

Estado actual de los fármacos radioprotectores: Un tema de interés médico-militar

*Martín de Miguel, Manuel Joaquín**
*Pardo Masferrer, José***
*Moratinos Palomero, Patrocinio****
*González Alfonso, Mario*****
*Fuentes Ramos, Manuel******

RESUMEN

Dado el interés médico-militar de los fármacos radioprotectores hemos realizado una revisión de conjunto sobre el tema, resaltando de modo especial las posibles vías de investigación sobre estos productos. Se indica la importancia no sólo de los medicamentos radioprotectores en su sentido metabólico más estricto, sino también de los productos con mayor efecto antisintomático. La importancia logístico-sanitaria y táctica de estos fármacos se pone de manifiesto al prevenir la aparición precoz de las primeras fases del síndrome de radiación corporal total, permitiendo así un mayor tiempo útil de combate y facilitando en lo posible la salvación de los irradiados.

SUMMARY

In view of the medical-military interest in radiation protection drugs, we have carried out a joint review of the subject, giving special emphasis to possible lines of research on these products. An indication is given of the importance of these radiation protection medications in their strictest metabolic sense, but also of products showing the greatest anti-symptomatic effect. The logistic-health and tactical importance of these drugs is shown by their preventing the early appearance of the first phases of total corporal radiation syndrome, thus allowing longer useful time in combat and aiding as far as possible in the saving of those who have experienced radiation.

INTRODUCCION

A partir del descubrimiento de los rayos catódicos por Lenard y de los rayos X en 1895 por Roentgen, así como de la radiactividad natural por Becquerel en 1896 (11) y de los estudios realizados por los esposos Curie en 1898; se inicia un largo recorrido de uno de los fenómenos más misteriosos que ha conocido el ser humano. Cien-

cias de los más dispares participan en su conocimiento y no menos en su uso. La medicina, industria, agricultura, ingeniería, física, antropología... utilizan el acervo inusitado de utilidades que ha resultado tener el fenómeno radiactivo. No menos importante, y sobre todo no menos polémico, ha sido el uso que la industria armamentística y la política internacional han dado a las radiaciones ionizantes.

En el manejo de los tratados sobre radioprotección aparecen como capítulos a desarrollar diversos **conceptos** como:

1. **Órgano crítico:** Factor que impone límites a la dosis en el empleo de tratamientos con radiaciones ionizantes; órgano que dicta la cantidad de radiación o de radiofármaco que se puede administrar.

2. **Dosis máxima admisible:** Dosis de radiación permisible, para la cual se supone que existe un riesgo biológico relativamente pequeño para las personas profesionalmente expuestas y para la población en general.

3. **Dosis tolerancia:** Concepto que expresa los daños mínimos y máximos aceptables para distintos órganos y las dosis con las que se producen.

Conceptos todos ellos de gran importancia para el uso continuado de las radiaciones ionizantes, tanto para fines pacíficos como bélicos.

Con base en estas premisas se establecen **normas de protección radiológica**, basadas en los **principios** siguientes:

1. **Protección frente a la fuente** mediante blindajes y distancia adecuada.

* *Capitán Médico especialista en Oncología Radioterápica.*

** *Médico Civil Especialista en Radioterapia.*

*** *Comandante Médico, Jefe de la Sección de Anatomía Patológica Experimental.*

**** *Capitán Farmacéutico.*

***** *Tte. Cnel. Médico, Jefe del Servicio de Radioterapia.*

EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AGUDA A LAS RADIACIONES IONIZANTES EN EL HOMBRE

2. **Factores dependientes de la exposición:** tiempos, forma de fraccionamiento, limitación de zona corporal a tratar, protección de órganos críticos.

3. **Factores personales:** edad, sexo, educación.

Pero no es de esta forma de protección radiológica sobre la que pretendemos hablar en este trabajo, sino que trataremos de la **protección metabólica**. En las normas anteriormente citadas, que son las que se aplican en los servicios de radiología, radioterapia, medicina nuclear y otras especialidades médicas que trabajan con radiación, descritas por autores como Stein en 1967 (1); estamos presuponiendo unas condiciones de trabajo con una dosis muy baja de exposición, un poco más alta que la que recibimos como consecuencia de la radioactividad natural.

El **organismo internacional** más antiguo que asumió responsabilidades en el terreno de la radioprotección fue el Comité Internacional creado tras el Segundo Congreso Internacional de Radiología en 1928, que tuvo lugar en Estocolmo y en el que tras extraer la conclusión del efecto cancerígeno de la radiación, se formularon una serie de recomendaciones para todos aquellos profesionales cuya actividad se desarrollara en el terreno de la radiología.

El posterior a este organismo fue la Comisión Internacional de Protección Radiológica (CIPR), que se constituyó en 1950, tras los acontecimientos de la Segunda Guerra Mundial, y con las implicaciones que suponía el riesgo de radiación externa aguda y la incorporación al organismo humano de material radiactivo, en contraposición a los efectos que de forma crónica habían sido observados en las personas profesionalmente expuestas a las radiaciones (15).

Taylor en 1958 (10) impuso el concepto de "dosis máxima permisible", en contraposición al concepto anterior de "dosis de tolerancia". Este nuevo concepto basado ya en una experiencia de existencia de radiaciones de más de medio siglo, significaba reconocer que para determinado tipo de efectos (genéticos y carcinogénicos), no puede hablarse de dosis por debajo de la cual estemos seguros. Se baraja siempre que la probabilidad de que aparezcan estos efectos sea despreciable.

La protección que vamos a estudiar es la protección metabólica. Presuponemos que la radiación alcanza al organismo y lo atraviesa, administrada en dosis muy elevadas, aplicada al nivel celular y al nivel molecular; en estas localizaciones es donde con el uso de

A) Aparición de una sintomatología que va a provocar un deterioro importante en el estado general del individuo (1) (2).

- Fatiga
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea.

B) Lesiones agudas provocadas en las células madres del sistema hematopoyético y en las células madres del revestimiento intestinal.

- (1) El intervalo de aparición de esta sintomatología es variable, pudiendo ser desde unos minutos hasta varias horas después de la irradiación.
- (2) Con tratamiento farmacológico adecuado podemos mejorar o incluso suprimir bastantes de estos síntomas, pero su mejoría o supresión no afecta en absoluto a la supervivencia del individuo.

productos farmacológicos tratamos de estudiar si se aminoran de una forma significativa y objetivamente demostrable los efectos de las radiaciones ionizantes sobre el organismo a nivel molecular, celular y orgánico.

Muchos **compuestos químicos** pueden modificar los efectos de la radiación sobre la célula y, por tanto, sobre el organismo. A los que intensifican la respuesta se les denomina **radiosensibilizadores** y a los que la disminuyen **radioprotectores**. Un verdadero radiosensibilizador es aquel que aumenta el efecto letal celular de una dosis dada de radiación, por ejemplo el oxígeno. Los radioprotectores actúan aumentando el umbral de lesión para la radiación que reciben las células, es decir, cuando se administra uno de estos compuestos antes de la irradiación se necesita una dosis mayor, para producir la misma respuesta, que la que se necesita cuando no está presente dicho compuesto, ejemplo de estas sustancias son los grupos sulfhidrilos. Los radioprotectores que pueden incrementar la supervivencia celular o favorecer la reproducción de las células supervivientes, tendrían también el efecto de reducir el tiempo de aplicación de las terapias de apoyo y pueden favorecer su efectividad.

El Comandante Médico, doctor don Luis Villalonga Martínez (2), publica un artículo en 1988 en el que pone de manifiesto que en el paquete de cura individual del Soldado del Ejército Soviético se incluye una tableta antirradiaciones que se supone que es un compuesto de **medicación antisintomática**. La búsqueda de **auténticos radioprotectores** es de gran interés para el Ejército, ya que "aumentan" la eficacia del combate en ambiente nuclear.

ANTECEDENTES DE INTERES

Patt en 1953 (16) fue pionero en el descubrimiento de radioprotectores, encontrando que compuestos que contienen grupos sulfhidrilos, como la cisteína y cisteamina, protegían al mono contra los efectos letales de la irradiación corporal total, con un factor de reducción de dosis de dos.

La existencia de estudios pormenorizados como el publicado en forma de tesis por Villalonga en 1986 (11), donde describe de una forma exhaustiva el tratamiento logístico de las bajas producidas en ambiente nuclear puede verse enriquecido por otros estudios médicos en los que se describan los posibles tratamientos profilácticos y sintomáticos del síndrome de radiación corporal total.

El interés que ha suscitado el empleo del método de trasplante de médula ósea para el tratamiento del cáncer hematológico, nos brinda una experiencia que se puede extrapolar al terreno del trasplante de médula ósea tras el síndrome de radiación corporal total, ya que la depresión del funcionamiento de la médula ósea y de todo el sistema hematopoyético es uno de los síntomas guía en el síndrome de radiación corporal total.

Un estudio de 2.224 pacientes trasplantados de médula ósea en Europa durante la última década (9) ha puesto de manifiesto que los pacientes con primera remisión completa de leucemia mieloide aguda (LMA), primera remisión completa de leucemia linfocítica aguda (LLA) y primera fase crónica de la leucemia mieloide crónica (LMC), así como otras variedades de cáncer hematológico menos frecuentes tienden a responder de una forma similar, en lo que a la enfermedad en sí se refiere. La supervivencia libre de enfermedad a los ocho años, tras haber sufrido en ese intervalo tratamiento radiológico, supone aproximadamente el 50 por 100 de los pacientes, mientras que una gran mayoría o han fallecido por problemas a lo largo del tratamiento o bien han recidivado.

Aunque el paciente afecto de síndrome de radiación corporal no es lo

mismo que el paciente de cáncer hematológico al que se le trata de curar administrando radiación, hay en ambos casos un factor favorecedor y un factor ensombrecedor del pronóstico.

El paciente irradiado simple tiene la ventaja de no poseer enfermedad hematológica que interfiera en su evolución y en su posible pronóstico fatídico. Sin embargo, tiene el inconveniente de que es un paciente que recibe la dosis en unas condiciones ambientales precarias, ya que frecuentemente se asocian quemaduras o blast traumático, además el ambiente en el que recibe la radiación es siempre y en principio séptico, por lo que se puede complicar con la infecciones.

El paciente que se irradia tras enfermedad hematológica tiene la ventaja de estar siempre manipulado en ambiente aséptico; sin embargo, la desventaja de enfermedad asociada a síndrome de radiación que induce a óbito en un número determinado de casos.

La mejor supervivencia del enfermo de cáncer hematológico tratado con radiación se obtiene en pacientes de **edades medias**. Se destaca que el factor de capital importancia para la cura de cualquier leucemia es el trasplante de médula ósea alogénica. En el tratamiento médico de la enfermedad injerto contra huésped se destaca la ciclosporina (sin ningún tipo de asociación) sobre cualquier otra droga o asociaciones.

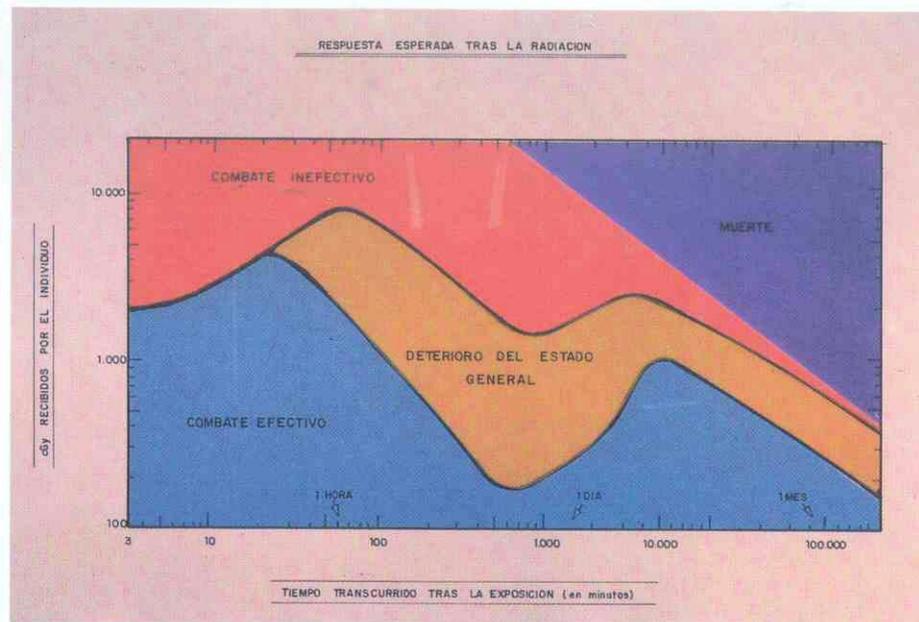
En el reciente accidente de la Central Nuclear de Chernobyl en la URSS analizado entre otros por Kraljevic en 1987 (18) no se han utilizado radioprotectores aunque sí que se han tratado con medicación antisintomática y un grupo de ellos con trasplante de médula ósea, en los que el pronóstico ha sido mucho peor de lo que cabría esperarse, todo ello es debido a que en realidad estamos ante tratamientos clínicos auténticamente experimentales.

MECANISMOS DE ACCION DE LOS RADIOPROTECTORES

Los mecanismos de acción se realizan a tres niveles:

1. **Proteger de los efectos directos** de la radiación y de la formación de radicales libres, peróxidos y superóxidos. Esto se obtiene reduciendo los tóxicos intermedios.

2. **Reparación de los daños moleculares.** Esto se conseguiría realizar por restauración de la integridad molecular.



3. **Regeneración de las células** seriamente dañadas (por ejemplo: deplección de las stem cell hematopoyéticas). Se trata de conseguir la estimulación de la proliferación de las posibles células supervivientes.

Estos **tres niveles de acción** se mueven **entre el aspecto teórico y la investigación constante que se practica**. La realidad actual se mueve casi en el terreno de lo empírico. Se realizan experiencias de forma sistemática con familias enteras de fármacos similares a uno que haya demostrado su eficacia, o bien tras una teoría de posible utilidad de un fármaco, por hechos colaterales que ciertamente se conocen de él, se establece una experiencia.

Para las próximas dos décadas se apunta la posible utilidad que el desarrollo de la biología molecular puede aportar a esta rama de la radiobiología, así como también el mayor conocimiento que sobre los mecanismos fisiológicos y fisico-químicos del organismo, se va adquiriendo con el paso de los años. De vital trascendencia se puede considerar también la aportación que sin duda realizará la informática, diseñando modelos teóricos de interacción de nuevos fármacos o asociaciones de éstos, que en un futuro se puedan concebir.

CLASIFICACION

Algunas revisiones han sido realizadas en un intento de clasificación por autores como Davidson en 1980 (17).

Los numerosos **agentes radioprotectores** que han sido investigados se pueden **clasificar** en una serie de grupos:

1. **Tioles:** particularmente los aminotioles están en bastante auge, son los más estudiados y los que mayor índice de protección brindan en la actualidad. Los aminotioles pueden ser **endógenos** o pueden suministrarse exógenamente. Estos últimos deben ser transportados activa o pasivamente al medio intracelular y deben estar presentes en las inmediaciones del DNA celular en el momento de la irradiación. Asimismo los aminotioles se metabolizan rápidamente en el organismo, por lo tanto su administración debe efectuarse durante un corto espacio de tiempo antes de la irradiación.

En la actualidad las investigaciones se dirigen hacia los aminotioles **exógenos** [cisteamina (14), WR1065, etc.], ya que aunque se conoce el hecho de que una deplección de glutatión intracelular (es el aminotiol más importante presente en la célula) aumenta la radiosensibilidad celular especialmente en condiciones hipóxicas, se precisa que el glutatión tiene poco efecto radioprotector (20). Estudios realizados en ratas, como el de Kuna en 1983 (3), utilizando el compuesto WR2721 obtiene un factor de reducción de dosis de 1,51. El factor de reducción de dosis es el cociente entre la dosis de radiación necesaria para producir un cierto efecto y la dosis de radiación que tras la administración del fármaco se precisa para producir ese mismo efecto.

2. **Componentes que causan hipoxia:** los efectos indirectos de la radiación se ven aminorados cuando se priva a los tejidos de oxígeno, como ha visto Schwartz ya en 1909 (4), asimismo estudios como el de Fridovich en 1978 realizan una interpretación química de la forma de actuación de este grupo de fármacos (19). Tanto los medios

mecánicos como los **farmacológicos** son útiles; sin embargo, este sistema de protección tiene lógicamente sus limitaciones, ya que los efectos secundarios son posibles si no se trabaja con mucha cautela. Se puede causar hipoxia tisular con el consiguiente daño celular.

3. **Antioxidantes:** entre los que se encuentran vitaminas antioxidantes, enzimas antioxidantes, metales reductores. Según los estudios de Astor en 1987 (25), las células contienen un complejo sistema interrelacionado antioxidante de defensa, consistente en tioles no proteicos, tioles proteicos, SOD, catalasa, NAAPH, vitaminas C y E y varios sistemas enzimáticos, que sirve para proteger contra los radicales libres generados durante el metabolismo oxidativo normal, producido por metabolismo de drogas o exposición a las radiaciones.

4. **Polisacáridos:** el glucan (22, 23), compuesto que es un potente modulador de la inmunidad celular y humoral, estimulando la proliferación de las células madres pluripotenciales hematopoyéticas, de las células formadoras de

colonias de granulocitos-macrófagos y de las colonias eritroides.

5. **Componentes que estimulan la recuperación de las células hematopoyéticas y/o de la respuesta inmunitaria.** Por ejemplo, las citokinas (21), investigación realizada al comprobarse que numerosos agentes inflamatorios que estimulaban el sistema reticuloendotelial eran radioprotectores; los péptidos tímicos (24), que también tienen efecto restaurador inmunológico que es debido a su efecto restaurador sobre los precursores inmunocíticos de la médula ósea.

6. **Medicamentos diversos que combaten la sintomatología secundaria a radiación.** Todos aquellos medicamentos que consigan paliar síntomas como la diarrea, las náuseas y los vómitos, o bien los que produzcan síntomas que favorezcan la protección, como la hipotermia inducida, estudio realizado por Bacq en 1965 (5), tienen un efecto radioprotector, ya que elevan la supervivencia.

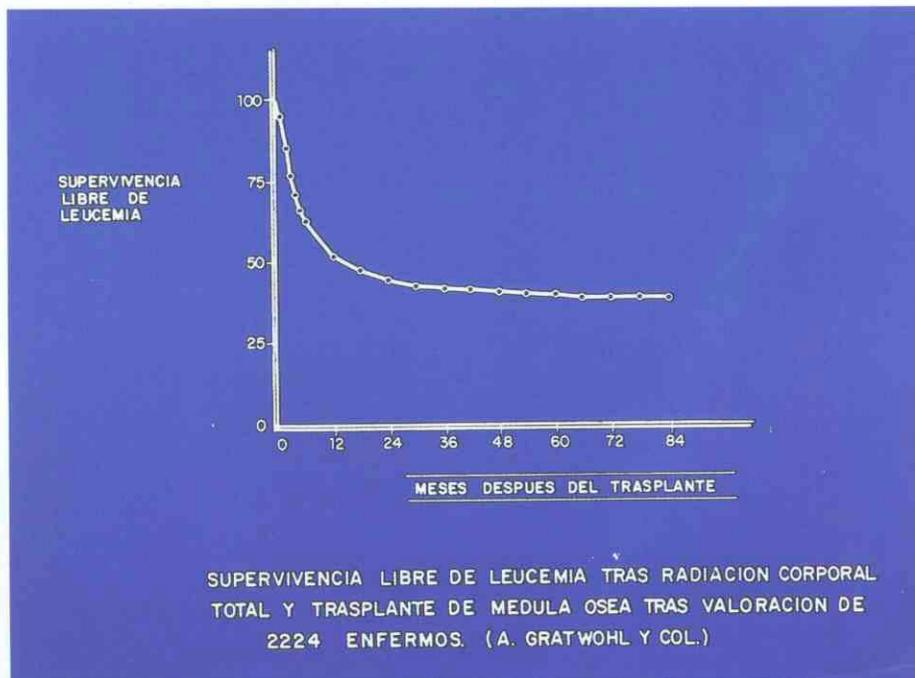
7. **Compuestos químicos con un grupo sulfhidrilo.** Los más usados son la cisteína y la cisteamina (6). Se especula con la teoría de que su mecanismo de acción se lleve a cabo compitiendo con radicales libres producidos por la radiación o por cesión de átomos de hidrógeno a las moléculas estructu-

rales para reparar el estado en que quedan.

La **investigación de fármacos** diversos en el síndrome de radiación corporal total se ha realizado desde décadas atrás por un **doble interés**.

Por una parte, se encuentra la **necesidad de los ejércitos de todo el mundo de dar una solución al síndrome orgánico**, que se produce en el combatiente tras recibir una dosis elevada de radiación. Dos vertientes a su vez se han adoptado en el estudio en profundidad de este tipo de drogas. De un lado, conscientes los Grupos de Expertos de los Bloques Mundiales poseedores de bombas atómicas de la repercusión que supone el: a) **síndrome digestivo** tras la recepción de una dosis elevada de radiación han abierto una línea de investigación de fármacos antieméticos.

Nuestro Servicio de Radioterapia, y en concreto el Tte. Cnel. Médico doctor don Manuel Fuentes Ramos (7, 12), han trabajado en esta línea, obteniendo aportaciones inéditas. Una segunda vertiente es la de obtener fármacos que combatan el: b) **síndrome de radiación corporal total**, descrito por Rubin en 1968 (8) en su conjunto (síndrome de médula ósea, síndrome digestivo, síndrome neurológico), lo que actualmente entendemos como radioprotección. Esta vía resulta todavía muy problemática;



sin embargo, es en principio tan factible como la de encontrar poderosos antieméticos que permitan seguir combatiendo, ya que en este tiempo se pueden obtener ventajas decisivas en la acción del combate.

Por otra parte, los esfuerzos en el sentido de descubrir fármacos útiles en la radiación corporal total interesan directamente a los radioterapeutas, que teniendo que abordar el tratamiento de diversos tipos de cánceres se encuentran en ocasiones con la difícil problemática de tener que salvaguardar la función de los órganos inmediatos a los de la zona que queremos tratar, que se ven afectados por la radiación dispersa y secundaria. Se plantea en muchas ocasiones la utilización de fármacos para preservar al paciente de efectos secundarios como náuseas, vómitos, diarreas, tendencia de la médula ósea a aplasiarse en el caso de tratamientos de zonas muy extensas o los efectos adversos del edema cerebral.

CONCLUSIONES

— Los radioprotectores deben considerarse dos vertientes: mejorar la supervivencia y mejorar el estado general, por los siguientes mecanismos:

a) **Reducción** apreciable o supresión de la **sintomatología** ocasionante del mal estado general, aumentando el período útil de combate o la supervivencia.

b) **Reducción de los productos tó-**

xicos producidos por la acción indirecta de las radiaciones.

c) **Restauración de la integridad de las moléculas lesionadas.**

— La **búsqueda de radioprotectores** es laboriosa, ya que requiere de una metódica que aborde el síndrome de radiación corporal total como un conjunto de fases, que van desde la teoría física de interacción de la radiación con la materia, pasando por la valoración de las reacciones químicas, hasta los diversos modelos teóricos de respuestas biológicas, tanto de células como de tejidos, órganos o sistemas.

— Los criterios para establecer el **valor de un radioprotector** no están claros, aunque se use con mayor frecuencia el factor de reducción de dosis, para un determinado efecto o sobre los efectos letales.

— Aunque como **definición de radioprotector** entendamos todo aquel agente que estando presente en el organismo en el momento de recibirse la radiación es capaz de protegerle en alguna medida, no es menos cierto que todos aquellos fármacos que administrados antes o después de la radiación y que combatan síntomas diversos del síndrome de radiación corporal total, son útiles para prolongar la supervivencia.

— El mejor radioprotector que teóricamente se pueda concebir para tratar **las primeras fases del síndrome de radiación corporal total** no puede ser considerado más que un mero **prolongador de la vida** y raramente a largo plazo conseguirá rescatar combatientes de los que previamente habían sido clasificados como irrecuperables, por lo cual se concibe la administración de tales fármacos para soslayar las prime-

ras fases del síndrome de radiación corporal total, que son las más desatendidas desde un punto de vista logístico y las más necesitadas desde un punto de vista táctico. Posteriormente la salvación del irradiado se ha de basar en un programa de trasplante de médula ósea, pero habremos aprovechado algunas horas de combate efectivo.

— La existencia de **centros de referencia** perfectamente capacitados para el tratamiento de estos enfermos, que ante una posible eventualidad abordara esta patología, debería ser un hecho y no meramente una teoría, siempre y cuando el accidente no fuera de una gran envergadura.

— Parece que existen **tres líneas de investigación** para el tratamiento del paciente irradiado. Primero, seguir en la vía del descubrimiento de nuevos **agentes radioprotectores** o fármacos inmunoestimulantes previos al trasplante. Segundo, **investigación inmunológica** para salvar la problemática que suscita la enfermedad de injerto contra huésped al practicar un trasplante alogénico. Y tercero, estudio de **drogas inmunosupresoras**.

— La **vía ideal** de administración de un radioprotector es la **endovenosa**. Para un supuesto de accidente nuclear es difícil que exista personal suficientemente cualificado para poder administrar las dosis requeridas; por lo tanto, la vía a utilizar será la **intradérmica**, con dosis de **autoinyección** de forma individual y de un solo golpe, sobre una zona del cuerpo accesible a la mano y que se encuentre descubierta, aunque existe la posibilidad de atravesar la ropa según el diseño de la autoinyección.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—STEIN, J. J.: "The carcinogenic hazards of ionizing radiation in diagnostic and therapeutic radiology". *Cancer*, 17: 278-287, 1967.
- 2.—VILLALONGA MARTINEZ, L. M.: "El servicio de Sanidad Operativa en el Ejército soviético: organización, funcionamiento y comentarios en relación a nuestra Sanidad Militar". *Medicina Militar*, 44(5): 514-8, 1988.
- 3.—KUNA, P.; VOLENEC, K.; VODICKAI et al.: "Radioprotective and hemodynamic effects of WR-2721 and cystamine in rats. Time Course studies". *Neoplasma*, 30(3): 349-357, 1983.
- 4.—SCHWARTZ, G.: "Über desensibilisierung gegen röntgen und radium strahlen". *München Med. Wehnschr.*, 56: 1217, 1909.
- 5.—BACQ, Z. M.; BEAUMARIAGE, M. L.; LIEBECQ-HUTTER, S.: "Relation entre la radioprotection et l'hypothermie induite par certaines substances chimiques". *Int. J. Radiat. Biol.*, 9(175): 178, 1965.
- 6.—VACHON, A. et al.: "A radioprotector: Cysteamine, inhibit oxygen transport in lipidic membranes". *Int. J. Radiat. Biol.*, 52(6): 847-852, 1987.
- 7.—FUENTES RAMOS, M.: "Origen de las náuseas y vómitos del período prodrómico de Síndrome General de Radiación Corporal Total". Comunicación presentada en la 18 Reunión del GEC del NAAG de la NATO en Bruselas en 1985.
- 8.—RUBIN, P.; CASARETT, G. W.: "Clinical radiation pathology". Philadelphia, W. B. Saunders Co., vols. I and II, pp. 850, 894, 903, 1968.
- 9.—GRATWHOHL, A.; HERMANS, J.; LYKLEMA, A.; ZWAA, F. E.: "Bone marrow transplantation for leukemia in Europe. Report from the leukemia working party 1987". *Bone Marrow Transpl.*, 2 (suppl. 1): 15, 1987.
- 10.—TAYLOR, L. S.: "Radiation exposure as a reasonable calculated risk". *Health Physics*, 1: 62, 1958.
- 11.—BECQUEREL, H.: "Sur les radiations émises par phosphorescence". *Compt. Rend. Acad. Sc.*, 122: 420, 1896.
- 12.—FUENTES RAMOS, M.: "Origen de las náuseas y vómitos del período prodrómico del síndrome de radiación corporal total". Comunicación de la 20 Reunión del Panel VII del GEC de la NATO, Bruselas, 1987.
- 13.—VILLALONGA MARTINEZ, L. M.: "Efectos de las armas nucleares. Asistencia a bajas masivas nucleares". Ed. Ramograf. S. A., 1986.
- 14.—ROMAN, V.; BOCQUIER, F.; LETERRIER, F.; FATOME, M.: "Action radioprotectrice de la cysteamine incorporée dans des liposomes administrés par voie orale à la souris". *C. R. Acad. Sc., Paris*, 291: 191-3, 1982.
- 15.—RECOMMENDATIONS of the international commission of radiological protection (Revised December 1, 1954). *Suppl. 6. British Journal of Radiology*, London, 1955.
- 16.—PATT, H. M.: "Protective mechanisms in ionizing radiation injury". *Physiol. Rev.*, 33: 35-76, 1953.
- 17.—DAVIDSON, D. E.; GREANAN, M. M.; SWEENEY, T. R.: "Biological characteristics of some improved radioprotectors in radiation sensitizers, their use in the clinical management of cancer, chapter 45". Masson Publishing USA, Inc., pp. 309-20, New York, 1980.
- 18.—KRALJEVIC, P.: "Effects of the radiation released by the Chernobyl nuclear accident". *Arh. Hig. Rada Toksikol.* 38(3): 261-272, 1987.
- 19.—FRIDOVICH, I.: "The biology of oxygen radicals". *Science*, 201: 875-80, 1978.
- 20.—SINGH, A.; SINGH, H.: "Time-scale and nature of radiation-biological damage. Approaches to radiation protection and post-irradiation therapy". *Prof. Biophys. Molec. Biol.*, 39: 69-107, 1982.
- 21.—NETA, R.; DOUCHE, S. D.; APPENHEIM, J. J.: "Immunoregulation by characterized polypeptides". *Proc. UCLA Symposia. Mol. Cell Biol.*, 41: 429, 1986.
- 22.—WOOLS, W. R.; DI LUZZIO, M. R.: "Reticuloendothelial functions and the immune response". *Science*, 142: 178-80, 1963.
- 23.—POSPIŠIL, M.; JARY, J.; NETIKOVA, J.; MAREK, M.: "Glucan-induced enhancement of hemopoietic recovery in gamma-irradiated mice". *Experientia*, 38: 1232-4, 1982.
- 24.—CHRETIEN, P. B.: "Radioprotection by thymic peptides". In *Symposium on Perspectives in Radioprotection*, Bethesda, Maryland, March 13-14, 1987.
- 25.—ASTOR, M. B.: "Cellular and biochemical studies of endogenous and exogenous radioprotectors in vitro". In *Symposium on Perspectives in Radioprotection*, Bethesda, Maryland, March 13-14, 1987.