemizací zadních končetin a současným podáním radioprotektiva v ochranné dávce. *Ibid.*: 1971, s. 65.
53. Vodička, I., Kuna, P.: Sledování průtoku krve některými orgány při kompresi břicha různého stupně ve vztahu k radioprotektivnímu účinku lokální hypoxie kostní dřeně. Sbor. souhrnů celost. radiobiol. konf., Frenštát p. R., červen 1972, s. 82.
54. Wang, R. I. H., Hoag, W. R., Hasegawa, A. T.: Cardiovascular Responses to Radioprotective Compounds in Rats. *Radiat. Res.*, 45, 1971, s. 353—363.
55. Zejtunjan, K. A., Konstantinova, M. M., Semenov, L. F.: Dějstvie někotorych protivolučevých agentov na uroveň kyslíka v tkanjach v svjazí s ich vlijanijem na radiočuvstvitělnost životnych. *Radiobiologija*, 2, 1962, s. 616—619.
56. Žerebčenko, P. G.: Protivolučevyje sredstva indolilalkilaminov. Moskva, Atomizdat, 1971, 199 s.
57. Žerebčenko, P. G., Krasnych, I. G., Lebkova, N. P., Jarmoněnko, S. P.: Vlijanie městnoj asfiksiji kostnogo mozga na těčenije i ischod lučevoj bolezni. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 129, 1959, s. 1427—1429.
58. Žerebčenko, P. G., Krasnych, I. G., Lebkova, N. P., Jarmoněnko, S. P.: Zaščitnoje dějstvie městnoj asfiksiji kostnogo mozga pri ostroj lučevoj bolezni u životnych. *Med. radiol. (Moskva)*, 5, 1960, 10, s. 28 až 35.
59. Žerebčenko, P. G., Zajceva, T. G., Račinskij, F. Ju.: Vlijanije antigipoksičeskogo preparata gutimina na radiozaščitnyj effekt meksamina, cistafosa i anoksičeskoy gipoksiji. *Radiobiologija*, 9, 1969, s. 846 až 849.