

Obecna sytuacja polityczna na świecie uświadamia nam, że istnieje realne zagrożenie użycia broni nuklearnej.

Od ponad 50 lat na całym świecie trwają badania nad rolą aktywnego tlenu w uszkodzeniach wywołanych promieniowaniem jonizującym, oraz oceną zdolności przeciwutleniaczy do zmniejszania jego szkodliwego oddziaływania. Walter Reed Army Institute of Research przez 30 lat finansował program rozwoju leków ochraniających przed promieniowaniem. Podczas tych badań zsyntetyzowano i przebadano ponad 4 tys. substancji.

Celem pracy jest omówienie związków o właściwościach radioochronnych.

Wiele związków zawierających w swej budowie grupę tiolową posiada właściwości antymutagenne i antyrakotwórcze, chroni przed letalnością wywołaną promieniowaniem. Najbardziej znaczącym osiągnięciem było opracowanie związku WR – 2721 (kwas S-2-(3-aminopropylamino)etylofosforotioowy).

W wielu pracach udowodnione jest działanie ochronne związków zawartych w surowcach naturalnych. Chronią jedynie przed niższymi dawkami promieniowania lub przed promieniowaniem o niższej częstotliwości. Zaletą naturalnych przeciwutleniaczy może być niska toksyczność oraz zwiększone korzyści wynikające z możliwości dłuższego ich stosowania. Podkreśla się ich oddziaływanie antymutagenne. Naturalne antyoksydanty często wykazują długie „okienko” ochrony, tzn. wykazują pewien stopień ochrony wówczas, gdy zostaną podane na kilka godzin przed lub po ekspozycji na promieniowanie.

Wiele leków, takich jak kofeina, nime-dypina, propranolol, oprócz podstawowego działania farmakologicznego ma dodatkowo właściwości antyoksydacyjne. Wszystkie wymienione związki mogą znaleźć zastosowanie jako środki chroniące przed promieniowaniem.

Słowa kluczowe: promieniowanie jonizujące, ochrona radiologiczna, antyoksydanty.

# Ochrona radiologiczna wobec realnego zagrożenia wojną nuklearną

## *Radiologic protection in the face of real danger of nuclear war*

Grzegorz Andrykowski

Zakład Farmakologii i Terapii Monitorowanej z Oddziałem Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### WSTĘP

Promieniowanie jonizujące jest stosowane od 100 lat w diagnostyce medycznej i leczeniu różnych chorób. Prawie od momentu odkrycia jego właściwości wiadomo, że może wywoływać mutagenozę, a nawet śmierć komórek. Zachowanie równowagi między korzyścią a stratą przy dawkowaniu promieniowania w celach medycznych jest często trudne, a konieczność podania dużych dawek uświadamia nam potrzebę równoczesnego działania radioochronnego. Obecna sytuacja polityczna na świecie uświadamia nam, że istnieje realne zagrożenie użycia broni nuklearnej, co może w następstwie wybuchu jądrowego skutkować napromieniowaniem bezpośrednim organizmów żywych, jak również skażeniem popromiennym terenu. Chęć przeciwstawienia się niszczycielskiemu obliczu promieniowania jest motorem wyszukiwania najróżniejszych związków o właściwościach radioprotekcyjnych.

Pierwsze badania *in vivo* dotyczące ochrony przed promieniowaniem jonizującym przez przeciwutleniacze zostało przeprowadzone przez Patta i współpracowników [13]. Stwierdzili oni, że kwas tioloaminowy i cysteina ochronił szczury przed letalną dawką promieniowania rentgenowskiego. Do tej pory przebadano bardzo wie-

le związków w różnych modelach doświadczalnych. Walter Reed Army Institute of Research przez 30 lat finansował program rozwoju leków ochraniających przed promieniowaniem, podczas którego zsyntetyzowano i przebadano ponad 4 tys. związków [14]. Skuteczność związków można ocenić na podstawie różnych procedur badawczych. Jednym z parametrów pozwalających na porównanie związków jest czynnik redukcji dawki lub czynnik modyfikujący dawkę [9, 16].

Procedury badawcze, określające skuteczność związków ochraniających przed promieniowaniem:

- ▶ DMF (*dose modifying factor*) – czynnik modyfikujący dawkę. Czynnik DMF określa iloraz dawki pochłoniętej przez myszy z użyciem czynnika ochronnego do dawki pochłoniętej bez czynnika w odniesieniu do określonego punktu końcowego:

- 1) zmian w układzie krwiotwórczym, ocenionym jako DMF dla 30-dniowego przeżycia LD50/30 przy podaniu leku i LD50/30 bez czynnika ochraniającego, jedynie napromienowanego,
- 2) zespołu żołądkowo-jelitowego u napromienowanych myszy. DMF dla 6–7-dniowego przeżycia pozwala ocenić działanie

*The present political situation in the world makes us aware of the real danger of the use of nuclear weapons.*

*For over 50 years research has been conducted on the role of active oxygen in ionizing radiation-induced damage and on the estimation of antioxidants' ability to decrease its harmful effect. For 30 years Walter Reed Army Institute of Research financed the program of development of radioprotective drugs. More than 4000 substances were synthesized and investigated. The aim of this study is to discuss compounds with radioprotective properties. Numerous compounds including a thiol group in their structure have antimutagenic and anticarcinogenic properties and protect against radiation-induced lethality. Developing WR-2721 (S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid) was the most significant achievement.*

*Protective action of compounds found in natural raw materials has been proved in numerous studies. They protect only against lower doses of radiation or against radiation of lower frequency. The advantage of natural antioxidants may be low toxicity and increased benefits resulting from the possibility of their longer application. Their antimutagenic effect is emphasized. Natural antioxidants frequently demonstrate a certain degree of protection when applied a few hours prior to or after exposure to radiation. Many drugs such as caffeine, nimodipine, propranolol, besides their basic pharmacologic action have additional antioxidative properties. All these compounds can be applied as radioprotective agents.*

*Key words: ionizing radiation, radioprotection, antioxidants.*

substancji ochraniającej. LD50/6 przy podaniu leku i LD50/6 bez czynnika ochraniającego, jedynie napromieniowanego.

- ▶ Aktywności enzymów endogennych, które działają jako antyutleniacze: dysmutaza ponadtlenkowa manganu (MnSOD), dysmutaza ponadtlenkowa miedziowo-cynkowa, katalaza, peroksydaza glutationowa.
- ▶ Stężenie cytokin, np. interleukiny 1 (IL-1).
- ▶ Obecność markerów polipeptydowych, np. białka p53 [4, 5, 7, 11].

## SYNTETYCZNE ZWIĄZKI RADIOCHRONNE

Związki zawierające grupę tiolową i fosforotioany. Najbardziej znaczącym osiągnięciem było opracowanie związku WR – 2721 (kwas S-2-(3-aminopropylamino)etylofosforotioowy). Stwierdzono, że powyższy związek, jak i liczne inne zawierające grupę tiolową chronią przed letalnością wywołaną promieniowaniem, wywołują oddziaływanie antymutagenne i antyrakotwórcze. Wiele związków o pokrewnej budowie wykazuje podobne właściwości. Do nich zalicza się WR-1065 (2-(3-aminopropylamino)etanol), WR 151326 (3-(3-metyloamino)propylamino) propanotio, cysteaminy (MEA), dietyloditiokarbaminanu (DDC), N-acetylo-L-cysteiny (NAC) oraz wiele innych. Uważa się, że podanie tych związków przed napromieniowaniem powoduje indukowanie niedotlenienia tkanek, powoduje tworzenie związków dwusiarczkowych, wyszukiwanie metali, naprawę DNA oraz stabilizuje genom.

Związki syntetyczne różnią się między sobą zarówno siłą działania cytoprotekcyjnego, jak również toksycznością. Po zbadaniu DL 10 dla każdego związku do dalszych badań stosuje się 1/2 lub 1/4 dawki wywołującej śmierć u 10 proc. myszy. Jednocześnie określa się ED 50, który jest skuteczną dawką zmniejszającą w ciągu godziny od wstrzyknięcia horyzontalną aktywność lokomotoryczną o 50 proc. w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej *placebo*.

Współczynnik toksyczności behawioralnej to iloraz LD10 do ED50. Im wyższa wartość współczynnika, tym wyższa toksyczność behawioralna.

## NATURALNE SUBSTANCJE RADIOCHRONNE

Niska toksyczność związków naturalnych, stwarza możliwość bezpiecznego ich stosowania przez dłuższy czas. Udowodniono, że oddziałują radioochronnie również wówczas, gdy są podawane na kilka godzin przed ekspozycją promieniowania. Związki naturalne chronią jedynie przed małymi dawkami promieniowania o niższej częstotliwości. Wykazano jednakże wyraźnie synergistyczne działanie radioochronne związków syntetycznych z naturalnymi. Działanie radioochronne związków naturalnych oceniano w różnych modelach doświadczalnych z użyciem ww. metod. Do naturalnych antyutleniaczy o udowodnionych właściwościach radioochronnych zalicza się:

- ▶ antyutleniacze (glutation, dysmutaza ponadtlenkowa, witaminy o właściwościach przeciwutleniających A, C, i E),
- ▶ związki indukujące aktywność endogennych przeciwutleniaczy (sole selenu, cynku, miedzi oraz związki kompleksujące metale),
- ▶ związki spokrewnione z hormonami (melatonina, dehydroepiandrosteron [DHEA] oraz jego metabolit 5-androsteron) [16, 18],
- ▶ polifenole (zielona herbata),
- ▶ glikozydy flawonowe (*Ginkgo biloba*) [2],
- ▶ antocyjany (aronia czarnoowocowa) [1].

Mechanizm działania związków naturalnych wydaje się być bardzo złożony. Duża ich liczba ochrania przed uszkodzeniami DNA. Działanie związków naturalnych powoduje zmniejszenie produktów peroksydacji lipidów, cytokin czy też czynnika martwicy nowotworów, które będąc czynnikami klastogenicznymi obciążone są odpowiedzialnością za uszkodzenia materiału genetycznego.

## SUBSTANCJE RADIOOCHRONNE BĘDĄCE ZAREJESTROWANYMI LEKAMI

Wiele leków stosowanych w różnych jednostkach chorobowych ma jednocześnie właściwości radioochronne. Wcześniej wspomniano o grupie witamin, jednakże istnieje całkiem pokaźna grupa leków, które w codziennej praktyce są stosowane, np. w terapii nadciśnienia tętniczego, czy też leczeniu zaburzeń rytmu serca, a podejrzenie o właściwości radioprotekcyjne jest tym większym zaskoczeniem, gdyż żadne vademecum leków o tych właściwościach nie wspomina. Do tej pory udokumentowano działanie radioochronne dla następujących leków:

- ▶ metyloksantyny (kofeina, teofilina, pentoksyfilina) [8],
- ▶ beta-blokery (propranolol) [12],
- ▶ blokery kanałów wapniowych (nimodypina) [12],
- ▶ dipirydamol [15].

Mechanizmu działania radioochronnego leków autorzy badań łączą z ich znanymi mechanizmami działania. Metyloksantyny powodują wzrost cAMP w komórce, co zwiększa stężenie adenylicznej – egzogennej czynnika radioochronnego. Propranolol hamuje peroksydację lipidów omyśnej.

Blokery wapnia modulują homeostazę wapnia, co powoduje stworzenie bariery dla napływu wolnych rodników do komórki.

Dipirydamol zmniejsza ilość lipidowych nadtlenków w bliżej nieokreślonym mechanizmie.

## PODSUMOWANIE

Klasyfikacja przedstawionych związków jest trudna z wielu powodów. Wiele związków naturalnych jest produkowanych syntetycznie lub też wiele syntetycznych jest bardzo podobnych do naturalnych. Podobnie ten sam efekt biologiczny może być osiągnięty na drodze różnych szlaków. Wydaje się, że w przedstawionych modelach doświadczalnych najbardziej przemawiającym jest określenie czynnika modyfikującego

dawkę DMF na modelu zwierzęcym. Przyszłość badań nad radioochroną obejmuje ocenę materiału genetycznego i zjawiska apoptozy. Jak wynika z przedstawionych przykładów, istnieje łatwa dostępność do substancji o udowodnionym działaniu radioochronnym. Wiele z nich można wziąć pod uwagę podczas radioterapii u pacjentów w celu modulacji reakcji tkanek zdrowych i guza na napromieniowanie.

Miejmy jednakże nadzieję, że prowadzone badania nad problematyką radioochrony posłużą rozwojowi nauki i zmniejszeniu narażenia pacjentów, a wizja zagrożenia wojną nuklearną zostanie nierealna.

## PIŚMIENNICTWO

1. Andrykowski G, et al. *The effect of Natural Anthocyanin Dye on Superoxide Radical Generation and Chemiluminescence in Animals after Absorbed 4 Gy Dose of Gamma Radiation*. Polish J Environ Studies 1998; (7): 355-6.
2. Bors W, et al. *Flavonoids as antioxidants: determination of radical scavenging efficiencies*. Methods Enzyme 1990; (186): 343-55.
3. Brown DQ, et al. *Can WR – 2721 be improved upon?* Pharmac Ther 1988; (39): 157-68.
4. Chomentowski M, et al. *Radiation dose dependence in the atomic bomb survivor cancer mortality data: a model-free visualization*. Radiat Res 2000; (153): 289-94.
5. Fry DJM, et al. *The impact of biology on risk assessment – workshop of the National Research Council's board on radiation effects research*. Radiat Res 1998; (153): 695-705.
6. Jaruga E, et al. *Resistance to ionizing radiation and antioxidative defence yeasts are antioxidant – deficient cells permanently strassed*. Biochem Mol Biol Int 1995; (37): 467-73.
7. Koblinger L. *Can we put aside the LNT dilemma by the introduction of the controllable dose?* J Radiol Prot 2000; (20): 5-8.
8. Lahnert S. *Radioprotection of mouse intestine by inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; (5): 825-33.
9. Landauer MR, et al. *Comparative behavioral toxicity of four sulphydryl*

*radioprotective compounds in mice: WR-2721, cysteamine, diethyldithiocarbamate and N – acetylcysteine*. Pharmac Ther 1988; (39): 97-100.

10. Landauer MR, et al. *Behavioral toxicity of selected radioprotectors*. Adv Space Res 1992; (2): 273-83.
11. Little JB. *Radiation-induced genomic instability*. Int J Radiat Biol 1998; (74): 663-71.
12. Mak IT, et al. *Comparative antioxidant activities of propranolol, nifedipine, L-propranolol and diltiazem against sarcolemmal membrane lipid peroxidation*. Circ Res 1990; (66): 1449-52.
13. Patt HM, et al. *Cysteine protection against X – irradiation*. Science 1949; (110): 213-14.
14. Sweeney TR. *A Survey of Compounds from the Antiradiation Drug Development Program of the U.S. Army Medical Research Development Command*. Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC. 1979.
15. Ueda T. *Protective effect of dipirydamole against lethality and lipid peroxidation in liver and spleen of the ddY mouse after whole – body irradiation*. Int J Radiat Biol 1996; (69): 199-204.
16. Vijayalaxmi RJ, et al. *Melatonin: possible mechanisms involved in its 'radioprotective' effect*. Mutat Rese 1998; (404): 187-9.
17. Weiss JF, et al. *Effect of sulfur compounds on radiation-induced suppression of delayed – type hypersensitivity to oxazolone in mice*. Proc Am Assoc Cancer Res 1984; (25): 235.
18. Whitnall MH, et al. *5-Androstenediol as a radioprotectant*. FASEB J 1999; (13): A 636.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Grzegorz Andrykowski**  
Zakład Farmakologii i Terapii Monitorowanej  
z Oddziałem Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Kniaziewiczza 1-5  
91-347 Łódź

*Praca została zaprezentowana podczas VI Spotkania Inspektorów Ochrony Radiologicznej, które odbyło się w czerwcu 2003 r. w Dymczewie Nowym k. Poznania.*