

Radyasyondan Koruyucu Ajanlar

RADIOPROTECTIVE AGENTS

Cemil SERT*, M. Salih ÇELİK*

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik ABD, DİYARBAKIR

ÖZET

Biyolojik varlıklarda doğal metabolik olaylar, ilaç metabolitleri, elektron transport zinciri, non enzimatik yollar, radyasyon ve kirlenme (Sigara) gibi birçok endojen ve eksojen yollarla serbest radikal olarak bilinen çok reaktif ve tehlikeli oluşumlar meydana gelir.

Dokularda hem intra hem de extrasellüler olan bu reaktif unsurlar membran lipitleri, enzim içeren sulfhidril gruplar, nükleik asitler, karbonhidratlar ve proteinler ile etkileşebilirler. Özellikle lipitlerle etkileşim sonucu lipit peroksidasyon zincir reaksiyonları başlar, DNA'nın şeker kısmı serbest radikallerle etkileşme sonucu hasar görebilir ve mutasyon meydana gelebilir.

Organizmada serbest radikallere özellikle süperoksit, hidrojenperoksit ve hidroksil radikallerine karşı enzimatik savunma sistemi gelişmiştir. Antioksidan olarak bilinen maddeler serbest radikal temizleme özelliğine sahiptir.

Bu çalışma radyasyona bağlı serbest radikal hasarlarına karşı antioksidan savunma ve radyasyondan koruyucu ajanlar konusunda son bilgiler ve tartışmalar sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Radyasyondan koruma, radyasyondan koruyucu ajanlar, serbest radikaller

Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16:292-298

Bir reaktif molekül bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeriyorsa serbest radikal olarak adlandırılır (1,2). Bu durumdaki moleküller daha reaktif olmaktadır. Doku ve hücrelerde meydana gelen en tehlikeli serbest radikaller süperoksit (O_2), hidrojen peroksit

SUMMARY

Very reactive and dangerous formations, known as free radicals, can be produced through many endogenous and exogenous ways such as natural metabolic events, medicine metabolites, electron transport chain, non-enzymatic ways, radiation and pollution (like cigarette).

This reactive species found in tissues as both intracellular and extracellular can interact with membrane lipids, sulfhydryl groups containing enzyme, nucleic acids, carbohydrate and proteins. Lipid peroxidation chain reaction start especially as a result of interaction with lipids. Sugar-side of DNA can be damaged as a result of interaction with free radicals and mutation may occur.

In biological systems, some protective enzymatic system against free radicals, superoxide, hydrogenperoxide and hydroxyl radicals-induced damage dependent on radiation have been presented.

Key Words: Radioprotection, radioprotective agents, free radicals

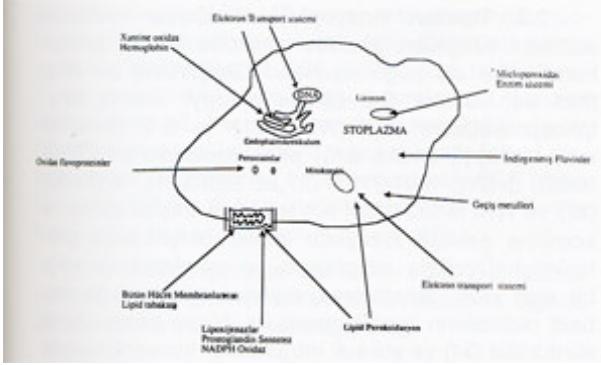
(H_2O_2) ve hidroksil (OH) radikalleridir (2), ayrıca bu radikallerin lipitlerle reaksiyonları sonucu oluşan lipit radikalleridir (2).

Serbest radikal olarak adlandırılan bu yüksek reaktif moleküller, hücre zarlarında sature olmamış yağ asitleri, DNA da nükleotidler, proteinlerde kritik sulfhidril bağları ile reaksiyon göstererek doku hasarı oluştururlar (1).

Serbest radikaller normal metabolik reaksiyonlar sonucu endojen olarak, sigara ve kirlenme sonucu eksojen olarak, kimyasal maddeler, ilaçlar ve radyasyon

Geliş Tarihi: 16.11.1995

Yazışma Adresi: Dr. Cemil SERT
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik ABD,
DİYARBAKIR



Şekil 1. Serbest radikallerin hüresel kaynakları.

yoluyla ise indirek yollardan meydana gelmektedirler (1). İyonize edici radyasyon yoğun bir şekilde serbest radikal oluşumuna neden olabilmekte ve yaşam süresini kısaltabilmektedir (3).

Serbest radikal hasarına karşı vücutta enzimatik ve enzimatik olmayan savunma yolları mevcuttur. Enzimatik olmayan savunma yolları mevcuttur. Enzimatik savunma SOD (Superoksit Dismutase), Cat (Catalase) ve GSH-Px (Glutathione Peroksidase) enzimleri içerir. Enzimatik olmayan savunma sistemi başta vitaminler (Vit E, Vit C, Vit A) olmak üzere, BetaCaroten, ürik asit, bilirubin, seruloplazmin, tioller, immunomodulatörler ve kalsiyum kanal blokerlerini içermektedir (1,2,3).

Doku hasarının genişliği serbest radikal oluşumu ve antioksidan koruyucu savunma sistemik arasındaki dengenin bir sonucudur (1).

Serbest radikal oluşum yerleri mitokondri, lizozomlar, peroksizomlar, çekirdek, endoplazmik retikulum ve sitozol ile birlikte bütün plazma membranlarıdır (Şekil 1). (1,3,4,5).

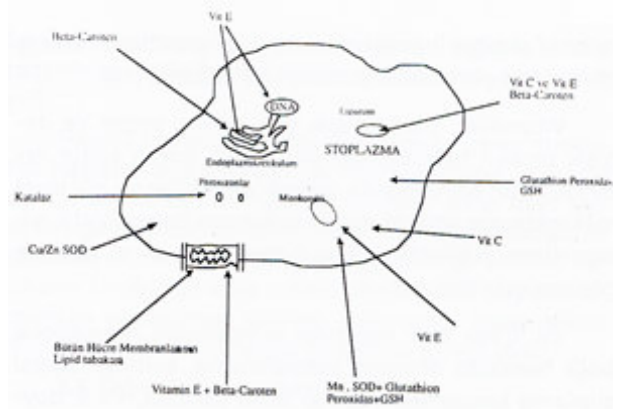
GELİŞME

Radyasyon etkileştiği dokularda, ya direk olarak ya da meydana gelen serbest radikallerin hücrede başka elemanlarla etkileşimi sonucu hasar oluşturmaktadır. Meydana gelen hasar radyasyonu dozu ve türüne göre değişmektedir. DNA ile etkileşim sonucu mutasyon meydana gelebilir ve bu hasar daha sonraki kuşaklarda ciddi tehlikeler oluşturabilir.

Serbest radikal hasarlarına karşı hücrenin enzimatik ve enzimatik olmayan savunma elemanları mevcuttur. Bu enzimatik ve enzimatik olmayan savunma elemanları hücrenin farklı bölgelerinde ve birbirinden farklı olan serbest radikallere karşı etkili olurlar (Şekil 2). İmmunomodulatörler, kalsiyum kanal blokerleri ve diğer ajanlar ise farklı yollarla hücre düzeyinde oluşan hasarları azaltarak radyasyondan koruyucu etki gösterirler.

1. Enzimatik Savunma Sistemi

Enzimatik savunmanın önemli bir kesimi süperoksit (O_2) ve hidrojenperoksit (H_2O_2) temizleyen spesifik en-



Şekil 2. Hücre içinde antioksidan koruma.

zimler oluşturur. Bunlar SOD, CAT ve GSH-Px enzimleridir (1-3).

SOD, Süperoksitin hidrojen peroksite dismutasyonunu katalize eden bir metaloenzimdir. Memeli hücrelerinde Cu-Zn SOD en fazla sitozol ve mitokondri membranını iç kesimde, Mn formu ise mitokondrial matrixte ve sitoplazmada bulunurlar.

Ekstraselüler alanda O_2 konsantrasyonu çok sıkı kontrol altında değildir. Sadece çok az Cu-Zn SOD aktivitesine sahiptir. Seruloplazmin O_2 ile reaksiyona girebilir ancak aktivitesi SOD'a göre çok düşüktür (1-3).

Normal koşullarda hücrede H_2O_2 radikale karşı Glutathion Peroksidaz (düşük H_2O_2 düzeylerinde) ve katalaz (yüksek H_2O_2 düzeylerinde) etki gösterir (1-3). Ekstraselüler alanda H_2O_2 'yi temizleyen enzim sistemleri yoktur. Dolaşımdaki eritrositler tarafından metabolize edilirler (1). Organizmada hidroksil radikallerini kontrol eden enzim sistemi yoktur. Hücrelerde temel strateji SOD, CAT ve GPx'i kullanarak O_2 ve H_2O_2 'yi detoksifiye ederek daha toksik ürünlerin oluşumunu önlemektir (1-3,6).

2. Enzimatik Olmayan Savunma Sistemi

2.1. Vitaminler: Bütün hücre membranlarında bulunan ve lipitte çözünebilir bir antioksidant olan Vit E, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarına karşı koruyucudur (7). Vit E, Süperoksit (O_2) ile birlikte (8,9), Peroksi radikali (ROO), CCl_3 ve HO (10,11), içeren değişik oksijen radikalleri ile direk olarak etkileşebilir. Vit E tekil oksijen ile de direk olarak reaksiyona girebilir (12,13).

Vit C suda çözünebilir ve Vit E'nin yanı sıra tekil oksijeni bastırabilir. Askorbik asit (Vit C), Süperoksit (14,15) hidroksil radikali (16) ve tekil oksijen (17) ile de direk reaksiyona girebilir. Askorbik asit Vit E'nin antioksidant formu azaldığında da dejenere olabilir. Geçiş metalinin varlığında askorbik asit serbest radikal teşekkülünü provake edebilir. Vit E eksik olan hayvanların dokularında aldehitler, peroksitler ve lipofuksinlerin artmış konsantrasyonları ile kanıtlandığı gibi Vit E in vivo olarak görev yapar. Vit E Vit C eksik

ratların akciğer havasında ethan ve penthanın artmış olması lipid peroksidasyonunun bir kanıtıdır (18).

Vitaminler, pantothenik asit, amino asitler ve değişik protein hidrolisatları ve bunları içeren kültür ortamları alan hayvanlarda değişik moleküler ve hücrel mekanizmalar yoluyla ışınlama sonrası hemopoietik iyileşmenin yükseldiği ve radyasyon hasarının azaldığı görülmüştür (19).

Vit E'nin oral verilmesi eritrositlerin radyasyona bağlı hemolize direncini yükseltmekte, serbest radikal süpürme kapasitesine sahip olma yanında, Vit E doymamış fosfolipitlerin yağ asit zincirleri ve moleküllerin yan zincirleri arasında bir etkileşim içinde zar yapısında bir stabilizasyona sahip olmaktadır. Vit E yetersizliğinde iyonizan radyasyon etkileri ile membran yetersizliği ve frajilite gözlenmiştir (19). Buna rağmen bazı sonuçlar ki Vit E'nin intramuskuler verilmesi ile ışınlanmış farede ölümcül acı artmış ve X-ışınlanması sonrası α -tokoferol asetat verilen sıçanlarda radyoprotektif etki gözlenmemiştir (19).

Lonier R. Empey ve ark. ışınlanmamış hayvanların kararlı bir ağırlıkta kalmasına rağmen, ışınlanmış bütün hayvanlarda vücut ağırlığının düştüğünü, ancak Misoprostol ve Vit E verilmiş hayvanlarda bu azalmanın durduğunu, bundan başka Vit E ve misoprostolün hem ayrı ayrı hem de birlikte verildiğinde, tavşanlarda barsak mukozasının korunduğunu göstermişlerdir (6). Simpson ve ark. prostasiklin'in süperoksit'in oluşumunu azalttığını ve bölgesel miyokardiyal iskemi ile oluşan miyokardiyal enfarktüsü azalttığını rapor etmişlerdir (20,21).

Sokeir M. El-Nahas ve ark. Vit E ve Vit C uyguladıkları albino ratlarda mitotik aktiviteyi gözledikleri çalışmada, Vit C'nin radyoprotektif olduğunu fakat Vit E'nin radyoprotektif olmadığını, çünkü suda çözünen Vit C'nin radyasyon hasarına uygun fonksiyon görmesine karşın, yağda eriyen antioksidantların biyolojik otooksidasyon işlemlerinde temel serbest radikal süpürücü oldukları rapor etmişlerdir (22).

Koruma mekanizması tam olarak bilinmesine rağmen, son zamanlarda Vit E'nin araşidonik asit ile ilişki sayesinde lipid tabakalarını kararlı durumda tuttukları ileri sürülmüştür (6).

2.2.β-Caroten: Bütün bitkilerde bulunan bir pigment olan β-caroten tekil oksijenin bilinen en kuvvetli söndürücüsüdür ve bir antioksidant fonksiyon da görülebilir (23). β-Caroten Vit A'nın en büyük carotenoid habercisidir. Ancak Vit A tekil oksijeni söndüremez ve serbest radikal temizlemek için çok küçük bir kapasiteye sahiptir (24). β-Caroten lizozomların hepsinde ve hücre membranında bulunur (25).

2.3. Thioller: Radyoprotektif ajanlar içerisinde sülfhidril bileşikleri özellikle aminothioller ve phosphorotiotlar da yoğunlaşmıştır. Geliştirilmiş en etkin thiol koruyucular S-2 (3-aminopropyl amino) ethylphosphorothioic acid (WR-2721) ve S-2 (3-methyl amino propyl) amino ethyl phosphrothioic acid (WR-3689) dır (26). WR-2721 (27,28,29,30,31), WR-1065 (32) ve WR-151327 (33) nın tek veya başka ajanlar ile kombine şekilde koruyucu etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Özellikle sitoplazma ve mitokondride etkin bir ajan olan glutathioradyasyonun oluşturduğu serbest radikallerin temizlenmesi ile, hücre homeostazisi sürdürülür (34) ve yüksek intrasellüler konsantrasyonlu H₂O₂ ve diğer serbest radikallerden hücre korunur (35). E. Coli'de yapılan çalışmalarda iyonize radyasyona karşı glutatyonun etkili olduğu (36), DNA düzeyinde yapılan araştırmalarda glutatyon, sistein ve sisteamin gibi thiollerin etkileri araştırılmış ve karşılaştırılmıştır. X-ışınına bağlı DNA çift zincir karılmalarından korumada cysteaminin daha etkili, molar temelde glutathionun daha az etkili olduğu bulunmuştur (37,38). Nötral bir thiol olan glutathion DNA'ya yakınlıktan yoksun olması nedeniyle nötral ve pozitif yüklü thiollerden daha az koruyucudur.

Radyonüklidler ile meydana gelen biyolojik hasarı azaltıcı olarak AET (S-(2-aminoethyl) isothiouronium bromide) ninde klinik olarak faydalı olacağı önerilmiştir (39).

2.4. İmmunomodülatörler: İmmunomodülatör sınıfı radyasyon koruyucuların en etkili olanlarından birisi polisakkaritlerdir. Bu sınıfta ilk akla gelen madde endoksindir (40). Bir lipopolisakkarit olan endotoksinin koruyucu aktivitesi olasılıkla lipid komponentine atfedilir (40). Glucanın (β-1.3 polyglucose) ve sentetik immünomodülatörler olan ethyldithiocarbamate (DDC) (41) ve levasimolun (42) da koruyucu etkileri gözlenmiştir. Bir immünostimülan olan lipopeptid (LtriP) dişi sıçanlarda (43), granülosit makrofaj koloni stimülan aktiviteyi aktifleyen bir ajan olan bir adrenokrom türevi (AMM) ve immünomodülatörlerin (Lityum veya OK 432) kombine kullanımında koruyucu etki oluşturur (44).

İmmünomodülatör olan sitokinlerin (İnterlökinler, koloni stimülan faktör, tümör nekrozis faktör ve stem hücre faktörü) radyasyondan koruyucu etkileri gösterilmiştir. Sitokinler yabancı antijenlere ve zararlı ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarını kontrol ve ve modüle ederler. Bu modülasyonu lökosit ve diğer hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını ve hareketliliğini sağlayarak yaparlar ve hücreler arası ilişkileri düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta rol oynarlar. Bu nedenlerden ötürü sitokinlerin belirli ölçülerde radyasyondan koruyucu ajanlar olduğu belirtilmektedir.

Yapılan çalışmalarda öldürücü doz ile ışınlanmış ve IL-12 verilmiş ratlarda c-kit+ kemik iliği hücrelerinin sayısının kontrollere göre iki kat daha fazla olduğu (45), IL-12 verilmiş ratlarda kemik iliği ve intestinal bölgelerin iyonizan radyasyondan korunduğu gösteril-

miştir. Çünkü IL-12 hemopoetik progenitor hücrelerin güçlü bir stimülatörüdür (46). Öldürücü dozda ışınlanmış fareye IL-1 ve SCF (Stem hücre faktörü) verilmesi, c<197>kit+ kemik iliği hücrelerinde koruma oluşturmuştur. IL-1'e benzeyen SCF, kemik iliğinde bir mitokondrial süpürücü enzim manganez süperoksid dismutazın gen ekspresyonu veya hemopoetik SCF (stem hücre faktör) ve IL-6'yı indüklemeyi. SCF ve IL-1'in başka yollar ile koruma yaptığı önerilir (47).

Yine ratlara ışınlama öncesi IL-1 ve TNF (tümör nekrozis faktör) gibi ajanlar verilmesinin kemik iliğinde koruma oluşturduğu gösterilmiştir.

2.5. Reseptör Aracılı Radyoprotektörler.

Bilinen reseptör aracılı radyoprotektörler birçok alt sınıfı kapsar ki bunların içinde biyoaktif lipitler (prostocyclin PGI₂ ve leukotrin C₄ (LTC₄) gibi arachidonic asit metabolitleri. 16,16 dimetil prostoglandin E₂ (diPGE₂) gibi sentetik prostoglandin analogları), doğal peptitler ve bazı sentetik bileşikleri içerir. Bu bileşiklerin en aktif diPGE₂ ve PGI₂ (49) dir.

Bunların yanında bir prostoglandin analogu olan misoprostol da intestinal radyoproteksiyon sağlar, Eicosanoidler radyasyon yaralanmalarının mediatörleri olabilir. İndomethacin gibi prostoglandin sentezinin inhibitörleri radyoprotektif olabilir.

Walden ve ark.nın çalışmaları biyoaktif lipidler ile ulaşılan radyoproteksiyonun phosphorothioatlar kadar olabileceğini göstermiştir. Ancak kıyaslama yapılırsa WR-2721>WR-3689>diPGE₂>LTC₄ şeklindedir. diPGE₂ ile en büyük problemler toksite ve diaredir. Eicosanoidler vazoregulasyondan, inflamasyona varan çok önemli fizyolojik ve patolojik reaksiyonlara aracılık eder (49).

Endotoxin ve glukoz, IL-1 (interlökin-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF) yi indüklerler.

Sentetik immüdomodülatörler, colony-stimule faktör (CSF) ve interlökinler gibi sitokinleri indüklerler (50).

IL-1, muhtemelen değişik mekanizmalarla, değişik derecelerde proteksiyon sağlar ki bunlar, hematopoetik growth faktörler (G-CSF, GM-CSF, IL-3 ve IL-6) nin etkisi olabilir (51).

2.6. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Dört kalsiyum kanal blokeri fendiline, verapamil, nifedipine ve diltiazem'in askorbik asit(in indüklediği lipid oksidasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (52). Robak ve Shici'ye göre en kuvvetli inhibitör verapamil, en güçsüzü nefidipindir (52).

Verapamil, fendiline ve diltiazem hücre zarının internal kısmına bağlanarak, nifedipin ise hücre zarının external kısmına bağlanarak, süperoksid anyonlarının oluşumunu inhibe eder (52).

Diltiazem, nifedipin, nimodipin ve nitrendipin kullanılmış bir başka çalışmada öldürücü radyasyon sonrası fareyi ölümden koruyan kalsiyum antagonistleri üç insan tümöründen radyoterapotik etkiyi önlememiştir,

bu farklı radyoproteksiyon olasılığına, böylece kanser radyoterapisinde tedavi oranını geliştirmeye işaret eder (53).

Reaktif oksijen unsurları ile meydana gelen membran hasarları biyokimyasal ve mikroanatomik hücrel deragülasyon ve nekrozis ile hücreler içine aşırı kalsiyum girişine izin verebilir. Kalsiyum antagonistleri ile proteksiyon, membranın radyasyona bağlı serbest radikaller tarafından veya onların direkt inaktivasyonu tarafından yaralanması sonrası kalsiyumun hasar gören hücrel akıntı ile karışması nedeniyle olabilir (54).

2.7. Diğer Radyoprotektif Ajanlar

U-74500 A (21-amino steroid) ve U-78518F (Vit E benzeri bileşim) ayrı ayrı ve birlikte kullanılması ile barsak mukozası ve kriptalarında radyoprotektif etkiler oluşur (55).

Bunların dışında selenyum (56,57) seruloplazmin ve bilirubin (58), albümin (59), nitroksit (60,61), Brancho-Waxom (62), dipridamol ve adozin monofosfat (63), Cremophor FL (64), kalsiyum, demir ve potasyumun değişik içerikleri (65), zincaspartat (66) ve bazı organik tuzların da (19) radyoprotektif etkiler oluşturduğu gözlenmiştir.

3. Ajanların Veriliş Şekli, Zamanı ve Toksikite Problemi

Bütün işlemlerde amaç radyoprotektif etkileri maximum bir düzeye çıkarmaktır. Bugün radyoprotektif etkileri farklı düzeylerde kabul edilen maddeler bile diğer başka antioksidan özellikler gösteren maddelerle kompleks halinde denemektedir. Bu konuda genellikle güçlü bir doğal antioksidant olan Vit E diğer maddelerle Vit E+5 Hidroksitriptofan, Vit E+misoprostol, Vit E+AET, Vit E+WR- 3689, hidroksitriptofan+AET ve diğer protektif ajanlar birbirleri ile karışım halinde çalışılmaktadır ve genellikle iki radyoprotektif ajanın karışımı ile uygulamalar daha büyük koruyucu etkiler göstermektedir.

En etkin radyoprotektif ajanlar kullanımlarının sınırlayan toksisiteler gösterebilmişler (29). Vit E ve Vit C'nin non-toxik ve non-mutajenik olduğu gösterilmiştir (22).

WR-2721'in toksisitesi metaller (selenyum, çinko ve bakır) ile birlikte alındığı zaman azaldığı gözlenmiştir. Radyoprotektörlerin toksisitesini en aza indirmek için kullanma zamanına dikkat edilmelidir.

Reseptör-aracılı koruyucular, endotoksin, eikozanoidler ve sitokinleri içeren diğer biyolojik bileşikler thioller ile birlikte alındığı zaman toksik etkiler en aza iner (29).

Eicosanoidler ve diğer biyoaktif lipidler radyasyona maruz kalma öncesi alınmalıdır. Oysa bazı immünomodülatörler radyasyona maruz kalma öncesi veya sonrasında da aktiviteye sahiptirler. Örneğin ışınlama öncesi yada sonrası simultane olarak alınan interlökin-1, WR-2721'in Cafein de WR-3689'un protektif etkilerini artırırlar (29).

Bugüne kadar yapılan bütün çalışmalarda ajanların ışınlanmadan önce verilmesi durumunda özellikle ışınlanmadan 30 veya 15 dk. önce verilmesi durumunda proteksiyonun daha yüksek olduğu, 120 dk. ve daha önce verilmesi durumunda etkilerin azaldığı sonra verilmesi durumunda ise immünomodulatörler ve bazı vitaminler hariç etki görülmediği birçok çalışmadan edinilen ortak kanıdır.

Vit E ve Vit C gibi antioksidanların uzun süre verilmesi durumunda ise kromozomal hataların normale göre daha az olduğu tespit edilmiştir.

SONUÇ

Radyasyonun canlı sistemlerde oluşturduğu direk ve/veya serbest radikal hasarlarına karşı vücudun enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemi bir ölçüde etkilidir. Doz düzeyi arttıkça, özellikle öldürücü dozlarda bu etki yetersiz kalır. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan maddelerin yanında radyasyondan koruyucu ajanlar olarak adlandırılan maddeler radyasyon hasarını azaltıcı etki gösterirler. Bu maddeler immün sistemi düzenleyerek, hemopoetik stem hücrelerini stimüle ederek, serbest radikal temizleyerek etkili olurlar. Ancak halen yüksek dozlarda vücudu koruyacak, çok etkili, toksik olmayan optimum bir ajan mevcut değildir.

KAYNAKLAR

- Machlin LJ, Pendich A. Free radical tissue damage. Protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J.* 1987;1:441-5.
- Kourt H, Perkins JM. The free radical chemistry of food additives. New York. 1991.
- Horman D. Free radicals in Aging. *Mole Cell Biochem*, 1988;84:155-61.
- Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease. Free radical and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-26.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. Oxford, England. Clarendon; 1985.
- Empey LR et al. Mucosal protective effects of vit E and misoprostal during acute radiation-induced enteritis in rats. *Dig Dis Sci* 1992;37(2):205-14.
- Machlin LJ. Vitamin E. A comprehensive treatise: New York. Dekker, 1980.
- McCay. PB, Vitamin E. Interactions with free radicals and ascorbate. *Annu. Rev. Nutr* 1985;5:323-40.
- Burton G, Foster DO. Biological antioxidant. *Philos. Trans Soc Lond B Biol Sci* 1985;311:565-78.
- Fukuzava K, Gebicki JM. Oxidation of alpha tocoferol in micelles and liposomes by the hidroxyyl, perhydroxyyl, and super oxide free radicals. *Arch Biochem Biophys* 1983;226:242-51.
- Ozava T, Hamaki A, Matsuo, M. Reactions of superoxide ion with tocopherol and model compounds. Correlation between the physiological activities of tocopherols and the concentration of chromanoxyl radicals. *Biochem Int* 1983;6:685-92.
- Fahrenholtz SR, Doleden FH. On the quenching of singlet oxygen by alphanatocoferol. *Photochem Photobiol* 1974;20:505-9.
- Litaru GP, Llipa S, De Sole P. Quenching of singlet oxygen by D-alpha-tocopherol in human granulocytes. *Biochem. Biophys. Res Commun* 1984;119:1056-61.
- Hemila H, Roberts P, Wilkstrom M. Activated polymorphonuclear leucocytes consume Vit C. *FEBS Lett.* 1985;178:25-30.
- Nishikimi M. Oxidation of ascorbic acid with superoxide anion generated by the xanthine-xanthine oxidase system. *Biochem-Biophys Res Commun* 1975;63:463-8.
- Beilsk BH. Chemistry of ascorbic acid radicals. *Ascorbic acid. Chemistry, metabolism and uses. Adv. Chem ser* 1982;200:81-100.
- Bodannes RS, Chan PC. Ascorbic acid as a scvanger of singlet oxygen. *GEBS Lett* 1979;105:195-6.
- Kunert KJ, Toppel AI. The effect of Vit C on in vivo lipid peroxidation in guinea pigs as measured by pentane and ethane production *Lipids* 1983;18:271-4.
- Federocko P, Brezani P. The invivo effects of culture medium. Radioprotective effects of vitamins, amino acids and inorganic salts of Culture medium in mice. *Physiol-Res* 1991;40(5):493-502.
- Simpson PJ, Misos SE, Ventura A. Prostacyclin protects ischemic reperfused myocardium in the dog by inhibition of neutrophil activation. *Am Heart J* 1987;113:129-37.
- Simpson PJ, Mickelsan J, Fantone JC. Iloprost inhibits neutrophil function in some hematological paramerets by cysteine, Vit E and their combination in rats *Strahlenter Oncol* 1991;167:498-507.
- El-Nahas SM, Mathar FE. Radioprotective effect of Vitamins C and E. *Muttat-Res* 1993;301(2): 143-7.
- Burton GW, Ingold KV. Beta carotene an unusual type of lipid antioxidant. *Science* 1984;224:569-73.
- Mathews Roth MM. Beta Carotene Therapy for erithropoietic protoporphyria and other photosensitivity diseases. *Biochemie* 1986;68:875-84.
- Mayne ST, Parker RS. Subcellular distribution of datery beta carotone in chick Liver *Lipids* 1986:164-9.
- Srinivasan V. Radioprotection by Vitamin E. Injectable Vit E administered alone or with WR-3689 enhances survival of irradiated mice *In-J-Radiat-Oncl-Biol-Phy.* 1992;23(4):841-5.
- Mackova No, Fedorocko -P. Combined radioprotective effect of Broncho-Vaxom and WR-2721 on hemopoiesis. *Naoplasma* 1995;42(1)25-30.

28. Herrera JL, Vigneulle RM, Gate T. Effect of radiation and radioprotection small intestinal function in canines. *Dig-Dis Sci Jan*, 1995;40(1):211-8.
29. Delleney JP, Bonsack ME, Felemovicius I Radioprotection of the rat small intestine with topical WR-2721. *Cancer* 1995;74(8):2379-84.
30. Fedorocko P, Brezani P, Mackova NO. Radioprotective effects of WR-2721, Broncho-Vaxom and their combinations. Survival, myelopoietic restoration and induction of colonystimulating activity in mice. In *J immunopharmacol* 1994;16(2):177-84.
31. Devi UP, Prasanna PG. Radioprotective effect of combinations of WR-2721 and mercaptopropionylglycine on mouse bone marrow chromosomes. *Radiat Res* 1990;124:165-70.
32. Prise KN, Gilles NE, Whelan A. Role of charge in the radioprotection of E. Coli by thiols *Int J Radiat Biol* 1995;67:393-401.
33. Matsushita S, Ando K, Koike S. Radioprotection by WR-151327 against the late normal tissue damage in mouse hind legs from gamma ray radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(4):867-72
34. Floersheim GL. Radioprotective effects of calcium antagonists used alone or with other types of radioprotectors. *Rad Res* 1993;133(1):80-7.
35. Arima R, et al. Radioprotective effect of exogenous glutathione on rat parotis glands. In *J Radiat Biol* 1992;61(5):695-702.
36. Dam AM, Gazso LG. Radiation response of E.Coli after Combined treatment with misonidazole and WR-2721 at various oxygen concentrations. *Acta Oncol* 1990;29(8):1055.
37. Bump EA, Cere BA, al-Sarraf R. Radioprotection of DNA in isolated nuclei by naturally occurring thiols at intermediate oxygen tension *Radiat Res* 1992;132:94-104.
38. Awad S, Henderson GB, Cerami A. Effects of trypanothione on the biological activity of irradiated. Transforming DNA *Int J Rad Biol* 1992;620:401-7.
39. Narra VR, Harrapanhalli RS, Goddu SM. Radioprotection against biological effects of internal radionuclides in vivo by S-(2-aminoethyl) isothiuronium bromidehydrobromide (AET) *J Nucl Med* 1995;36(2):259-66.
40. Ainsworth EJ. From endotoxin to newer immunomodulators. Survival-promoting effects of microbial polysaccharide complexes in irradiated animals. *Pharmacology and Therapeutics* 1988;39:223-41.
41. Patchen ML, D'Alesandro MM. Radioprotection by biological response modifiers alone and in combination with WR-2721. *Pharmacology and Therapeutics*. 1988;39:247-54.
42. Weiss JF, Kumar KS. Antioxidant mechanisms in radiation injury and radioprotection. *Cellular Antioxidant Defense Mechanisms Voll II*. Edited by CK Chour 1989;163-89.
43. Sedgi M, delafurge M, Mansuy D. Immunostimulating lipopeptide, LtriP (RP 56142): comparison of the effect on hepatic cytochrome P450 modulation and radioprotection in male and female of three mouse strains. *Experientia*. 1995;51(8):790-8.
44. Kimura H, Ikebuchi M, Ngabura MM. Effects of combination of immunomodulators and an adrenochrome derivative on survival or irradiated mice. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(3):627-30.
45. Neta R, Stiefel SM, Ali N. In lethally irradiated mice interleukin-12 Protects bone marrow from and Sensitizes intestinal tract to ionizing radiation *J-Immunol Aug* 15. 1994;153(4):1536-43.
46. Neta R, Stiefel SM, Fenkelman F-Hermann S, Ali N. IL-12 protects bone marrow from and Sensitizes intestinal tract to ionizing radiation *J-Immunol Nov*. 1994;153(9):42.30-7.
47. Neta R, Oppenheim JJ, Wang JM. Synergy of IL-1 and stem cell factor in radioprotection of mice is associated with IL-1 up-regulation of mRNA and protein expression for c-kit on bone marrow cells. *J Immunol Aug* 15, 1994;153(4):1536-43.
48. Zucali JR, Moreb J, Gibbons W, Aldemon J. Radioprotection of hematopoietic stem cells by interleukin -1. *Exp-Hematol* 1994 ;22(2):130-5.
49. Hamson WR, and Amsworth EJ. 16,16 dimethyl prostoglandin E2 induces radioprotection in murine intestinal and hematopoietic Stem cell. *Radiation Research*, 1985;100:290-7.
50. Chirigos MA, and Patchen ML. Survey of newer biological response modifiers for possible use in radioprotection. *Pharmacology and Therapeutics* 1988;39:243-46.
51. Neta R. Role of cytokines in radioprotection. *Pharmacology and therapeutics*. 1988;39:261-6.
52. Shici F, Robak J. The influence of Calcium channel blockers on superoxide anions. *Pharmacol Res Commun* 1988;20:13-21.
53. Floersheim GL, Racine C. Calcium antagonist radioprotectors do not reduce radiotherapeutic efficacy in three human tumor xenografts. *Strahlenther Onkol* 1995;17(7):403-7.
54. Floersheim GL. Radioprotective effects of calcium antagonists used alone or with other types of radioprotectors. *Rad Res* 1993;133(1):80-7.
55. Delaney JP, Bonsack M. Intestinal radioprotection by two new agents applied topically. *Ann-Surg* 1992;216:417-21.
56. Vaca CE, Wilhelm J. Interaction of Lipid peroxidation products with DNA. A. Review *Mutation Research* 1988;196:137-49.
57. Knuutila S. Role of free radicals in genetic (mutation). *Med Biol*. 1984;62:271-9.
58. Masotti L, Casali E, Gesmundo. 1. Lipid peroxidation in cancer cells: Chemical and physical studies. *Annals New York Academy of Sciences* 1988;551:47-57.

59. Gutierrez M, Herrera MA, Gamminio GF. The in vivo inhibitory effect of ionizing radiation on Fc and C3 receptors peripheral blood, and the radioprotective potential of human albumin. Arch-Med-Res 1995;26(2):163-8.
60. Hahn SM, Lepinski DL, Deluca AM. Neurophysiological consequences of nitroxide antioxidants. Can J Physiol Pharmacol 1995;73(3):399-403.
61. Johnstone PA, DeGraff WG, Mitchell JB. Protection from radiation-induced chromosomal aberrations by the nitroxide Tempol May 1, 1995;75(9):2323-7.
62. Chorvatovicova D. Radioprotective effect of stobadine in the mouse micronucleus test Mutat-Res 1994;324(1-2):7-11.
63. Pospisil M, Hofer M, Znojil V. Radioprotection of mouse hemopoiesis by dipyrindamole and adenosine monophosphate in fractionated treatment. Radiat Res 1995;142(1):16-22.
64. Bertoncetto I, Kriegler AB, Woodcock DM, Williams B. Haematopoietic radioprotection by Cremophor FL. A polyethoxylated castor oil. Int J Radiat Biol 1995;67(1):57-64.
65. Gorshkow AI, Sukhanov BP, Korolev AA. Comparative evaluation of radiation protective efficiency of regimens with various content of calcium, potassium and iron. Gig-Sanit Jun (6): 1994;18-20.
66. Floersheim GL. Differential radioprotection of bone marrow and tumor cells by zinc aspartat Br J Radiol 1988;61:501-8.