

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Denisa Vláčilová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko – technologická

Akutní radiační syndrom
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2022/2023

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Denisa Vláčilová**
Osobní číslo: **C20398**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Akutní radiační syndrom**
Téma práce anglicky: **Acute Radiation Syndrome**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši na téma akutní radiační syndrom. V úvodní části se zaměřte na popis ionizujícího záření a vznik nemoci z ozáření.
- 2) V hlavní části bakalářské práce se věnujte podrobnějšímu popisu vlivu ionizujícího záření na různé typy buněk, především na buňky krevní. V závěrečné části práce shrňte vliv záření na mikrobiom a možnosti terapie.
- 3) Pro zpracování kompilačního textu bakalářské práce čerpejte z odborných článků publikovaných v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavlína Nývltová, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlášení autora

Prohlašuji:

Práci s názvem Akutní radiční syndrom jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí bakalářské práce Mgr. Pavlíně Nývltové, Ph.D. za odborné vedení, podporu, trpělivost a čas, který mi v průběhu psaní věnovala. Za cenné rady a informace, které mi poskytla, kdykoli bylo potřeba. Děkuji také Mgr. Janu Čapkovi Ph.D. za jeho rady a pomoc při psaní bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině a příteli za jejich velkou podporu.

Anotace

Bakalářská práce je zaměřená na popis záření a jeho vliv na lidský organismus a mikrobiom. Dále je v této práci popsán vznik akutního radiačního syndromu a jeho průběh. Tato nemoc je způsobená radiačním zářením a nastává po celotělovém nebo částečném ozáření během krátkého časového období. Práce shrnuje dostupné informace, které popisují vznik, průběh a možnosti léčby této nemoci.

Klíčová slova

záření, akutní radiační syndrom, multiorgánová disfunkce, akutní radiační syndrom a mikrobiom, radiační terapie

Title

Acute radiation syndrome

Annotation

The bachelor's thesis is focused on the description of radiation and its effect on the human organism and microbiome. Furthermore, this work describes the emergence of acute radiation syndrome and its course. This disease is caused by radiation exposure and occurs after whole or partial body radiation over a short period of time. The work summarizes the available information that describes the origin, course and treatment options of this disease.

Keywords

radiation, acute radiation syndrome, multiorgan dysfunction, acute radiation syndrome and microbiome, radiation therapy

Obsah

Úvod.....	11
1 Záření.....	12
1.1 Ionizující záření	12
1.1.1 Záření s nízkým lineárním přenosem energie	12
1.1.2 Záření s vysokým přenosem energie	13
1.2 Neionizující záření	14
2 Vliv záření na lidský organismus	18
2.1 Vliv ionizujícího záření na DNA	18
2.2 Vliv UV záření na imunitní buňky	19
2.3 Vliv ionizujícího záření na lidský reprodukční systém	20
2.4 Vliv UV záření na kůži.....	21
2.5 Vliv ionizujícího záření na plíce	22
3 Akutní radiační syndrom	23
3.1 Rozdělení ARS podle poškození orgánů.....	23
3.1.1 Hematopoetický syndrom.....	24
3.1.2 Gastrointestinální syndrom	26
3.1.3 Neurovaskulární syndrom	26
3.1.4 Kožní syndrom	26
3.2 Fáze akutního radiačního syndromu	27
3.2.1 Prodromální fáze.....	27
3.2.2 Letální fáze	27
3.2.3 Manifestní fáze.....	27
3.2.4 Uzdravení nebo smrt.....	28
4 Radiačně indukovaný syndrom multiorgánové disfunkce.....	28
5 Akutní radiační syndrom a mikrobiom	30

5.1 Účinky záření na mikrobiom střev.....	30
5.1.1 Změny střevní mikroflóry v klinických studiích	31
5.2 Účinky záření na mikrobiom dutiny ústní	32
5.3 Účinky záření na kožní mikrobiom.....	32
5.4 Poškození plicního mikrobiomu	34
5.5 Účinky mikrobiomu na radiační odezvu	35
6 Radiační terapie	35
6.1 Principy radiační terapie	36
6.2 Techniky radiační terapie.....	36
6.2.1 Frakcionace	36
6.2.2 Trojrozměrná konformní radioterapie	37
6.2.3 Částicové záření	37
6.3 Radiační terapie a typy buněčné smrti.....	38
6.3.1 Apoptóza	38
6.3.2 Mitotická buněčná smrt	38
6.3.3 Nekróza.....	39
6.3.4 Senescence	39
6.3.5 Autofagie	39
7 Léčba akutního radiačního syndromu	39
7.1 Cytokinová terapie.....	40
7.2 Transfúze.....	40
7.3 Transplantace kmenových buněk	41
7.4 Podpůrná péče	41
7.5 Antibiotika	42
8 Závěr.....	43
Použitá literatura	44

Seznam použitých zkratk

ARS	akutní radiační syndrom
CNS	centrální nervový systém
CSFs	faktor stimulující hematopoetické kolonie
CT	počítačová tomografie
3D-CRT	trojrozměrná konformní radioterapie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
G-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů
GM-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů
Gy	Gray
IL-3	interleukin 3
IR	infračervené záření
IRA	infračervené záření A
IRB	infračervené záření B
IRC	infračervené záření C
Laser	světlo zesílené stimulovanou emisí záření
LET	lineární přenos energie
RF	radiofrekvenční záření
RILI	radiační indukované poškození plic
RI-MODS	syndrom multiorgánové dysfunkce
RI-MOF	radiačně indukované multiorgánové selhání
RI-MOV	radiačně indukované multiorgánové postižení
RNA	ribonukleová kyselina
ROS	reaktivní forma kyslíku
SW	krátké vlny
UV	ultrafialové záření
UVA	ultrafialové záření A
UVB	ultrafialové záření B
UVC	ultrafialové záření C

Úvod

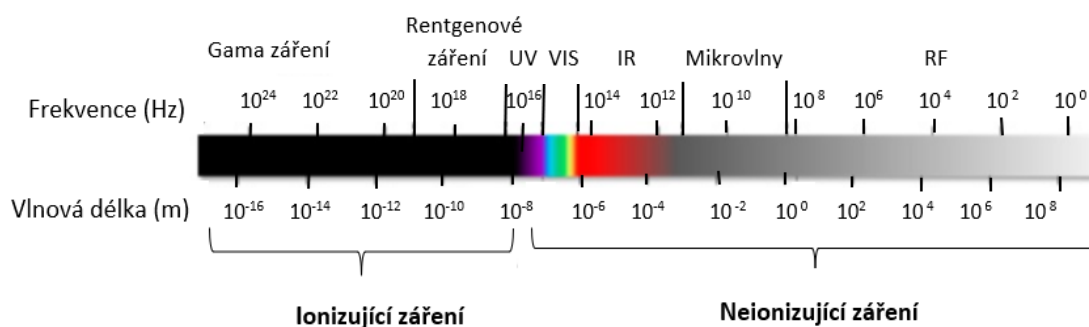
Záření je zdrojem energie, ale může být nebezpečné pro živé organismy a způsobovat jejich poškození. Proto je zkoumání záření a jeho účinků na lidský organismus důležité.

Jeden z nejzávažnějších důsledků vystavení ionizujícímu záření může být akutní radiační syndrom (ARS). Toto onemocnění je způsobeno vysokou dávkou ionizujícího záření. Zdrojem ionizujícího záření mohou být jaderné výbuchy, nehody v jaderných elektrárnách nebo terapeutické radioterapie. Tento syndrom může vést k vážnému zdravotnímu stavu a v některých případech může dojít až k úmrtí pacienta.

Tato práce je zaměřena na rozdělení záření a jeho účinky na lidský organismus a mikrobiom s důrazem na ARS. Je zde popsáno rozdělení ARS podle poškození orgánů, jeho klinické příznaky a možnosti léčby. V závěru práce je popsána a vysvětlena radiační terapie, její principy a typy buněčné smrti.

1 Záření

Záření je definováno jako přenos energie, elektromagnetických vln či částic prostřednictvím prostoru nebo média. Můžeme ho dělit na ionizující a neionizující. Emise je pojem pro vyzáření energie při návratu elektronu na nižší energetickou hladinu. Používá se například při popisu fluorescence. Základní jednotkou záření je Gray (Gy). Dlouhodobé vystavení ionizujícímu záření může vést k akutnímu radiačnímu syndromu [Acosta, Warrington; 2023]. Na obrázku 1 jsou znázorněny druhy záření a jejich vlnové délky.



Obrázek 1 Rozdělení záření. UV - ultrafialové záření, VIS - viditelné světlo, IR - infračervené záření, RF - radiofrekvenční záření. Převzato z [Zhang, Liu, et al.; 2019].

1.1 Ionizující záření

Ionizující záření je definováno jako typ elektromagnetického nebo částicového záření, které obsahuje dostatečnou energii k ionizaci atomů nebo molekul. Důležitou veličinou, která u ionizujícího záření popisuje hustotu přenosu energie do prostředí, je lineární přenos energie. Na základě lineárního přenosu energie můžeme záření rozdělit na dva typy: záření s nízkým lineárním přenosem a s vysokým lineárním přenosem energie [Kiang, Olabisi; 2019].

1.1.1 Záření s nízkým lineárním přenosem energie

Mezi záření s nízkým lineárním přenosem energie řadíme beta záření, gama záření a rentgenové záření.

Beta záření je výsledkem vypuzení kladně nebo záporně nabitě částice z radioaktivního jádra. Vlnová délka beta záření je 10^{-10} metrů. Záporně nabitě částice nazýváme elektrony, pokud jsou částice kladně nabitě, můžeme je označit jako pozitrony. K rozpadu beta částic dochází, když je v atomovém jádře

nerovnováha v počtu protonů a neutronů potřebná pro stabilitu. Pokud se vyskytuje přebytek protonů v jádře, jádro se snaží dosáhnout větší stability buď vypuzením pozitronu nebo zachycením obíhajícího elektronu, který se spáruje s protonem, čímž dojde k jeho neutralizaci a vytvoření neutronu. Když je nedostatek protonů, jádro může získat větší stabilitu vyzařováním elektronu čímž dojde k přeměně neutronu na proton. Pronikání beta záření do vnějšího prostředí je zastaveno tenkou bariérou z betonu nebo oceli [Welsh; 2006, Claisse; 2016].

Mezi typy záření s nízkým lineárním přenosem energie patří také gama záření. Gama záření je vysokoenergetické elektromagnetické záření vznikající při radioaktivních dějích, jeho vlnová délka je menší než 10^{-10} metrů. Gama záření vzniká společně s alfa a beta zářením a skládá se z fotonů s vysokou energií. Gama záření může uvolňovat ionizující částice nebo iniciovat jadernou energii. Neutrony a gama paprsky tak mohou způsobit jen ionizaci sekundárních procesů. Paprsky jsou vysoce pronikavé a pro ochranu před zářením je využíváno silných betonových nebo ocelových bariér [Wood; 1982, Claisse; 2016].

Rentgenové záření je elektromagnetické vlnění, které má ještě nižší energii než gama záření. Vlnová délka rentgenového záření se pohybuje v rozmezí od 10^{-12} až 10^{-8} metrů. Vysokoenergetické neutrony mají tendenci procházet věcmi přímo. Neutrony s nižší energií jsou pravděpodobněji absorbovány, což znamená, že jsou nebezpečnější a mají tendenci se odrážet od povrchů. Rentgenové záření bylo objeveno v roce 1895 německým fyzikem Wilhelmem Conradem Röntgenem a od té doby bylo nepostradatelným nástrojem v medicíně. V lékařství se rentgenové záření používá jako zobrazovací metoda k diagnostice a léčbě různých onemocnění jako jsou například zlomeniny kostí, nádory a srdeční onemocnění [Luan, Zhang, et al.; 2021, Claisse; 2016, Momose; 2020].

1.1.2 Záření s vysokým přenosem energie

Mezi záření s vysokým lineárním přenosem energie řadíme protony, neutrony a alfa záření.

Protony jsou kladně nabitě částice, které se nachází v jádře atomu. Využívají se pro protonovou terapii, což je neinvazivní způsob léčby rakoviny, který je velmi přesný a nedochází k poškození okolní zdravé tkáně. Protonové

záření má pouze o 10 % vyšší biologickou účinnost než fotonové záření. Protonová terapie se nejčastěji využívá k léčbě nádorů centrálního nervového systému a také je akceptována u dětských rakovin. Děti jsou obzvláště náchylné k pozdním nežádoucím účinkům záření. Dochází k velkému snížení expozice fyziologických tkání při použití protonové terapie, a tudíž snížení nežádoucích účinků. Studie ukazují, že protonové záření způsobuje větší cytotoxické poškození odolných nádorových buněk než fotonové záření [Mitteer, Wang, et al.; 2015, Mohan, Grosshans; 2016].

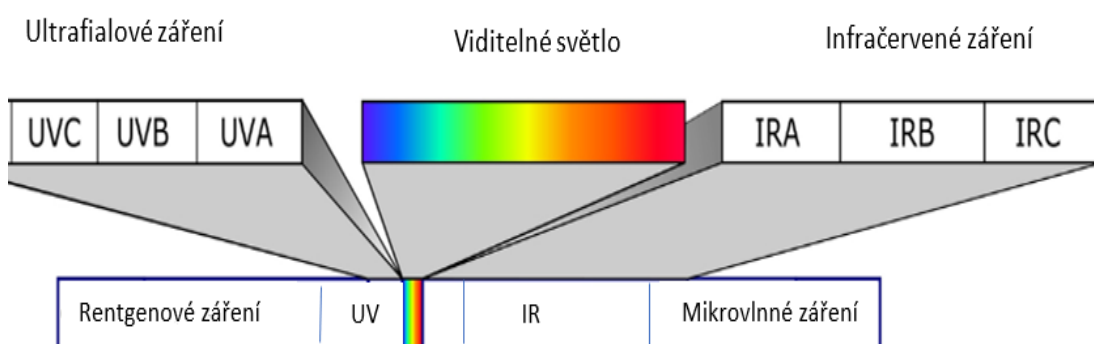
Neutrony nemají elektrický náboj a nachází se v jádře atomu. Mají vysokou schopnost pronikat tkáněmi a materiály a mohou reagovat s jádry atomů ve tkáních a materiálech, kterými procházejí. Tyto interakce mohou způsobit ionizaci atomů a molekul a může dojít k poškození tkání. Využívají se při léčbě nádorů. Terapie je založená na zacílení nádorových buněk pomocí neutronů bóru a následné aktivaci tepelných neutronů za vzniku vysoce lokalizovaného záření. Dochází k ozáření nádoru, ale nedojde k poškození okolních buněk [Coderre, Turcotte, et al.; 2003].

Alfa záření je forma ionizujícího záření, která se skládá z alfa částic. Částice jsou tvořeny dvěma protony a neutrony, což odpovídá jádru helia. Záření vzniká při radioaktivním rozpadu některých těžkých prvků jako je například uran, radium, polonium a olovo. Radionuklidy emitující alfa částice jsou využívány v cílené terapii z důvodu krátkého dosahu a vysokého lineárního přenosu energie. Využívá se při léčbě rakoviny, kde zabíjí pouze nádorové buňky a nedochází k poškození okolních tkání. Pronikavost záření je zastaveno již několika milimetry vzduchu [Kim, Brechbiel; 2012, Claisse; 2016, Sgouros; 2008].

1.2 Neionizující záření

Energie neionizujícího záření je příliš nízká na to, aby spustila proces ionizace v médiu, kterým prochází. Energie potřebná k excitaci atomů nebo elektronů v určitém množství není dostatečně velká, aby došlo k vypuzení elektronů z orbitalů. Mezi neionizující záření řadíme mikrovlny, rádiové vlny, infračervené záření, ultrafialové záření, viditelné světlo a lasery. Nadměrný příjem všech typů neionizujícího záření může mít za následek zdravotní problémy, i když je považováno za méně škodlivé než ionizující záření [Kiang,

Olabisi; 2019, Omer; 2021]. Na obrázku 2 můžeme vidět rozdělení neionizujícího záření.



Obrázek 2 Rozdělení neionizujícího záření. UV - ultrafialové záření, UVA - ultrafialové záření A, UVB - ultrafialové záření B, UVC - ultrafialové záření C, IR - infračervené záření, IRA - infračervené záření A, IRB - infračervené záření B, IRC - infračervené záření C. Převzato z [Austin, Geisler, et al., 2021].

Ultrafialové záření (UV) je část elektromagnetického spektra, které má neionizující vlastnosti. UV má kratší vlnovou délku než viditelné světlo, ale delší než rentgenové záření. Jeho vlnová délka je 280-400 nm. Přírodní zdroj UV záření je Slunce. Umělé UV vzniká např. při svařování. Záření může způsobit biologické poškození fotochemickými a tepelnými reakcemi. Má vysoké fotonové energetické spektrum a je velmi škodlivé [Omer; 2021].

UV záření můžeme rozdělit do tří skupin podle intenzity UV-A, UV-B a UV-C. UV-A a UV-B může poškozovat oči a kůži. UV-C záření interaguje s molekulami atmosférického kyslíku, může dojít k rozpadu těchto molekul na dvě atomové formy kyslíku. Tyto atomové formy kyslíku se dále spojují s dalšími molekulami kyslíku a vytvářejí ozon. Je to hlavní princip a důsledek proč se UV-C záření nedostane do atmosférické vrstvy k povrchu Země. V případě, kdyby se UV-C záření dostalo k povrchu Země mělo by obrovský dopad na organismus. Před UV zářením se můžeme chránit krémy na opalování, brýlemi s UV ochranou, oblečením z tmavé a silnější látky. Umělé UV-A a UV-B záření se využívá při opalování kůže pro kosmetické účely nebo léčbě kožních poruch jako je například lupénka. UV-C se využívá v lékařství a potravinářství jako germicidní lampy k zabíjení bakterií [Omer; 2021].

Viditelné světlo je elektromagnetické záření v rozmezí vlnových délek 400-750 nm. Tato část spektra má tu vlastnost, že při dopadu na fotoreceptory lidského oka dokáže vyvolat zrakový vjem. Viditelné světlo se skládá z červené, modré a zelené barvy, které dokáže naše oko rozlišit. Fotony z viditelného světla jsou absorbovány fotoreceptivními chromofory. Světlo může proniknout do celé tloušťky kůže a vyvolat pigmentaci. Zdroje viditelného světla je sluneční záření, laser a světelné diody, zábleskové lampy. Viditelné světlo se používá v lékařství například pro zobrazení očního pozadí nebo při mikroskopii převážně v histologii a mikrobiologii [Austin, Geisler, et al.; 2021].

Infračervené záření (IR) je zařazeno mezi mikrovlnami a viditelným světlem. IR můžeme rozdělit do několika pásem: blízké IR s vlnovou délkou 760-1400 nm, střední IR s vlnovou délkou 1400-3000 nm a vzdálené IR s vlnovou délkou nad 3000 nm. Vlny jsou krátké, nejsou horké a nedetekovatelné, což je činí škodlivými pro citlivé tkáně jako jsou oči a kůže. Teplo IR je absorbováno kůží a očima. Mezi zdroje IR řadíme pece, tepelné lampy a infračervené lasery. IR není okem viditelné, proto je potřeba chránit oči nošením brýlí s IR filtrem. Dlouhodobé vystavení očí IR může dojít k trvalému poškození rohovky a sítnice. IR se využívá v lékařství. Účinky tepla, které může povzbudit krevní oběh a snížit stres ve svalech, léčba autoimunitních onemocnění a hojení ran. Účinky světla jsou například zlepšení růstu vlasů, úleva od bolesti, zlepšení vzhledu kůže [Omer; 2021, Tsai, Hamblin; 2017].

Mikrovlnné záření má vlnovou délku od 1 milimetru do 1 metru. Mikrovlnné záření se využívá v různých oblastech od komunikace přes vysílání až po ohřev nebo rozmrazování potravin v kuchyni. Bezdrátové telefony a sítě produkují mikrovlny, které se používají pro přenos televizních a rozhlasových vln. Mikrovlnné záření je na základě biologických účinků rozděleno na tepelné a netepelné. Pokud tělo vystavíme vysoké teplotě mikrovlnného záření dojde k poškození organismu a ke zdravotním problémům jedince. Nejvíce citlivý na mikrovlnné záření je centrální nervový systém, kde může docházet k poruchám spánku a ke zhoršení paměti. Také může dojít k poruchám reprodukčního systému. Vyšší frekvence záření mohou být použity pro léčbu rakoviny kůže, děložních myomů, metastáz v játrech [Omer; 2021].

Radiofrekvenční záření (RF) napájí všechny bezdrátové kanály, komunikační linky a síťové systémy. Prostřednictvím mobilních telefonů a dalších zařízení přenášejí text, soubory, obrázky a videa. RF může mít vlnovou délku od 1 milimetrů po několik kilometrů. RF má krátkodobou povahu s poměrně vysokou intenzitou při vysílání z mobilních telefonů. Při vysílání RF ze základových stanic má záření dlouhé trvání s nízkou intenzitou. Záření způsobuje nežádoucí účinky na zdraví prostřednictvím tepelného a netepelného účinku. K tepelným účinkům dochází v důsledku držení mobilního telefonu v blízkosti těla a k netepelným účinkům dochází ze základových stanic. RF může být absorbováno na molekulární úrovni, což může způsobit změnu dielektrických vlastností molekul. Tepelná odezva může změnit biochemické a fyziologické dráhy v živých organismech [Singh, Nath, et al.; 2018, Lin; 2022].

Krátké vlny (SW) jsou součástí elektromagnetického spektra a patří do vysokofrekvenčního pásma. Rozsah SW je od 3 mega hertzů do 30 mega hertzů. Vysokofrekvenční pásmo se využívá ve vojenských radarech, rádiových přenosech a průmyslových zařízeních. SW může poškodit biologické tkáně tepelnými nebo netepelnými mechanismy. SW se také využívá v lékařství k léčbě rakoviny, k hojení ran a k léčbě pooperačních bolestí. Má také špatný vliv na organismus. Může dojít k poškození centrálního nervového systému, kardiovaskulárního systému, reprodukčního systému a endokrinního systému [Yu, Peng; 2017].

Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (LASER), což v překladu znamená zesilování světla stimulovanou emisí záření. Lasery emitují různé druhy elektromagnetických, optických, helio-neonových záření. Laser může obsahovat řadu vlnových délek podle toho o jaký laser se jedná. Může se jednat o laser s IR, UV, viditelným nebo rentgenovým zářením. Vlastnosti jsou koherentní, směrové a monochromatické. Tyto vlastnosti umožňují provádět ostré řezy a popáleniny, které se provádí v lékařství. Lasery řadíme do 4 tříd podle rizik. Do 1. třídy řadíme lasery a laserová zařízení, která za normálních pracovních podmínek nepředstavují žádné nebezpečí a nejsou schopny způsobit poškození. Do 4. třídy řadíme lasery a laserová zařízení, která představují nebezpečí z přímých nebo zrcadlových odrazů, ale mohou způsobit velké poškození kůže nebo požár. Laser se používá v oční chirurgii pro korekci vidění,

operaci šedého zákalu, diabetické retinopatie. Dále se laser využívá v kosmetice pro vyhlazení vrásek a ve stomatologii [Omer; 2021].

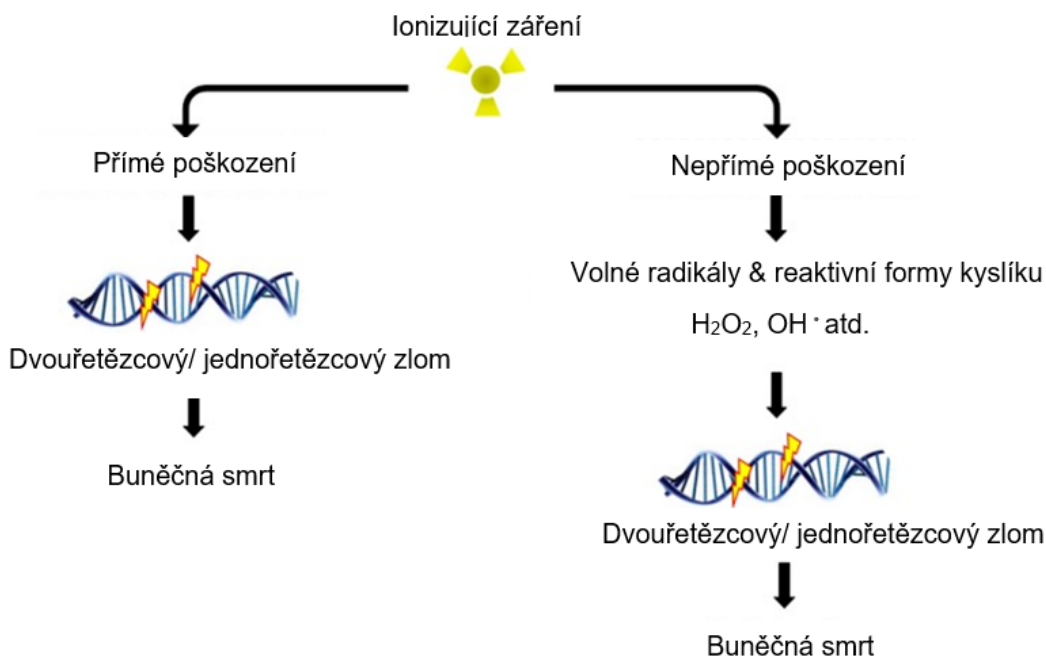
2 Vliv záření na lidský organismus

Záření způsobuje nedostatek bílých krvinek, aktivuje signální transdukční dráhy, zvyšuje produkci cytokinů, chemokinů a náchylnost k bakteriálním infekcím. Změny pozorovatelné po ozáření se objevují na různých úrovních od poškození jádra, tkání, orgánů až po celé systémy. Osud buněk po ozáření nebo po kombinaci s jiným traumatem závisí na počtu a závažnosti poškození. Tohle poškození určuje, do jaké míry jsou aktivovány signální transdukční dráhy, které jsou odpovědné za spuštění buněčné smrti [Kiang, Olabisi; 2019].

2.1 Vliv ionizujícího záření na DNA

Závažnost chromozomálního poškození je úměrná dávce záření, která byla absorbována. Ionizační záření s nízkým a vysokým lineárním přenosem energie (LET) způsobuje různé poškození DNA. Ionizující záření s vysokým LET způsobuje přímé poškození DNA, které je složitější a obtížněji opravitelné než poškození zářením s nízkým LET, které způsobuje poškození DNA nepřímo, tvorbou volných radikálů. Vystavení ionizujícímu záření způsobuje poškození makromolekul a zvyšuje tvorbu reaktivních forem kyslíku a dusíku závislou na mitochondriích, s následnou zástavou kontrolního bodu buněčného cyklu [Kiang, Olabisi; 2019].

Záření vede k poškození nukleových bazí, ke vzniku jednořetězcových a dvouřetězcových zlomů DNA. Dvouřetězcové zlomy jsou považovány za nejzávažnější léze DNA, protože mohou vést ke štěpení chromatinu a buňka nemusí být úspěšně opravena. Existují dvě opravné dráhy dvouřetězcových zlomů, a to homologní rekombinace a nehomologní spojování konců. Ke zlomu a mutaci DNA řetězce může dojít už během několika hodin po ozáření. Výskyt dvouřetězcových zlomů se bude zvyšovat s rostoucí dávkou záření a povede k vyššímu riziku buněčné smrti [Kiang, Olabisi; 2019, Dörr, Meineke; 2017]. Na obrázku 3 vidíme přímé a nepřímé poškození DNA.



Obrázek 3 Přímé a nepřímé poškození DNA ionizujícím zářením. Převzato z [Hur, Yoon; 2017].

2.2 Vliv UV záření na imunitní buňky

Buňky kůže a krevního oběhu jsou v neustálé komunikaci. Po vystavení člověka slunečnímu záření nebo fototerapii může dojít ke změnám v počtu, fenotypu a funkci cirkulujících krvinek v krvi. Změny vyvolané účinkem UV záření jsou popsány u fagocytárních a mononukleárních buněk v periferní krvi. UV záření může ovlivnit funkci T a B lymfocytů a žírných buněk. Vystavení kůže UV záření je imunosupresivní a používá se k léčbě zánětlivých kožních onemocnění [Hart, Norval; 2021, Kripke, Morison; 1985].

Hlavními buněčnými typy leukocytů jsou monocyty a neutrofilů, které jsou základními složkami vrozeného imunitního systému. Ve výzkumu bylo prokázáno, že pravidelným ozařováním zdravých jedinců po dobu čtyř týdnů, došlo ke snížení fagocytární i chemotaktické aktivity neutrofilů se snížením adheze, důležité pro vazbu neutrofilů na endoteliální buňky. Po celotělové expozici jedné minimální vnímatelné erytérové dávce UV-B se adhezní a fagocytární schopnosti buněk snížily o 50 %. Zeslabení schopností bylo vysvětleno snížením exprese několika komplementových receptorů

a imunoglobulinu G, Fc receptorů, včetně CD16, které jsou potřebné pro adhezi a fagocytózu [Hart, Norval; 2021].

Když bylo podáno zdravému jedinci sedm suberytémových celotělových UV-B expozic během 14 dnů, došlo k velkému zvýšení exprese CD16 na monocyttech. Po terapii pacientů s roztroušenou sklerózou, třikrát týdně po dobu osmi týdnů, nedošlo k žádné změně v celkovém počtu monocytů. Během fototerapie byla nižší frekvence fyziologických monocytů a vyšší frekvence intermediárních monocytů. Zvýšená produkce interleukinu 10 je spojena s imunosupresivními účinky expozice UV záření a podporuje protizánětlivé vlastnosti [Hart, Norval; 2021].

2.3 Vliv ionizujícího záření na lidský reprodukční systém

Záření může mít také velký vliv na reprodukční systém. Celková dávka, počet dávek a doba trvání jsou důležitými faktory radiobiologického účinku na postižené tkáně. Ozáření centrálního nervového systému (CNS) může ovlivnit nástup puberty, vyústit v hyperprolaktinémii nebo způsobit deficit gonadotropinu [Stuart, Shalet; 1993].

Přímé působení ionizujícího záření na varle ovlivní v nižších dávkách zárodečný epitel, kde dochází k dělení a dozrávání pohlavních buněk. Dávky ionizujícího záření vyšší než 0,35 Gy způsobují aspermii, která může být buď reverzibilní nebo trvalá. Při dávkách ionizujícího záření větších než 15 Gy může dojít k poškození funkce Leydigových buněk. V Leydigových buňkách dochází k produkci hormonů převážně testosteronu. Doba potřebná k zotavení se zvyšuje s většími dávkami záření. Kromě dávky ionizujícího záření závisí poškození varlete na věku v době ozáření a na pubertálním stavu muže [Stuart, Shalet; 1993, Santini, Cordone, et al.; 2018].

Účinky ionizujícího záření na vaječníky u žen se mění s věkem a dávkou záření, což může způsobit ovariální dysfunkci. Dávka ionizujícího záření 4 Gy může způsobit 30 % výskytu sterility u mladých žen, ale 100 % sterilitu u žen starších čtyřicet let. Ozáření pánve může mít také vliv na růst dělohy u předpubertální dívky a selhání rozpínání dělohy během těhotenství s následnými potraty a předčasným porodem dítěte [Stuart, Shalet; 1993].

2.4 Vliv UV záření na kůži

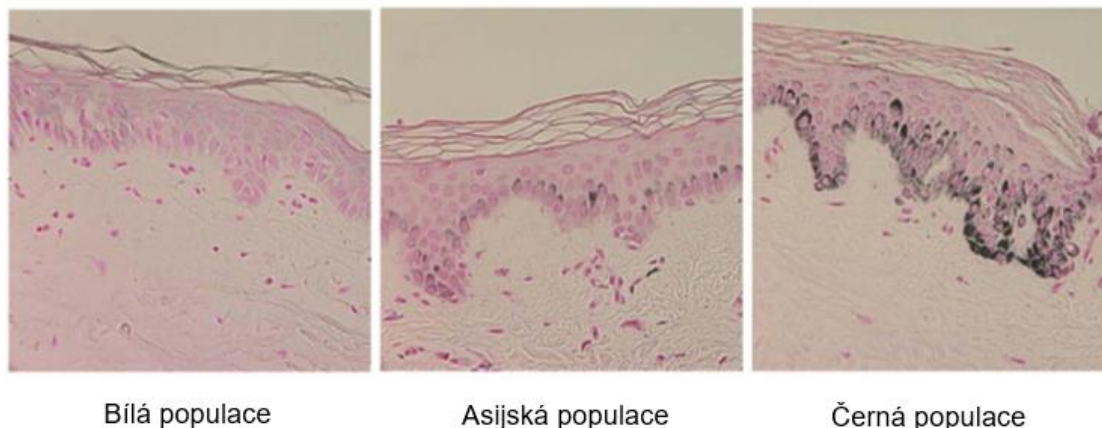
UV záření má také různé účinky na kůži. Nadměrné vystavení UV záření může způsobit zdravotní rizika jako jsou například atrofie, pigmentové změny, vrásky a malignity. Naopak má ale také pozitivní vliv na lidské zdraví tím, že zprostředkovává přirozenou syntézu vitamínu D a endorfinu v pokožce. UV záření je epidemiologicky a molekulárně spojeno se třemi typy rakoviny kůže, bazaliomem, spinocelulárním karcinomem a maligním melanomem [Nguyen, Fisher; 2018, Orazio, Jarrett, et al.; 2013].

Jedním z nejčastějších akutních účinků UV záření na kůži je vyvolání zánětu. UV záření aktivuje kaskádu cytokinů, vazoaktivních a neuroaktivních mediátorů v kůži, které společně vedou k zánětlivé reakci a způsobují úpal. Pokud dávka UV překročí prahovou hodnotu reakce na poškození, keratinocyty aktivují apoptotické dráhy a zemřou. Tím, že UV záření způsobuje poškození buněk, aktivuje v keratinocytech apoptotické dráhy. Signály poškození, jako je aktivace proteinu p53, zásadně mění fyziologii keratinocytů, zprostředkovává zastavení buněčného cyklu, aktivuje opravu DNA a indukuje apoptózu. Několik hodin po vlivu UV záření na keratinocyty se poškození zmírní a buňky silně proliferují. Zvýšená proliferace keratinocytů po vystavení UV záření vede k akumulaci epidermálních keratinocytů, což zvyšuje tloušťku epidermis [Orazio, Jarrett, et al.; 2013].

S hyperkeratózou je spojena adaptivní melanizace kůže, známá jako opalování. UV reguluje produkci a epidermální akumulaci melaninu v kůži. Tato fyziologická reakce chrání kůži před poškozením UV zářením a defekty v této dráze jsou spojeny s náchylností k rakovině kůže [Orazio, Jarrett, et al.; 2013].

Ztmavnutí kůže je dvoufázové. Nejprve dochází k počátečnímu zčervenání kůže, následované zpožděným tmavnutím kůže. Počáteční ztmavnutí kůže nastává v důsledku redistribuce a nebo v důsledků molekulárních změn v epidermálních pigmentech. Zpožděné ztmavnutí kůže zprostředkované aktuální regulací syntézy melaninu a přenosem do keratinocytů. Adaptivní melanizace je fyziologická odezva zahrnující více typů kožních buněk interagujících různými způsoby [Orazio, Jarrett, et al. 2013]. Na obrázku 4 můžeme vidět histologický preparát detekce obsahu melaninu pomocí Fontana-Massonova barvení. Obsah melaninu v bazálních vrstvách epidermis je

podstatně vyšší u černé populace ve srovnání s asijskou nebo bílou populací [Brenner, Hearing; 2008].



Obrázek 4 Obsah melaninu v kůži různého etnika. Převzato z [Brenner, Hearing; 2008].

2.5 Vliv ionizujícího záření na plíce

Plíce jsou jedním z několika středně citlivých orgánů na ionizující záření. Radiačně indukované poškození plic (RILI), akutní radiační pneumonitida a chronická radiačně indukovaná plicní fibróza, se nejčastěji vyskytují při radioterapii rakoviny plic a jícnu. K nejčastějším klinickým příznakům RILI patří suchý kašel, dušnost, bolest na hrudi, horečka. Může dojít také k těžkému respiračnímu selhání a až ke smrti [Huang, Zhang, et al.; 2017, Arroyo-Hernández, Maldonado, et al.; 2021].

Existuje mnoho buněčných a molekulárních změn, ke kterým dochází po vystavení plicní tkáně ionizujícímu záření. Když dojde k ozáření plic, dochází k produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku, které způsobují oxidační poškození DNA, tuků a bílkovin. Poškození nebo apoptóza alveolárních epiteliálních a vaskulárních endoteliálních buněk pak způsobuje řadu zánětlivých reakcí a chemotaxi monocytů, lymfocytů a granulocytů. Tyto leukocyty se následně shromažďují v místě poškozené tkáně. Výsledkem je produkce velkého množství zánětlivých cytokinů, chemokinů a růstových faktorů. Když dojde k chronickému poškození těchto buněk tak to může vést k fibróze [Huang, Zhang, et al.; 2017].

Při poranění alveolárních epiteliálních a vaskulárních endoteliálních buněk dochází k poškození spojení mezi buňkami, což je doprovázeno poruchou

regulace myofibroblastů. Dochází k nadměrnému ukládání extracelulární matrice, což má za následek radiačně indukovanou plicní fibrózu. Jakmile dojde k poškození bariéry plicní tkáně, v alveolární dutině se nahromadí velké množství krevního exsudátu a zánětlivých buněk, které se pak shlukují. Dochází k aktivaci myofibroblastů, které produkují angiotenzin a peroxid vodíku, což následně vyvolá apoptózu alveolárních epiteliálních buněk. Poškození alveolárních epiteliálních a vaskulárních endoteliálních buněk vede k sekreci velkého počtu prozánětlivých a profibrotických cytokinů [Huang, Zhang, et al.; 2017].

3 Akutní radiační syndrom

Akutní radiační syndrom (ARS) nastává po celotělovém nebo významném částečném ozáření větším než 1 Gy během krátkého časového období. Dochází k velkému rozpadu buněk ve tkáních. K radiačnímu poškození může dojít z vnějšího záření nebo vnitřní kontaminací např. požitím, inhalací nebo vstřebáním přes kůži, kdy dojde k začlenění radioaktivní látky do buněk a tkání. Závažnost příznaků a časový průběh jsou závislé na celkové ploše ozářeného těla, absorbované dávce a typu záření [López, Martín; 2011, Garaua, et al.; 2011].

První popis ARS pochází od knížete De–Coursey po výbuchu atomové bomby v Japonsku během druhé světové války. Další data pochází z jaderné havárie v Černobylu [Garaua, et al.; 2011].

ARS můžeme rozdělit podle poškození orgánů na hematopoetický, gastrointestinální, neurovaskulární a kožní syndrom, ale může dojít i k poškození mnoha dalších tkání a orgánů. ARS má tři základní fáze: prodromální, letální a manifestní po které následuje buď rekonvalescence, nebo smrt [Garaua, et al.; 2011].

3.1 Rozdělení ARS podle poškození orgánů

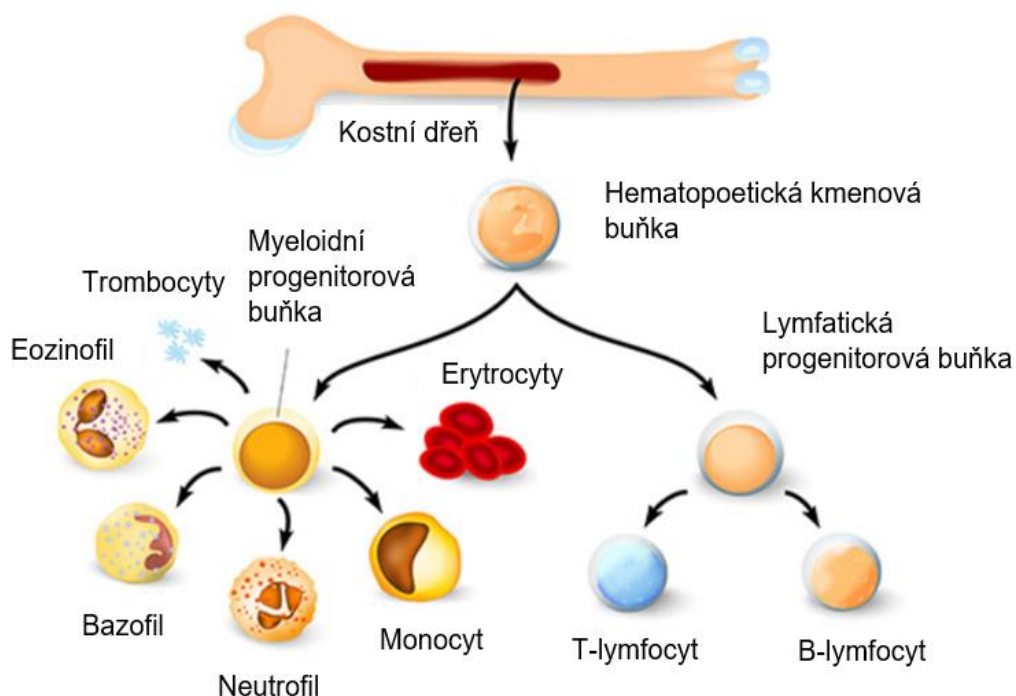
ARS může rozdělit podle poškození orgánů na hematopoetický, gastrointestinální, neurovaskulární a kožní syndrom [López, Martín; 2011]. V tabulce 1 vidíme rozdělení ARS podle poškození orgánů.

Tabulka 1 Rozdělení ARS.

Syndrom	Dávka záření	Symptomy
Hematopoetický	>1 Gy	Krvácení, únava a slabost, anémie, infekce
Gastrointestinální	6-15 Gy	Vodnaté průjmy, dehydratace, ztráta iontů
Neurovaskulární	>20 Gy	Bolest hlavy, neurologické problémy, ztráta vědomí

3.1.1 Hematopoetický syndrom

Hematopoéza je proces tvorby krevních buněk, který probíhá v kostní dřeni a v menší míře v dalších hematopoetických orgánech. V kostní dřeni se tvoří hematopoetické kmenové buňky, které mají schopnost sebeobnovy a diferenciaci na různé druhy krevních buněk. Tyto kmenové buňky se diferencují na myeloidní progenitorovou buňku a lymfatickou progenitorovou buňku. Z myeloidní progenitorové buňky vznikají erytrocyty, monocyty, eozinofily, bazofily, neutrofilie a trombocyty. Z lymfoidní progenitorové buňky vznikají T lymfocyty a B lymfocyty [Comazzetto, Shen, Morrison; 2021]. Obrázek 5 znázorňuje mechanismus vzniku těchto buněk.



Obrázek 5 Buňky hematopoetického systému. Převzato z [Biodefense, Bolder Bio Technology].

Hematopoetický syndrom neboli dřeňový syndrom nastává po celotělovém ozáření při dávce vyšší než 1 Gy. Kmenové a progenitorové buňky kostní dřeně, které jsou nejrychleji se dělícími buňkami, jsou vysoce citlivé na účinky ionizujícího záření. Když dochází k ozařování těchto buněk, dochází k jejich smrti [Biodefense, Bolder Bio Technology; 2017, López, Martín; 2011, Garaua, et al.; 2011].

U pacientů vystavených vysokým dávkám záření se obvykle po 2–3 týdnech rozvine těžká leukopenie, neutropenie, anémie a trombocytopenie. Velké množství pacientů umírá v důsledku neschopnosti jejich těla bojovat s infekcemi nebo kontrolovat krvácivé stavy. Nástup příznaků se objeví v závislosti na ztrátě fyziologických buněk v krevním oběhu a na snížené produkci zralých buněk v kostní dřeni. Pravděpodobnost zotavení a závažnost syndromů bude záležet na absorbované dávce, dávkovému příkonu a celkovému množství ozáření kostní dřeně. Pokud nedojde k regeneraci buněk, tak bez léčby nastane smrt [Biodefense, Bolder Bio Technology; 2017, Garaua, et al.; 2011, Waselenko et al.; 2004].

3.1.2 Gastrointestinální syndrom

Epiteliální buňky střeva jsou vysoce citlivé na ionizující záření. Gastrointestinální syndrom se vyskytuje při dávkách 6 – 15 Gy. Záření vyvolá ztrátu střevních krypt a narušení slizniční bariéry. Klinické symptomy jsou způsobeny nedostatkem buněk na povrchu klků, protože jsou poškozeny zářením. Dochází k obnažení střevní sliznice a k rozpadu střevní bariéry, která usnadňuje vstup bakterií do krevního řečiště. Typickými symptomy jsou vodnaté průjmy, dehydratace, ztráta iontů. Může také dojít ke krvácení a perforaci střeva. Smrt pacienta může být způsobena krvácením, sepsí a multiorgánovým selháním [López, Martín; 2011, Garaua, et al.; 2011, Waselenko et al.; 2004].

3.1.3 Neurovaskulární syndrom

Neurovaskulární syndrom se skládá z toxemického (cévního) a cerebrálního syndromu. Přesná patologie syndromu je nejasná. Neurovaskulární syndrom se vyskytuje při dávkách vyšších než 20 Gy. S největší pravděpodobností záření působí na endotelové buňky a cévy. Následně dochází k otokům a ke zvýšení intravaskulárního tlaku. Mezi neurologické příznaky patří bolest hlavy, neurologické problémy, somnolence, ztráta vědomí a mezi toxemické příznaky patří poruchy krevního oběhu v mozku a otok mozku. U tohoto syndromu dochází k rychlé smrti [López, Martín; 2011, Garaua, et al.; 2011, Waselenko et al.; 2004].

3.1.4 Kožní syndrom

Kožní syndrom je charakterizován ztrátou epidermis a někdy i dermis. Poranění může pokrývat malé oblasti, ale zasahuje hluboko do měkké tkáně, spodních svalů a kostí. Toto poranění může být doprovázeno hlubokým lokálním otokem [López, Martín; 2011, Waselenko et al.; 2004].

U pacientů se může z počátku během několika hodin po ozáření vyvinout primární nebo přechodný erytém na kůži, což souvisí se změnou vaskulární permeability. Závažnější klinické projevy jsou pozorovány v následujících dnech nebo týdnech. Při nižší absorbované dávce záření dojde k výskytu přechodným a dočasným poraněním kůže. Při vyšší absorbované dávce záření dochází k nekróze tkáně. Vývoj kožního radiačního poranění s absorbovanými dávkami

vyšší než 25 Gy byl dokumentován u několika radiačních nehod a dochází k následnému progresu: přechodný erytém, pozdní erytém s následným suchým a vlhkým olupováním kůže, zánětlivé léze a tkáňová nekróza. Tento progres se objevuje v různém období od jednoho do pěti týdnů v závislosti na absorbované dávce záření [Iddins, DiCarlo, et al.; 2022].

3.2 Fáze akutního radiačního syndromu

Průběh ARS lze rozdělit do 4 hlavních fází – fáze prodromální, latentní, manifestní a uzdravení nebo smrt. V závislosti na absorbované dávce se příznaky objevují během několika hodin až týdnů po ozáření [Waselenko et al.; 2004].

3.2.1 Prodromální fáze

Charakteristickými znaky prodromální fáze jsou nevolnost a zvracení. Doba, než se objeví první příznaky se pohybuje od několika minut až po řadu dní. Rychlejší nástup příznaků naznačuje vyšší vstřebenou dávku záření. Mohou se objevit i další nespecifické příznaky jako je horečka, bolest hlavy, zánět průdušních žláz, křeče v břiše, erytém na kůži. Příznaky obvykle netrvají déle než 48 hodin [Donnelly, et al.; 2010 Waselenko et al.; 2004].

3.2.2 Letální fáze

Po prodromální fázi může následovat období, kdy je pacient stabilní a bez příznaků. Tato fáze může trvat několik hodin až týdnů v závislosti na absorbované dávce záření. Dochází k produkci kmenových buněk jejichž funkcí je nahradit opotřebované buňky. Tato funkce nahrazení buněk byla vyčerpaná z důvodu poškození kostní dřeně zářením. Nežádoucí účinky na zdraví spojené s úbytkem buněk se postupně objevují a ARS přechází do další fáze [Donnelly, et al; 2010, Waselenko et al.; 2004].

3.2.3 Manifestní fáze

V této fázi se projevují specifické příznaky každého syndromu v závislosti na dávce záření. Do specifických příznaků můžeme zahrnout například průjem, poškození kůže, krvácení, infekce, nevolnost, zvracení, malátnost a poruchy

krvetvorby. Závažnost onemocnění je ovlivněna množstvím absorbovaného záření a celkovou plochou ozářeného těla. Fáze manifestního onemocnění může trvat několik dnů až měsíců [Donnelly, et al; 2010, Garau, et al; 2011].

3.2.4 Uzdravení nebo smrt

Procesy obnovy buněk a tkání jsou velice pomalé mohou trvat několik týdnů až let. Kvalitní podpůrná léčba může prodloužit život pacienta, který byl ozářen. Mezi podpůrnou léčbu zahrnujeme krevní transfuze, cytokinovou terapii, transplantaci kostní dřeně, podání antibiotik a léků proti bolesti. Velmi vysoká dávka záření může způsobit smrt pacienta během několika dnů [Donnelly, et al.; 2010, Waselenko et al.; 2004].

4 Radiačně indukovaný syndrom multiorgánové disfunkce

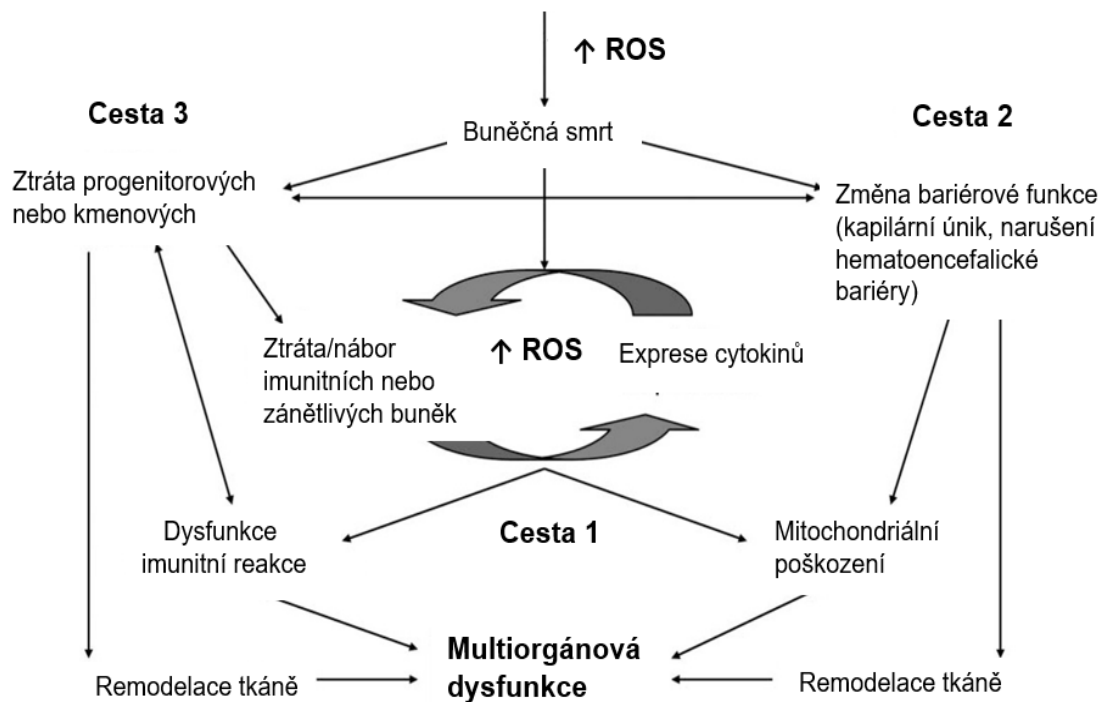
Tvrzení, že selhání jednoho kritického orgánu vysvětluje patofyziologii akutního radiačního syndromu, je dnes už zastaralé. U lidí, kteří byli zapojeni do různých radiačních nehod bylo v klinických studiích prokázáno, že součástí klasických syndromů mohou být poškozené i celé orgánové systémy. Nejčastěji je poškozen kardiovaskulární, respirační, jaterní a urogenitální systém. Tato pozorování vedou k radiačně indukovanému multiorgánovému postižení (RI-MOV) a multiorgánovému selhání (RI-MOF).

RI-MOF je systémová zánětlivá odpověď organismu, jejímž důsledkem je velká ztráta proliferujících buněk v tkáních. Poslední uváděné příklady velkoplošného ozáření vysokými dávkami v Tokai-muře (Japonsko, 1999) a Nesviži (Bělorusko, 1991) ukázaly, že po vhodné a rozsáhlé léčbě je možné překonat akutní fázi hematopoetického a gastrointestinálního syndromu, ale postupně se objevují další nové klinické nálezy, kde dochází k dalšímu poškození buněk a orgánů [Garaua, et al.; 2011].

Radiační odpověď CNS je tvořena lokální produkcí prozánětlivých cytokinů, které způsobují stimulaci zánětlivé kaskády a interakci s jinými zánětlivými mediátory. Záření může způsobit nefunkčnost endotelu, kde může dojít ke zvýšené propustnosti, apoptóze endoteliálních buněk, poruchám koagulace, expresi adhezních molekul. Dále může dojít k uvolnění proteáz a reaktivních forem kyslíku, které mohou přispět k poranění tkáně. Tyto změny

funkce endoteliálních buněk mohou hrát roli při zprostředkování orgánové dysfunkce po akutní radiční expozici [Garaua, et al.; 2011].

Předpokládaná hypotéza je, že rozvoj a iniciace RI-MODS a RI-MOF zahrnuje vzájemně tři propojené cesty, které pochází z moderních a radiobiologických principů. První cesta zahrnuje rozvoj akutního a chronického zánětu, reakci cytokinů na pozměněnou imunitní odpověď a produkci reaktivních forem kyslíku v mitochondriích. Druhá cesta spočívá ve změně bariérové funkce zejména na vaskulární úrovni, včetně hematoencefalické bariéry. Třetí dráha spočívá v nedostatku kmenových buněk, který může nastat v důsledku ztráty kmenových / progenitorových buněk [Williams, McBride; 2011]. Na obrázku 6 vidíme přehled mechanismů vedoucích k radičně indukovanému RI-MODS a RI-MOF po celkovém ozáření těla.



Obrázek 6 Mechanismy vedoucí k RI-MODS a RI-MOF. RI-MODS – syndrom multiorgánové dysfunkce, RI-MOF – selhání více orgánů, ROS – reaktivní forma kyslíku. Převzato z [Williams, McBride; 2011].

Pro správné určení léčby, je třeba pochopit mechanismy, které předcházejí vzniku a rozvoji RI-MODS a RI-MOF. Léčebná strategie, která se v dnešní době využívá, je zaměřená pouze na známé dlouhodobé komplikace jednotlivých tkáňových struktur. Je třeba vyvíjet a podávat radioprotektory, radiomitigátory a radioterapeutika. Radioprotektory jsou látky, které se podávají

před nebo v době ozáření, radiomitigátory se podávají při nebo těsně po ozáření a radioterapeutika se aplikují po prvních příznacích podle konkrétního radiačního poškození [Williams, McBride; 2011].

5 Akutní radiační syndrom a mikrobiom

Mikrobiom je soubor všech organismů osidlujících určité prostředí. Do mikrobiomu můžeme zařadit bakterie, viry, archea a houby. Bakteriální mikrobiom se nachází ve střevě, na kůži, v dutině ústní a ve vagině. Komenzální bakterie pomáhají udržovat zdravý imunitní stav v celém těle [Sami, Elimairi, et al.; 2020]. Lidský mikrobiom obsahuje prospěšné i škodlivé mikroorganismy. Změna rovnováhy lidského mikrobiomu neboli dysbióza je ovlivněna různými faktory. Tyto faktory mohou být vnitřní, kam řadíme věk, pohlaví, psychický stres a genetiku, a nebo vnější, kam patří kouření, alkohol, antibiotika, operace, radiační a chemoradiační terapie [Zagury-Orly, Khaouam, et al.; 2021].

Předpokládá se, že narušení mikrobiomu vyvolané radiačním zářením je výsledkem dvou hlavních mechanismů zahrnujících vznik zánětu. Radiační záření vede k oxidaci tkáni a vzniku zánětu což mění mikroprostředí a podporuje dysbiózu. Dysbióza mikrobiomu narušuje imunitní systém, což vede ke zvýšené regulaci zánětlivých molekul a ke snížené regulaci protizánětlivých molekul. Radiační záření může způsobit také toxické poškození epitelu, které je důsledkem poškození buněčné DNA a RNA, což vede k buněčné smrti apoptózou. Dále dochází ke vzniku vředu a expozici tkáně, která nemá být v kontaktu s bakteriemi a zvyšuje se zánětlivá reakce [Zagury-Orly, Khaouam, et al.; 2021].

5.1 Účinky záření na mikrobiom střev

Střevní mikroflóra lidského zažívacího traktu je důležitá pro metabolické a trávicí funkce, vývoj a podporu imunitního systému spojeného se střevem. Dále je důležitá pro prevenci kolonizace střev patogenními mikrobiálními druhy a podporu integrity epitelu, aby se zabránilo bariérové translokaci mikrobů. Zažívací trakt obsahuje více než 800 různých bakteriálních druhů a jejich počet a zastoupení se mění s věkem, stravou a geografickou polohou. Převládající kmeny ve zdravém střevě jsou *Firmicutes* a *Bacteroidetes*, které typicky

představují až 80 % nebo více střevní mikroflóry. S menším podílem jsou zastoupeny kmeny *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* a *Fusobacteria* [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021].

Převážná část studií účinku záření na gastrointestinální mikrobiom byla provedena v souvislosti s radioterapií rakoviny. Terapeutická abdominopelvicke neboli celobřišní radiační expozice často vede ke střevní dysfunkci a dysbióze. Akutní radiační záněty tenkého střeva jsou pozorovány u minimálně 50 % pacientů s celobřišním ozařováním. Radiační zánět tenkého střeva je spojen s vysokou nemocností a úmrtností [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021].

Radiační zánět tenkého střeva má pět fází. V počáteční fázi se tvoří reaktivní formy kyslíku, které vedou k poškození DNA. V druhé fázi vzniká primární poškození střeva se zánětem a apoptózou. Ve třetí fázi dochází k vytvoření většího zánětu. Ve čtvrté fázi dochází k tvorbě vředů, s diskontinuitou epiteliální bariéry, která podporuje bakteriální přemístění. Po skončení radioterapie přichází fáze hojení s buněčnou proliferací [Jian, Zhang, et al.; 2021].

Ve studii Jian, et al (2021) zjistili, že vysoká dávka radioterapie vede ke zmenšení střevních klků, poškození střevního epitelu, zvýšené apoptóze a vzniku zánětu. Toto poškození způsobuje nižší výskyt bakterií ve střevě. Radioterapie může vést také k poškození střevní epiteliální bariéry, což vede ke zvýšené střevní propustnosti, dochází tak k průjmům a narušení zpracování vody a elektrolytů. To může v konečném důsledku vést k hypovolemickému šoku a tím k ohrožení života [Jian, Zhang, et al.; 2021].

5.1.1 Změny střevní mikroflóry v klinických studiích

Většina klinických studií uvádí, že ke změnám ve fekálním mikrobiomu dochází v důsledku léčby rakoviny. U dětí léčených chemoterapií došlo k výraznému poklesu počtu anaerobních bakterií, kam můžeme řadit *Bacteroides*, *Clostridium cluster*, *Faecalibacterium prausnitzii* a *Bifidobacterium*. Výrazně se navýšil počet bakterií rodu *Enterococcus spp.* Autoři studie dospěli k závěru, že narušená rovnováha ve střevním mikrobiomu zvyšuje riziko vzniku grampozitivní aerobní bakteriémie. Grampozitivní bakterie jsou často izolovány z hemokultur u pacientů s bakteriemií a jsou citlivé na získání rezistence na antibakteriální látky [Toucheffeu, Montassier, et al.; 2014].

V další studii bylo provedeno 454 pyrosekvenací ve vzorcích stolice od dospělých pacientů podstupujících chemoterapii pro alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Nová technologie sekvenování DNA umožnila detekci taxonů, aby bylo možné lépe porozumět změnám ve střevním mikrobiomu po chemoterapii. Po cyklu chemoterapie došlo ke snížení různorodosti bakteriálních komunit. Došlo k velkému nárůstu bakterií rodu *Bacteroides* a *Escherichia* a velkému poklesu rodu bakterií *Blautia*, *Faecalibacterium* a *Roseburua* [Touchefeu, Montassier, et al.; 2014].

Klinické studie naznačují, že pacienti podstupující chemoterapii nebo radioterapii mají velmi výrazné změny ve střevním mikrobiomu [Touchefeu, Montassier, et al.; 2014].

5.2 Účinky záření na mikrobiom dutiny ústní

Změny v rovnováze mikroflóry v dutině ústní mohou vést ke vzniku infekcí, například ke kandidóze. Dutina ústní má jemnou rovnováhu mikroflóry, která může být ovlivněna nejen zářením, ale také např. změnami ve složení a objemu slin. Ústní mikroflóra se i u zdravých lidí liší v závislosti na hydrataci, ústní hygieně, kouření, složení potravy a věku [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021].

Radiační a chemoradiační terapie hrají zásadní roli v léčbě rakoviny hlavy a krku. Obě tyto terapie způsobují vedlejší účinky v dutině ústní jako je sucho v ústech, paranazálních dutinách a hltanu, což má škodlivé důsledky na kvalitu života pacienta [Zagury-Orly, Khaouam, et al.; 2021]. Snížená produkce slin a sucho v ústech vede k řadě problémům, od potíží se žvýkáním a mluvením až po kazivost zubů, orální zánětlivé postižení sliznic a odumření kostí. Kromě rizika snížené produkce slin a poškození dutiny ústní způsobené rychlou expozicí záření během radiační nehody se může radioaktivní záření dostat do životního prostředí a do lidského těla, což může vést ke zvýšenému riziku rakoviny štítné žlázy [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021].

5.3 Účinky záření na kožní mikrobiom

Kůže je největší orgán, který obsahuje vlasové folikuly a potní kanálky. Celkový počet mikroorganismů přítomných na kůži je za normálních podmínek konstantní. Komenzální vztah mezi kožní tkání a mikroorganismy hraje důležitou

roli v bariérové ochraně před patogenními mikroorganismy, při homeostáze a adaptivních imunitních reakcích. Složení mikrobiomu kůže může být ovlivněno několika faktory, jako je například životní styl a životní prostředí [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021].

Poranění kůže vyvolané ionizujícím zářením zahrnuje poškození hluboké tkáně. Obvykle se toto poškození vyskytuje u jaderných havárií nebo u radiační terapie. Podle statistik téměř 50 % pacientů s rakovinou podstupuje radioterapii a u 95 % těchto pacientů se vyvinou různé stupně poškození kůže ovlivněné věkem, fyzickým stavem, typem kůže a umístěním nádoru. Poranění kůže vyvolané ionizujícím zářením je nevratný a progresivní stav, který vážně zhoršuje kvalitu života pacienta a může vést k ukončení radioterapie [Huang, An, et al.; 2022].

Poranění kůže vyvolané ionizujícím zářením můžeme rozdělit na akutní a chronické. Akutní poranění kůže zahrnuje suché a vlhké olupování kůže, krvácení, vředy a může dojít až k nekróze. Chronické poranění kůže zahrnuje vznik chronických vředů, keratózy, fibrózy až vzniku rakoviny kůže. Po dávce ionizujícího záření přesahující 10 Gy se na kůži během dvou dnů až týdne rozvine intenzivní lokální zánětlivá reakce. Zánětlivá reakce vrcholí za 48 hodin, poté odezní a nastává druhá fáze, kdy dochází k intenzivnímu zčervenání a otoku kůže. Tato fáze trvá týden až měsíc [Huang, An, et al.; 2022].

Převážná část klinických studií se zaměřuje na vznik zánětu kůže po léčbě, zejména dermatitidu u pacientek s rakovinou prsu po radioterapii. Je velká pravděpodobnost, že mnoho lidí bude mít kožní a kombinovaná poranění. Může také dojít k tepelným a radiačním popáleninám. Na popáleniny, které vznikly působením záření, nemusí působit klasická léčba, protože mají odlišný profil poškození s cyklickými vlnami zánětu a progresivní tvorbou lézí. K tomuto procesu se může přidat bakteriální infekce. Ve výzkumu bylo prokázáno, že např. bakterie *Aeribacillus*, která byla zavlečena do popálené kůže může způsobit zápal plic, zánět nebo dokonce sepsi. Některé bakterie zpomalují hojení poraněné kůže. Bakteriální druh *Lactobacillus plantarum* inhibuje růst biofilmu škodlivých bakterií a zlepšuje tkáňové opravy [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021].

Ve studii Burns et al. (2019) studovali biologické účinky UV-A záření způsobující zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku, které vedou k oxidativnímu poškození lipidů, proteinů a DNA. Fotony UV-B záření způsobují přímé poškození DNA, což vyvolá tvorbu lézí. Vystavení kůže UV-B záření způsobuje oxidační stres. Bylo zjištěno, že grampozitivní bakterie jsou odolnější proti UV záření [Burns, Ahmed, et al.; 2019].

Autoři studie zjistili, že celkové složení kožního mikrobiomu po expozici UV-A a UV-B bylo změněno. Ke změně mikrobiomu došlo po každé dávce UV záření a ani jeden vzorek se nevrátil do původního složení. Bylo zaznamenáno zvýšení počtu sinic a kmenů *Fusobacteria*, *Oxalobacteraceae*, *Verrucomicrobia* po expozici UV zářením. Počty kmenů *Pseudomonadaceae* a *Lactobacillaceae* se po expozici UV záření snížily [Burns, Ahmed, et al.; 2019].

Sinice produkují sloučeniny absorbující UV záření, včetně aminokyselin podobných mykosporinu. Sinice jsou schopné překonávat oxidační stres prostřednictvím syntézy vitamínu C, E, karotenoidů a glutathionu. Mají také enzymy, které působí proti oxidačnímu stresu. Ve studii bylo prokázáno, že kmen *Lactobacillaceae* hraje příznivou roli při udržování zdravé pokožky [Burns, Ahmed, et al.; 2019].

5.4 Poškození plicního mikrobiomu

Plíce byly historicky považovány za sterilní. V roce 2010 bylo zjištěno, že mikrobiom v dolních dýchacích cestách je srovnatelný s mikrobiomem ve střevě. Tento jev byl připisován možné kontaminaci během postupu bronchoalveolární laváže. Plicní mikrobiom se nachází v dolních dýchacích cestách zdravých plic a je domovem velkého množství mikrobů, včetně *Bacteroidetes* a *Firmicutes*. Mikrobiom se dramaticky mění za chorobných stavů postihující plíce, jako je astma a chronická obstrukční plicní nemoc, prostřednictvím procesů zahrnující migraci, eliminaci a změny růstových podmínek [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021, Whiteside, McGinniss, et al.; 2021].

K migraci mikrobů dochází inhalací vzduchu, mikroaspirací a přímou disperzí přes sliznici dýchacího traktu. K eliminaci mikrobiomu dochází mukociliární clearance, kašlem a imunitními mechanismy. Podmínky růstu

mikroorganismů mohou být ovlivněny různými faktory jako je například pO₂, pH, alveolární ventilace, teplota, plicní epitel, mukociliární clearance a aktivita zánětlivých buněk. Když propukne onemocnění může být plicní mikrobiom zcela zničen a nahrazen jediným patogenem, jak se může stát během zápalu plic [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021, Whiteside, McGinniss, et al.; 2021].

Střevní mikroflóra může ovlivňovat celkové zdraví plic prostřednictvím komunikace mezi střevní mikroflórou a plícemi, označovaného jako „osa střevo – plíce“. Osa střevo – plíce je obousměrná, což znamená, že endotoxiny a mikrobiální metabolity uvolňované do systémové cirkulace střechem mohou ovlivnit plíce. Pokud dojde k zánětu v plicní tkáni je ovlivněna i střevní mikroflóra [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021].

Prozatím neexistuje žádná publikace, která by popisovala roli plicního mikrobiomu při radičním poškození [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021].

5.5 Účinky mikrobiomu na radiční odezvu

Rovnováha mezi hostitelem a jeho mikrobiomem může ovlivnit výsledky radiční léčby pacientů v oblastech rakoviny, imunoterapie a radioterapie. Jsou navrženy monoglyceridy, které dosahují výrazného účinku při potlačování růstu střevní mikroflóry. V důsledku toho by přístupy, jako jsou antibiotika, probiotika, úpravy stravy a transplantace fekální mikroflóry, mohly představovat léčbu, která by mohla změnit výsledky přežití mikrobiomu po expozici záření [Hollingsworth, Cassatt, et al.; 2021].

6 Radiční terapie

Radiační terapie se využívá k léčbě rakoviny, která je hlavní příčinou úmrtí na celém světě. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny uvedla, že 12,7 milionů nových případů rakoviny je ročně hlášeno po celém světě. Uvádí se, že 63 % úmrtí na rakovinu se vyskytuje v rozvojových zemích. Rakovina je multigenní a mnohobuněčné onemocnění, které může vzniknout ze všech typů buněk a orgánů. Pokud dojde k nekontrolovanému buněčnému růstu nebo metastatickému šíření, dochází ke smrti pacienta [Baskar, Lee, et al.; 2012].

6.1 Principy radiační terapie

Radiační terapie se využívá k destrukci rakovinných buněk. K terapii se využívá ionizující záření, které je tvořeno elektricky nabitými částicemi a ukládá energii do buněk a tkání, kterými prochází. Tato uložená energie může zabíjet rakovinné buňky nebo způsobit genetické změny, které mohou vést ke smrti buňky. Cílem radiační terapie je maximalizovat dávku záření pro rakovinné buňky a souběžně minimalizovat dávku záření pro fyziologické buňky, aby nedošlo k jejich poškození. Fyziologické buňky mají větší schopnost se rychleji opravit a zachovat si svoji funkci na rozdíl od rakovinných buněk. Radiační terapie se může také použít před operací ke zmenšení nádoru anebo po operaci ke zničení mikroskopických nádorových buněk, které zde mohly zůstat. Nádory se mohou lišit v citlivosti na radiační léčbu. Existují dva způsoby, jak dodat záření do místa rakoviny. Vnější paprsek záření je dodáván z vnějšku těla zacílením vysokoenergetických paprsků do místa nádoru. Tento postup je nejběžnější v klinické praxi. Vnitřní záření nebo brachyterapie neboli léčba na krátkou vzdálenost je dodávána zevnitř těla radioaktivními zdroji přímo do místa nádoru. Tohoto postupu se využívá při rutinní léčbě gynekologických malignit, malignit prostaty a také v situacích kdy je vzhledem k jeho krátkodobým účinkům indikováno přeléčení [Baskar, Lee, et al.; 2012].

6.2 Techniky radiační terapie

V současné době je fyzikální vyšetření a multimodální zobrazení založené na trojrozměrných analytických detailech jako je počítačová tomografie, trojrozměrná konformní radioterapie a počítačová tomografie s pozitronovou emisní tomografií, které jsou důležité pro léčbu nádorů. Frakcionace a částicové záření se také využívá k léčbě nádorů [Alfouzan; 2021].

6.2.1 Frakcionace

Frakcionace radioterapie je definována jako dávka záření v čase, která je považována za jeden ze základních faktorů, který řídí výsledek radioterapie. Ve standardní radioterapii se používá konvenční frakcionace, která se podává ve 2 Gy frakcích za den, 5 dní v týdnu, celkem 60-70 Gy. Pro zlepšení lokální kontroly a snížení účinku toxicity lze frakcionaci rozdělit na hyperfrakcionaci

a zrychlenou frakcionaci. V hyperfrakcionaci se využívají malé dávky záření podávané pacientovi dvakrát až třikrát denně, obvykle 1,10-1,25 Gy. Cílem je snížit toxicitu na fyziologické buňky. Při zrychlené frakcionaci je celková dávka rozdělena do více menších dávek a je aplikována v kratším časovém intervalu. U zrychlené frakcionace se pacient ozařuje dávkou 10 Gy za týden. Zrychlená frakcionace má za cíl snížit populaci rakovinných buněk. Bylo zjištěno, že hyperfrakcionace a zrychlená frakcionace byly u lokálně pokročilého karcinomu účinnější než konvenční frakcionace. Hypofrakcionace se také využívá jako paliativní léčba u pokročilého karcinomu hlavy a krku, kde se podává malé množství frakcionace s vyššími dávkami záření během kratšího časového období [Alfouzan; 2021].

6.2.2 Trojrozměrná konformní radioterapie

Trojrozměrná konformní radiační terapie (3D-CRT) je založená na počítačové tomografii (CT), která umožňuje přesnou lokalizaci nádoru. Cílové objemy záření, tvary a úhly pole jsou navrženy pomocí softwarového systému pro plánování radioterapie, který vypočítá dávku na základě CT skenu pacienta v léčebné poloze. Cílová dávka se vypočítá podle tolerančních dávek sousedních fyziologických tkání. Výsledkem je lepší dosažení lokální kontroly onemocnění a nižší akutní a pozdní toxicity léčby [Chen, Chiang, Dawsonová; 2021, Baskar, Lee, et al.; 2012].

6.2.3 Částicové záření

Elektronové paprsky se běžně využívají při každodenní radiační terapii a jsou užitečné k léčbě nádorů blízko povrchu těla, protože nepronikají hluboko do tkání. Externí radiační terapie se také může provádět s těžšími částicemi jako jsou neutrony produkované neutronovými generátory a cyklotrony, protony produkované cyklotrony a sychrotrony a těžké ionty (helium, uhlík, dusík), které jsou produkované sychrociklotrony a sychrotrony. Protonové svazky jsou novější formou záření částicového svazku používaného k léčbě rakoviny. Může poskytnout lepší šíření dávek díky jedinečnému absorpčnímu profilu ve tkáních, známému jako Braggův vrchol, který umožňuje ukládání maximální destruktivní energii v místě nádoru a zároveň minimalizuje poškození zdravých tkání podél

jejich dráhy. Neutronové paprsky jsou generovány uvnitř neutronových generátorů, poté co jsou protonové paprsky vychýleny k cíli. Mají vysokou LET a způsobit větší poškození DNA než fotony [Baskar, Lee, et al.; 2012].

Částicové záření má vyšší LET než fotony a vyšší biologickou účinnost. Proto jsou tyto formy záření účinnější u radiorezistentních rakovin jako jsou sarkomy, karcinomy ledvinových buněk, melanomy a glioblastom. Záření pro výrobu částicové radiační terapie je podstatně dražší než u fotonů. Snižující se náklady na cyklotrony pravděpodobně v budoucnu povedou k širšímu využití terapie svazkem protonů [Baskar, Lee, et al.; 2012].

6.3 Radiační terapie a typy buněčné smrti

Hlavním cílem radiační terapie je zabít rakovinné buňky. Radiační terapie nezabije nádorovou buňku hned. Může to trvat hodiny, dny nebo i týdny léčby, než začnou rakovinné buňky odumírat. Po skončení radiační léčby rakovinné buňky odumírají ještě týdny až měsíce. Radiační terapie může zabíjet rakovinné buňky různými mechanismy jako je např. apoptóza, mitotická buněčná smrt, nekróza, senescence a autofagie [Baskar, Lee, et al.; 2012].

6.3.1 Apoptóza

Programovaná buněčná smrt neboli apoptóza, je hlavní mechanismus buněčné smrti zapojené při léčbě rakoviny radiačním zářením. Apoptóza je charakterizovaná smršťováním buňky a tvorbou apoptotických tělísek. V jádře buňky dochází ke kondenzaci chromatinu a fragmentaci jádra, které jsou doprovázeny zakulacením a zmenšením buňky. Buněčná membrána apoptotických buněk zůstává neporušená. Indukce apoptózy hraje důležitou roli v účinnosti radiační terapie [Wong; 2011, Baskar, Lee, et al.; 2012].

6.3.2 Mitotická buněčná smrt

Mitotická buněčná smrt nastává během nebo po dělení buněk a je způsobena chybnou segregací chromozomů, která vede k vytvoření velkých buněk s neobvyklou morfologií jader. Buňky obsahují jedno nebo více mikrojader. Po ozáření dochází k úmrtí buněk nádoru tvořeného zmnoženými zhoubnými buňkami v důsledku neobvyklých mitotických jevů [Baskar, Lee, et al.; 2012].

6.3.3 Nekróza

Nekróza je proces buněčné smrti, která způsobuje poškození buněk nebo tkání. Buňky bobtnají a rozpadá se jejich buněčná membrána a dochází k uvolnění cytoplazmatického obsahu do extracelulárního prostoru. Nekrotické buňky mají neobvyklý tvar jádra s vakuolizací, nekondenzovaným chromatinem a rozpadlými buněčnými organelami [Baskar, Lee, et al.; 2012].

6.3.4 Senescence

Senescentní buňky jsou životaschopné ale nemají schopnost dělení, nesyntetizují DNA, zplošťují a zvětšují se a mají zvýšenou granularitu. Bylo zjištěno, že v rakovinných buňkách dochází ke stárnutí po velkém buněčném stresu ve formě poškození DNA vyvolaného radiační léčbou a později tyto buňky umírají procesem apoptózy [Baskar, Lee, et al.; 2012].

6.3.5 Autofagie

Autofagie je forma smrti rakovinných buněk, které jsou poškozené radiačním zářením. Autofagie je geneticky řízená forma programované buněčné smrti. Je aktivována nedostatkem živin, oxidativní stresem, infekcí a vysokými teplotami. Dochází k tvorbě dvoumembránových vakuol v cytoplazmě. Tyto vakuoly oddělují organely, jako je kondenzovaný jaderný chromatin a ribozomy [Lee, Ju, et al.; 2018, Baskar, Lee, et al. 2012].

7 Léčba akutního radiačního syndromu

Pacienty s akutním ozářením celého těla můžeme rozdělit do tří kategorií – pacienti, kteří se uzdraví s minimálním zásahem; pacienti, kteří potřebují podpůrnou péči včetně transplantace kmenových buněk kostní dřeně a pacienti, kteří budou zařazeni do paliativní péče. Cílem lékařské péče by mělo být získání anamnézy pacienta, odstranění vnější kontaminace, odhad dávky, podpůrná péče a symptomatická léčba. V prodromální fázi je péče o tyto pacienty jednotná [López, Martín; 2011, Donnelly, et al.; 2010].

7.1 Cytokinová terapie

Krátkodobá terapie cytokiny je vhodná po nízké expoziční dávce, která je menší jak 3 Gy. Pokud je expoziční dávka záření větší jak 7 Gy, nebo je přítomno traumatické poranění a popáleniny, tak se k léčbě využívá prodloužená terapie cytokinů, transfúze krevních derivátů nebo transplantace krevních buněk [Waselenko, MacVittie, et al.; 2004].

Mezi doporučované cytokiny k cytokinové terapii patří faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) a faktor stimulující kolonie granulocytů (G-CSF) ve spojení s interleukinem 3 (IL-3). Hodnota faktoru stimulující hamatopoetické kolonie (CSFs) při léčbě indukované myelosuprese kostní dřeně spočívá v jejich schopnosti zvýšit přežití, zesílení a dozrávání progenitorů granulocytů. GM-CSF a G-CSF aktivují neutrofile, aby se zvýšila jejich funkce a mikrobicidní aktivita. Bylo prokázáno u obou faktorů, že urychlují obnovu neutrofilů přibližně o 3 až 6 dnů u lidí po intenzivně myelotoxických terapiích. U každého dospělého člověka s celotělovým ozářením by měla být léčba CSFs zahájena okamžitě, jakmile výsledky biodozimetrie naznačují, že k tak velké expozici záření došlo, nebo když klinické příznaky naznačují třetí nebo čtvrtý stupeň hematotoxicity. Cytokinová terapie by měla pokračovat po dobu dvou až tří týdnů, nebo dokud se nezvýší absolutní počet granulocytů [Waselenko, MacVittie, et al.; 2004].

7.2 Transfúze

U pacientů se závažným poškozením kostní dřeně je nutná transfúze krevních buněk, jako jsou erytrocyty neboli červené krvinky a trombocyty neboli krevní destičky. Ze všech transfúzních přípravků, které se budou podávat pacientovi musí být odstraněny leukocyty neboli bílé krvinky a musí být ozářeny, aby se zabránilo potransfúzní reakci. Odstraněním leukocytů z krevních derivátů se snižuje aloimunizace krevních destiček a přenos cytomegalovirových infekcí. Je obtížné odlišit potransfúzní reakci od radiační orgánové toxicity, které mají podobné příznaky jako je horečka, kožní vyrážka, těžký průjem [Waselenko, MacVittie, et al.; 2004].

7.3 Transplantace kmenových buněk

Transplantace alogenních kmenových buněk je život zachraňující léčba u pacientů s hematologickými maligními stavy. Malý počet obětí radiační nehody podstoupil alogenní transplantaci kmenových buněk od různých dárců ve snaze překonat radiací vyvolanou aplazii. Skoro u všech pacientů došlo k autologní obnově krvetvorby. Navzdory obnovy krvetvorby byly však výsledky špatné, převážně kvůli dopadu popálenin, traumatu nebo jiné orgánové toxicity související s radiací [Waselenko, MacVittie, et al.; 2004].

Alogenní transplantaci podstoupilo 29 pacientů, u kterých došlo k selhání kostní dřeně po předchozím ozáření. Všichni pacienti s popáleninami zemřeli a pouze 3 z 29 žili déle než rok. Podobné výsledky byly pozorovány při radiační havárii v Japonsku, kde byly 2 ze 3 pacientů odesláni k alogenní transplantaci. U obou pacientů bylo prokázáno přihojení dárcovských kmenových buněk a došlo k následovné, obnově autologních hematopoetických buněk. Pacienti nakonec zemřeli na radiační poranění jiného orgánového systému nebo na infekci [Waselenko, MacVittie, et al.; 2004].

Transplantace kmenových buněk by měla být zvažena u lidí s expoziční dávkou 7–10 Gy, kteří nemají výrazné popáleniny nebo jinou větší orgánovou toxicitu a kteří mají vhodného dárce. Pacienti s počtem granulocytů přesahující $0,500 \times 10^9$ buněk na litr krve a počtem krevních destiček větším než 100×10^9 buněk na litr krve. Mají 6 dní po expozici známky reziduální krvetvorby a nemusí podstoupit transplantaci kmenových buněk [Waselenko, MacVittie, et al.; 2004].

7.4 Podpůrná péče

Podpůrná péče zahrnuje podávání antimikrobiálních látek, antiemetik, léků proti průjmu, podávání tekutin, elektrolytů, analgetik a krémů na popáleniny [Waselenko, MacVittie, et al.; 2004].

Pozornost je potřeba věnovat časnou tekutinovou resuscitaci pacientů s velkými popáleninami, hypovolémií, hypotenzí a multiorgánovým selháním. U pacientů, u kterých se během několika hodin po expozici rozvine multiorgánové selhání se doporučuje léčba pro pohodlí a psychosociální podporu, protože jejich dávka záření bude velmi vysoká. U pacientů, u kterých se rozvine multiorgánové selhání několik dní až týdnů po expozici, by měla být poskytnuta rutinní terapie kritické péče, pokud to zdroje dovolí, protože jejich expoziční dávka záření bude

ve středním rozsahu. Tato terapie zahrnuje endotracheální intubaci, podávání antikonvulzivních léčiv a sedativ [Waselenko, MacVittie, et al.; 2004].

7.5 Antibiotika

Po ozáření dochází k lokálním a systémovým infekcím v důsledku porušení kožní a slizniční bariéry nebo k supresi imunitního systému. U pacientů, kteří mají horečku a výraznou neutropenii, by měly být použity širokospektré, profylaktické antimikrobiální léky. Prvním přístupem je podání pacientovi intravenózní antibiotické monoterapie nebo širokospektrých antipseudomonálních cefalosporinů. Druhým přístupem je intravenózní kombinovaná léčba antibiotiky. Dále je možno podat intravenózně vankomycin pro specifické indikace buď k intravenózní monoterapii nebo ke kombinované léčbě. Tyto léky by měly být podávány, dokud u pacienta nedojde k neutropenické horečce nebo se nezaznamená obnovení neutrofilů [López, Martín; 2011].

8 Závěr

Tato bakalářská práce se zabývá popisem ARS. Na základě analýzy dostupných informací v literatuře se tato práce zabývá popsáním příznaků, diagnózy, léčby a dlouhodobých následků ARS.

Na základě dostupných informací bylo zjištěno, že ARS je závažný zdravotní stav vyvolaný vysokou expozicí ionizujícího záření. Záření má velký vliv na řadu orgánových systémů a na lidský mikrobiom. Proto je důležité věnovat pozornost ochraně před radiací, zejména v pracovním prostředí, ale také v oblasti lékařských zákroků, jako je radioterapie.

Tato bakalářská práce přispívá k lepšímu porozumění problematice vlivu záření na lidský organismus a vzniku akutního radiačního syndromu.

Použitá literatura

- 1) Acosta R., Warrington J. S., 2023. Radiation syndrome. *Stat Pearls* [online]. [cit. 2023-03-25]. Dostupné z <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722960/>.
- 2) Alfouzan F. A., 2021. Radiation therapy in head and neck cancer. *Saudi Medical Journal*. vol. 42, iss. 3, p. 247-254, DOI: 10.15537/smj.2021.42.3.20210660.
- 3) Arroyo-Hernández M., Maldonado F., Lozano-Ruis F., et al., 2021. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulmonary Medicine*. DOI: 10.1186/s12890-020-01376-4.
- 4) Baskar R., Lee A. K., Yeo R., et al., 2012. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*. vol. 9, iss. 3, p. 193-199, DOI: 10.7150/ijms.3635.
- 5) Biodefense, Bolder Bio Technology: Advanced Protein Engineering, 2017. Applications of Our Proteins Acute Radiation Syndrome [online], Boulder. [cit. 2022-12-01]. Dostupné z: <http://www.bolderbio.com/biodefense/>.
- 6) Brenner M., Hearing J. V., 2008. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Journal of Photochemistry and Photobiology*. vol. 84, iss. 3, p. 539-549. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x.
- 7) Burns M. E., Ahmed H., Isedeh N. P., et al., 2019. Ultraviolet radiation, both UVA and UVB, influences the composition of the skin microbiome. *Experimental Dermatology*. vol. 28, iss. 2, p. 136-141, DOI: 10.1111/exd.13854.
- 8) Claisse A. P., 2016. Ionising radiation. *Civil Engineering Materials*. p. 101-106, DOI: 10.1016/B978-0-08-100275-9.00011-5.

- 9) Coderre A. J., Turcotte J. J., Riley R. K., et al., 2003. Boron neutron capture therapy: cellular targeting of high linear energy transfer radiation. *Technology in Cancer Research and Treatment*. vol. 2, iss. 5, p. 355-375. DOI: 10.1177/153303460300200502.
- 10) Comazzetto S., Shen B., Morrison S. J., 2021. Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow. *Developmental Cell*. vol. 56, iss. 13, p. 1848-1860, DOI: 10.1016/j.devcel.2021.05.018.
- 11) Donnelly H. E., Nemhauser B. J., Smith J. M., et al., 2010. Acute Radiation Syndrome: Assessment and Management. *Southern Medical Journal*. vol. 103, iss. 6, p. 541-546, DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181ddd571.
- 12) D'Orazio J., Jarrett S., Amaro-Ortiz A., et al., 2013. UV radiation and the skin. *International Journal of Molecular Sciences*. vol. 14, iss. 6, p. 12222-12248, DOI: 10.3390/ijms140612222.
- 13) Dörr H., Meineke V., 2011. Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure – therapeutic principles. *BMC Medicine*. DOI: 10.1186/1741-7015-9-126.
- 14) Evan Austin E., Geisler N. A., Nguyen J., et al., 2021. Visible Light Part I. Properties and Cutaneous Effects of Visible Light. *Journal of the American Academy of Dermatology*. vol. 84, iss. 5, p. 1219-1231, DOI: 10.1016/j.jaad.2021.02.048.
- 15) Hart H. P., Norval M., 2021. More Than Effects in Skin: Ultraviolet Radiation-Induced Changes in Immune Cells in Human Blood. *Frontiers of Immunology*. DOI: 10.3389/fimmu.2021.694086.
- 16) Hollingsworth A. B., Cassatt R. D., DiCarlo L. A., et al., 2021. Acute Radiation Syndrome and the Microbiome: Impact and Review. *Frontiers in Pharmacology*. vol. 12, DOI: 10.3389/fphar.2021.643283.

- 17) Huang B., An I., Su W., et al., 2022. Exploring the alterations and function of skin microbiome mediated by ionizing radiation injury. *Frontiers Cell Infect Microbiology*. vol. 11, DOI: 10.3389/fcimb.2022.1029592.
- 18) Huang Y., Zhang W., Yu F., Gao F., 2017. Cellular and Molecular Mechanism of Radiation-Induced Lung Injury. *Medical Science Monitor*. vol. 23, DOI: 10.12659/MSM.902353.
- 19) Hur W., Yoon K. S., 2017. Molecular Pathogenesis of Radiation-Induced Cell Toxicity in Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. vol. 18, iss. 12, DOI: 10.3390/ijms18122749.
- 20) Chen W., Chiang Ch., Dawson A. L., 2021. Efficacy and safety of radiotherapy for primary liver cancer. *Chinese Clinical Oncology*. vol. 10, iss. 1, DOI: 10.21037/cco-20-89.
- 21) i Garaua M. M., Calduch A. L., López E. C., 2011. Radiobiology of the acute radiation syndrome. *Reports of partical oncology and radiotherapy*. vol. 16, iss. 4, p. 138-146, DOI: 10.1016/j.rpor.2011.06.001.
- 22) Iddins J. C., DiCarlo L. A., Ervin D. M., 2022. Cutaneous and local radiation injuries. *Journal of Radiological Protection*. vol. 42, iss. 1, DOI: 10.1088/1361-6498/ac241a.
- 23) Jian Y., Zhang D., Liu M., et al., 2021. The Impact of Gut Microbiota on Radiation-Induced Enteritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. vol. 11, DOI: 10.3389/fcimb.2021.586392.
- 24) Kiang G. J., Olabisi O. A., 2019. Radiation: a poly-traumatic hit leading to multi-organ injury. *Cell biosci*. vol. 9, p. 25, DOI: 10.1186/s13578-019-0286-y.

- 25) Kim Y., Brechbiel W. M., 2012. An overview of targeted alpha therapy. *Tumor Biology*. vol. 33, iss. 3, p. 573-590, DOI: 10.1007/s13277-011-0286-y.
- 26) Kripke M. L., Morison W.L., 1985. Modulation of immune function by UV radiation. *Journal of Investigative Dermatology*. vol. 85, iss. 1, p. 62-66, DOI: 10.1111/1523-1747.ep12275479.
- 27) Lee Y. S., Ju K. M., Jeon M. H., et al. 2018. Regulation of Tumor Progression by Programmed Necrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. DOI: 10.1155/2018/3537471.
- 28) Lin C. J., 2022. Carcinogenesis from chronic exposure to radio-frequency radiation. *Frontiers in Public Health*. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1042478.
- 29) López M., Martín M., 2011. Medical management of the acute radiation syndrome. *Reports of partical oncology and radiotherapy*. vol. 16, iss. 4, p. 138-146, DOI: 10.1016/j.rpor.2011.05.001.
- 30) Luan F., Zhang J., Mak K. C., et al., 2021. Low Radiation X-rays: Benefiting People Globally by Reducing Cancer Risks. *International Journal of Medical Sciences*. vol.18, iss. 1, p. 73-80, DOI: 10.7150/ijms.48050.
- 31) Magiera A., Solecka J., 2020. Radiofrequency electromagnetic radiation from Wi-fi and its effects on human health, in particular children and adolescents. Review. *Annals of the National Institute of Hygiene*. vol. 71, iss. 3, p. 251-259, DOI: 10.32394/rpzh.2020.0125.
- 32) Mitteer R. A., Wang Y., Shah J., et al., 2015. Proton beam radiation induces DNA damage and cell apoptosis in glioma stem cells through reactive oxygen species. *Scientific Reports*. vol. 5, DOI: 10.1038/srep13961.

- 33) Mohan R., Grosshans D., 2016. Proton therapy - Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*. vol. 109, p. 26-44, DOI: 10.1016/j.addr.2016.11.006.
- 34) Momose A., 2020. X-ray phase imaging reaching clinical uses. *Physica Medica*. vol. 79, p. 93-102, DOI: 10.1016/j.ejmp.2020.11.003.
- 35) Nhu T. Nguen T. N., David E. Fisher E. D., 2018. MITF and UV responses in skin: From pigmentation to addiction. *Pigment Cell Melanoma Research*. vol. 32, iss. 2, p. 224-236, DOI: 10.1111/pcmr.12726.
- 36) Omer H., 2021. Radiobiological effects and medical applications of non-ionizing radiation. *Saudi Journal of Biological Sciences*. vol. 28, iss. 10, p. 5585-5592, DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.05.071.
- 37) Sami A., Elimairi I., Stanton C., et al., 2020. The Role of the Microbiome in Oral Squamous Cell Carcinoma with Insight into the Microbiome–Treatment Axis. *International Journal of Molecular Sciences*. vol. 21, iss. 21, DOI: 10.3390/ijms21218061.
- 38) Santini J. S., Cordone V., Falone S., 2018. Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields: Focus on Reproductive Systems. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. DOI: 10.1155/2018/5076271.
- 39) Sgouros G., 2008. Alpha-particles for targeted therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. vol. 60, iss. 12, p. 1402-1406. DOI: 10.1016/j.addr.2008.04.007.
- 40) Singh R., Nath R., Mathur A. K., Sharma R. S., 2018. Effect of radiofrequency radiation on reproductive health. *Indian Journal of Medical Research*. vol. 148, iss. 1, p. 92-99, DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1056_18.

- 41) Stuart O. A., SM Shalet S., 1993. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environmental Health Perspectives*. DOI: 10.1289/ehp.93101s2109.
- 42) Touchefeu Y., Montassier E., Nieman K., et al., 2014. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy-or radiation-induced gastrointestinal mucositis – current evidence and potential clinical applications. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. vol. 40, iss. 5, p. 409-421. DOI: 10.1111/apt.12878.
- 43) Tsai S., Hamblin R. M., 2017. Biological effects and medical applications of infrared radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. vol. 170, p. 197-207, DOI: 10.1016/j.jphotobiol.
- 44) Waselenko K. J., MacVittie J. T., Blakely F. W., et al., 2004. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the strategic national stockpile radiation working group. *Annals of internal medicine*. vol. 104, iss. 12, p. 1037-1051, DOI: 10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00015.
- 45) Welsh S. J., 2006. Beta radiation. *The Oncologist*. vol. 11, iss. 2, p. 181-183, DOI: 10.1634/theoncologist.11-2-181.
- 46) Whiteside S. A., McGinniss J. E., Collman R. G., 2021. The lung microbiome: progress and promise. *Journal of Clinical Investigation*. vol. 131, iss. 15, DOI: 10.1172/JCI150473.
- 47) Williams P. J., McBride H. W. , 2012. After the bomb drops: a new look at radiation-induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *International Journal of Radiation Biology*. vol. 87, iss. 8, p. 851-856, DOI: 10.3109/09553002.2011.560996.

- 48) Wong S. R., 2011. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. vol. 30, iss. 1, DOI: 10.1186/1756-9966-30-87.
- 49) Wood J., 1982. Radiation quantities and units. *Computational Methods in Reactor Shielding*. p. 16-55, DOI: 10.1016/B978-0-08-028685-3.50005-8.
- 50) Yu Ch., Peng R., 2017. Biological effects and mechanisms of shortwave radiation: a review. *Military Medical Research*. DOI: 10.1186/s40779-017-0133-6.
- 51) Zagury-Orly I., Khaouam N., Noujaim J., et al., 2021. The Effect of Radiation and Chemoradiation Therapy on the Head and Neck Mucosal Microbiome: A Review. *Frontiers in Oncology*. vol. 11. DOI: 10.3389/fonc.2021.784457.
- 52) Zhang R., Liu S., Jin H., et al., 2019. Noninvasive Electromagnetic Wave Sensing of Glucose. *Sensors (Basel)*. vol. 5, DOI: 10.3390/s19051151.