

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Jana Brunclíková

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií

Akutní radiální poškození – nové experimentální terapie

Bakalářská práce

2023

Jana Brunclíková

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2021/2022

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Jana Brunclíková**  
Osobní číslo: **Z20097**  
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**  
Téma práce: **Akutní radiační poškození – nové experimentální terapie**  
Téma práce anglicky: **Acute radiation damage – new experimental therapies**  
Zadávací katedra: **Katedra klinických oborů**

## Zásady pro vypracování

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace průzkumného šetření dle stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah pracovní zprávy: **35 stran**  
Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- HAVRÁNKOVÁ, Renata, 2020. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 184 s. ISBN 978-80-247-4098-0.
- LIU, Lianchang, Zhenzhen LIANG, Shumei MA, Lan LI a Xiaodong LIU, 2023. Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review). *Molecular Medicine Reports* [online]. 27 (3). ISSN 1791-2997. doi:10.3892/mmr.2023.12953.
- MUNN, Zachary, Micah D. J. PETERS, Cindy STERN, Catalin TUFANARU, Alexa MCARTHUR a Edoardo AROMATARIS, 2018. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology* [online]. 18 (1). ISSN 1471-2288. doi:10.1186/s12874-018-0611-x.
- SINGH, Vijay K. a Thomas M SEED, 2020. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [online]. 21 (3), 317-337. ISSN 1465-6566. doi:10.1080/14656566.2019.1702968.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023. *National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice* [online]. Geneva. ISBN 978-92-4-006788-2.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Anna Lierová, Ph.D.**  
Katedra klinických oborů

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2021**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **27. dubna 2023**

**doc. Ing. Jana Holá, Ph.D.** v.r.  
děkanka

L.S.

**Mgr. Zuzana Červenková, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 2. března 2023

## **PROHLÁŠENÍ AUTORA**

Prohlašuji:

Práci s názvem Akutní radiační poškození – nové experimentální terapie 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.

V Pardubicích dne 27. 04. 2023

Jana Brunclíková v. r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych touto cestou poděkovala paní Mgr. Anně Lierové, Ph.D. za všestrannou pomoc, laskavý přístup, řadu hodnotných rad a doporučení k vypracování této bakalářské práce. Velké díky patří mé rodině za neustálou podporu.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce pojednává o problematice akutního radiačního poškození a jeho současných možnostech terapie. Teoretická část se zaměřuje na biologickou podstatu poškození organismu, které bylo způsobeno ionizujícím zářením a sumarizuje již známé terapeutické metody. Praktická část pojednává o nových, zatím experimentálních, přístupech terapie.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Akutní radiační poškození, experimentální terapie, radioprotektor, radiomitigátor.

## **ACUTE RADIATION DAMAGE – NEW EXPERIMENTAL THERAPIES**

### **ANNOTATION**

The Bachelor thesis describes the issue of acute radiation damage and its current options for therapy. The theoretical part focuses on a biological basis of an injured organism, which was damaged by ionizing radiation, and therapeutical methods already known. The practical part summarizes novel, experimental-only therapy approaches.

### **KEYWORDS**

Acute radiation damage, experimental therapies, radioprotector, radiomitigator.

# OBSAH

<b>Úvod .....</b>	<b>13</b>
<b>Cíle a metody práce .....</b>	<b>14</b>
1.1 Cíl práce .....	14
1.1.1 Dílčí cíle.....	14
1.2 Metody k dosažení cíle.....	14
<b>TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>15</b>
<b>1 AKUTNÍ RADIČNÍ POŠKOZENÍ .....</b>	<b>15</b>
1.1 Interakce záření s hmotou .....	17
1.2 Biologické účinky záření.....	19
1.2.1 Poškození deoxyribonukleové kyseliny a stochastické účinky .....	20
1.2.2 Tkáňové reakce .....	23
1.3 Multiorgánová dysfunkce a multiorgánové selhání .....	27
<b>2 TERAPIE AKUTNÍHO RADIČNÍHO POŠKOZENÍ.....</b>	<b>31</b>
2.1 Klinicky schválená terapie .....	34
2.1.1 Amifostin .....	35
2.1.2 Jodid draselný .....	38
2.1.3 Chelatační látky s prvky vápníku a zinku .....	38
2.1.4 Hexakyanidoželezitan železitý – radiogardáža.....	39
2.1.5 Radiomitigátory: Neupogen, Neulasta, Leukine a Nplate .....	40
2.2 Nové terapie v klinickém testování.....	42
2.2.1 RadProtect®.....	42
2.2.2 BIO 300 Oral Powder .....	43
2.2.3 Eltrombopag.....	44
2.2.4 HemaMax™ (rHuIL-12).....	45
2.2.5 KMRC011.....	46
2.2.6 PLX-R18.....	47



2.3	Další terapie .....	48
2.3.1	Benzydamin .....	48
2.3.2	Glutamin .....	48
2.3.3	Pentoxifylin.....	49
2.3.4	Statiny .....	49
2.3.5	Meloxicam .....	49
2.3.6	Metformin .....	50
2.4	Zvířecí modely .....	50
<b>3</b>	<b>VÝZKUMNÁ ČÁST.....</b>	<b>52</b>
3.1	Výzkumné cíle .....	52
3.1.1	Výzkumná otázka .....	52
3.2	Metodika výzkumu.....	52
3.2.1	Scoping review otázka .....	53
3.3	Zpracování získaných dat.....	53
3.3.1	Vymezení zařazovacích a vyřazovacích kritérií .....	54
<b>4</b>	<b>NOVÉ EXPERIMENTÁLNÍ TERAPIE .....</b>	<b>57</b>
4.1	Gamma-tokotrienol a tokoferoly.....	57
4.2	Piperazin.....	58
4.3	Ghrelin.....	59
4.4	Přírodně se vyskytující molekuly – přírodní antioxidanty .....	59
4.5	Lisinopril a jeho deriváty .....	62
4.6	Aminothioly .....	63
4.7	Látky určené k terapii opožděných účinků akutní radiační expozice .....	65
4.8	Hormony .....	65
4.9	Signalizační molekuly .....	66
4.10	Další terapeutické látky .....	69
<b>5</b>	<b>DISKUZE .....</b>	<b>71</b>

<b>Závěr .....</b>	<b>76</b>
<b>Použitá literatura .....</b>	<b>77</b>

## SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

<b>Obrázek 1</b> – Cílené a necílené účinky ionizujícího záření .....	16
<b>Obrázek 2</b> – Poškození endotelu zářením. ....	26
<b>Obrázek 3</b> – Akutní a chronická fáze radiačního poškození .....	28
<b>Obrázek 4</b> – Radioprotektivní strategie. ....	31
<b>Obrázek 5</b> – Hlavní radioprotektory a mitigátory. ....	33
<b>Obrázek 6</b> – Molekula Amifostinu. ....	36
<b>Obrázek 7</b> – Mechanismus Amifostinu. ....	37
<b>Obrázek 8</b> – Prisma flow diagram .....	56
<b>Tabulka 1</b> – Radiomitogátory .....	40
<b>Tabulka 2</b> – Hledání pomocí názvu a abstraktu .....	54
<b>Tabulka 3</b> – Kritéria pro vyřazení článků.....	55
<b>Tabulka 4</b> – Vhodné terapie pro GT3 a tokoferoly. ....	57
<b>Tabulka 5</b> – Vhodné terapie pro piperaziny. ....	58
<b>Tabulka 6</b> – Vhodné terapie pro ghrelin. ....	59
<b>Tabulka 7</b> – Vhodné terapie pro přírodní antioxidanty. ....	61
<b>Tabulka 8</b> – Vhodné terapie látek inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymů. ....	63
<b>Tabulka 9</b> – Vhodné terapie pro aminothioly.....	64
<b>Tabulka 10</b> – Vhodné terapie pro opožděné účinky akutní radiační expozice.....	65
<b>Tabulka 11</b> – Vhodné terapie pro hormony.....	66
<b>Tabulka 12</b> – Vhodné terapie pro signální molekuly.....	67
<b>Tabulka 13</b> – Vhodné terapie pro další látky.....	70

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AED	Androstenediol
AMF	Amifostin
ARS	Akutní radiační syndrom / Akutní radiační poškození
RS	Chronický radiační syndrom
DEARE	Opožděné účinky akutní radiační expozice (delayed effect of acute radiation exposure)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
DSB	Dvouřetězcové zlomy (double-strand break)
DTPA	Diethylentriaminpentaacetát
EMA	Evropská léková agentura (European Medicines Agency)
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv ( Food and Drug Administration)
G-CSF	Faktor stimulující kolonie granulocytů
GI	Genomová nestabilita (genomic instability)
GI-ARS	Gastrointestinální akutní radiační syndrom
GIT	Gastrointestinální trakt
GM-CSF	Granulocyto-makrofágový-kolonie-stimulující faktor
GT3	Gamma-tokotrienol
H-ARS	Hematopoetický akutní radiační syndrom
ICRP	Mezinárodní komise pro radiologickou ochranu (International Commission on Radiological Protection)
IZ	Ionizující záření
KI	Jodid draselný (Potassium Iodide)
LET	Lineární přenos energie (linear energy transfer)
MCM	Lékařská protipatření (medical countermeasures)

NHP	Nehumánní primáti
NOS	Reaktivní forma dusíku
NTE	Necílené účinky záření (non-target effect)
OH•	Hydroxylový radikál
PEG	Polyethylenglykol
PTX	Pentoxifylin
RI-MODS	Radiačně indukovaná multiorgánová dysfunkce (radiation-induced multiple organ dysfunction syndrome)
RI-MOF	Radiačně indukované multiorgánové selhání (radiation-induced multiple organ failure)
RI-MOI	Radiačně indukovaná multiorgánová poranění (radiation-induced multiple organ injury)
RN	Radiační nefropatie
ROS	Reaktivní forma kyslíku (reactive oxygen species)
RTOM	Radioterapií indukovaná orální mukozitida (radiation-induced oral mucositis)
SOD	Superoxid dismutáza
TBI	Celotělové ozáření (total body irradiation)
TNF	Faktor nádorové nekrózy (tumor necrosis factor)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

## ÚVOD

Akutní radiační poškození je termín označující poškození tkání způsobené nadměrnou absorpcí ionizujícího záření. Termín zahrnuje akutní i chronické symptomy. Ke vzniku symptomů dochází poškozením buněčného cyklu. Vystavení se velké dávce ionizujícího záření je ve většině situací letální. V případě ozáření menší dávkou existuje šance na úplné uzdravení. Právě tyto případy podněcují výzkum nových terapeutických metod. Celotělové ozáření je velice závažné onemocnění, jehož průběh komplikuje radiačně indukovaná multiorgánová dysfunkce a multiorgánové selhání.

Nové experimentální terapie jsou důležitým předmětem výzkumu. V případě radiační nehody nebo náhodného ozáření dokáže správně zvolená terapie zachránit život a zabránit kompletnímu kolapsu organismu. Existují již schválená léčiva, avšak žádné z nich není perfektní. Záměrem experimentálních zkoumání je najít lék, který by byl účinný a zároveň neškodný pro lidský organismus. Zatím byly schváleny pouze 4 radiomitigátory. Výzkumy pokračují a je pravděpodobné, že brzy dojde ke schválení dalších léků. U přírodních zdrojů byla prokázána jejich užitečnost a funkčnost v lidském organismu, proto se stávají stále populárnějšími.

Neméně důležitým cílem práce je prezentovat možnosti léčby a poukázat na důležitost různorodosti reakcí organismu v závislosti na dávce záření. Práce shrnuje již známé a nové terapeutické metody. Zároveň uvádí právě zkoumané experimentální pokusné léčby.

Teoretická část se podrobně zaměřuje na rozmanité mechanismy akutního radiačního poškození. Vysvětluje podstatu poškození a jeho vliv na lidský organismus. Následně je popsána terapie akutního radiačního poškození. V praxi používaná léčiva jsou rozdělena na základě vlastností a způsobu léčby. Praktická část zahrnuje metodiku práce. V praktické části jsou uvedeny nové experimentální terapie. Léčiva jsou tématicky rozdělena. Uvedeny jsou dále vlastnosti a reakce léčiv ve spojitosti s testovacími modely.

# **CÍLE A METODY PRÁCE**

## **1.1 Cíl práce**

Objasnit problematiku výskytu akutního radiačního poškození. Uvést a prozkoumat experimentální možnosti léčby tohoto onemocnění.

### **1.1.1 Dílčí cíle**

1. Identifikovat a zmapovat reakce lidského organismu na ionizující záření.
2. Identifikovat a zmapovat již používané schválené terapie.
3. Identifikovat a zmapovat experimentální možnosti terapie.

## **1.2 Metody k dosažení cíle**

Metodika teoretické části bakalářské práce spočívala v představení problematiky výskytu a průběhu akutního radiačního poškození. V této části je dále charakterizována fyzikální a biologická podstata ionizujícího záření během reakce s lidským organismem. Teoretická část se také zaměřuje na již existující a používané terapeutické metody a jejich účinnost.

Metodika výzkumné části byla prováděna v podobě rešerše za účelem zmapování a posouzení nových experimentálních terapeutických metod. Pro zpracování dat a jejich následné zhodnocení byla použita metoda scoping review, která spočívá v rešerši článků z odborných databází. Články obsahující studie byly do výzkumu zahrnuty podle předem stanovených zařazovacích a vyřazovacích kritérií.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 AKUTNÍ RADIAČNÍ POŠKOZENÍ

Akutní radiační poškození / akutní radiační syndrom (ARS) je označení pro komplex patologických změn v organismu, které byly vyvolány účinky vysokých dávek ionizujícího záření (IZ) v omezeném čase. IZ je typ záření, jehož kvanta při průchodu hmotou způsobují vznik reaktivních iontů (Hendee & Ritenour, 2002, s. 28). Kvůli převaze kladného náboje jádra, vznikne ionizací elektricky nabitého atomu kladný iont (Beneš et al., 2015, s. 19). Za IZ považujeme záření  $\alpha$  (jádra hélia), záření  $\beta$  (elektrony a pozitrony), záření  $\gamma$ , rentgenové záření a neutronové záření (Hendee & Ritenour, 2002, s. 28). Průběh onemocnění je závislý na způsobu expozice, časovém faktoru, pronikavosti záření aj. (Beneš et al., 2015, s. 205). Symptomy se mohou projevit méně než hodinu po podání dávky. Trvat mohou až měsíce (Obrador et al., 2020).

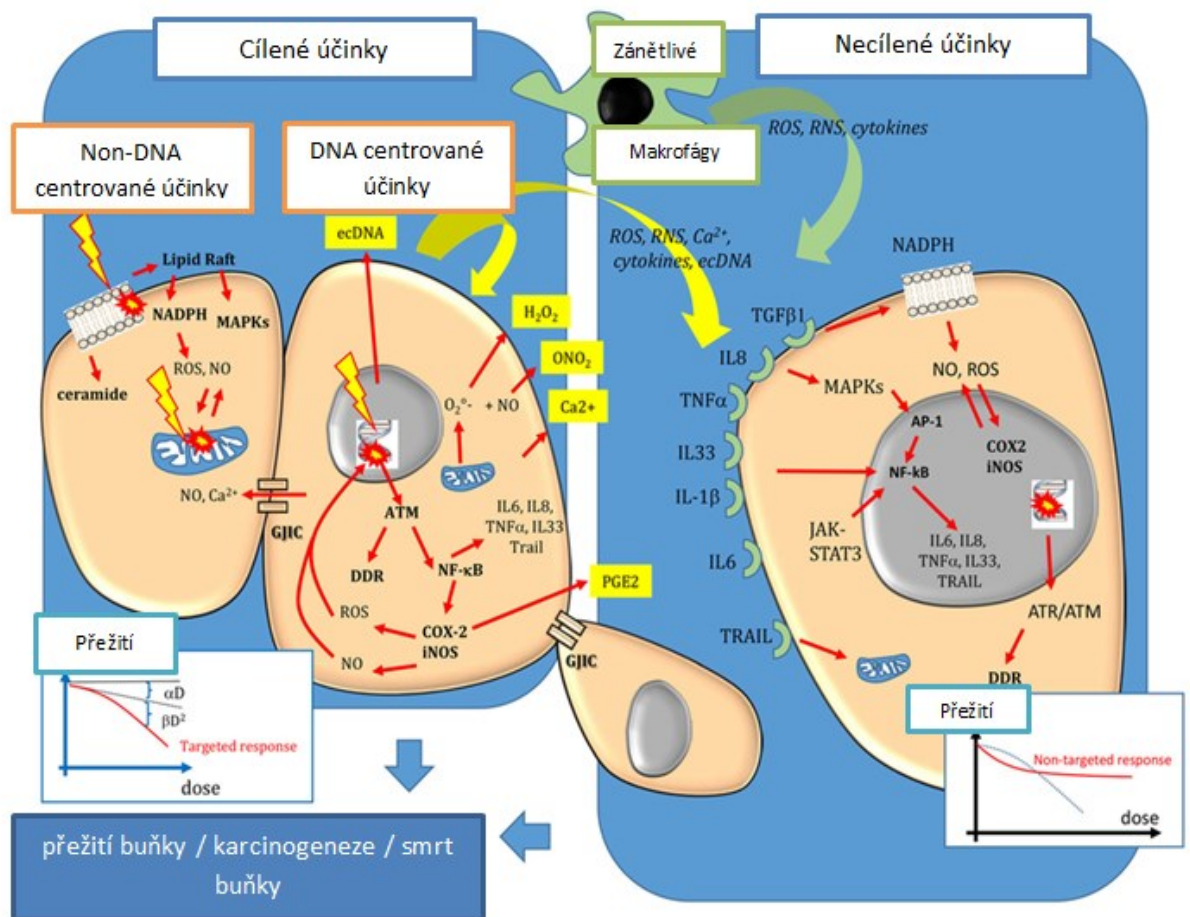
Ve 30. letech 20. století již bylo známo, že IZ je schopno ovlivňovat biologické procesy. Tato znalost vedla k rozvoji tzv. „The Target Theory“. Jedná se o model, který popisuje radiační účinky a dávku. Další studie nehomogenity a stochastiky radiačních interakcí v organismu pomohly identifikovat deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) jako klíčové biologické působíště IZ. V 70. letech 20. století bylo díky počítačové technice možné využít metody Monte Carlo (Hill, 2018). Monte Carlo je výpočetní metoda v oblasti radioterapie se širokým využitím, od výpočtu základních dozimetrických veličin po simulace plánování radioterapie (Andreo, 2018). Simulace interakcí drah záření produkovaných jednotlivými částicemi poskytla úplné 3D informace o stochastickém ukládání energie (Hill, 2018).

Již v roce 1954 bylo v literatuře popsáno, že i buňky, které nejsou vystaveny IZ, mají podobné odezvy jako buňky přímo vystavené IZ (Seymour & Mothersill, 2004). Necílené účinky IZ („non-target effects“ – NTE) označují účinky, které způsobují nepřímé poškození buněk (viz obrázek 1). V současnosti tento jev nazýváme radiací indukovaný vedlejší efekt – bystander efekt (Kadhim et al, 2022). Bystander efekt může vést k biologickému poškození normálních tkání a zároveň zvyšuje vznik radiací indukovaných sekundárních nádorů (Jokar et al, 2022). V těle je rozsah buněčné signalizace po ozáření pozorován i na vzdálených místech. Ukázalo se, že signály přenáší převážně exozomy, které mohou obsahovat nukleové kyseliny, proteiny, lipidy, aj. Tyto molekuly jsou považovány za potenciální mediátory NTE a mohou vyvolat funkční změny v buňkách příjemce. Exozomy jsou schopny stimulovat zánětlivé procesy a oxidační stres. V jiných případech naopak exozomy prokázaly příznivé účinky



– protizánětlivé procesy (Kadhim et al, 2022). Během hyperstimulace imunitního systému se objevuje mechanismus aktivace T-buněk způsobený bystanderem. Funkce bystanderu je významná v ničení poškozených buněk (Mobasheri et al., 2022). Prokázalo se, že v případě vzniku popálenin se objevuje náhlá reakce bystanderu. Činnost bystanderu dokáže zachránit život. Pozastavuje procesy, které vedou k úmrtí na akutní respirační poranění nebo sekundární systémovou infekci (Pearn, 2022).

Více než 60 let je znám efekt, který prokazuje, že radioterapie v jednom místě může vést k regresi metastatického karcinomu ve vzdálených místech, která nebyla ozářena. Tento efekt se nazývá abскопální. Je spojován s mechanismy zahrnující imunitní systém. V průběhu terapie mohou mechanismy imunitní tolerance bránit rozvoji silných abскопálních odpovědí, proto je výskyt abскопálního efektu vzácný a nepředvídatelný (Ngwa et al., 2018). Fyzikální podstatu IZ a biologické účinky, které jsou způsobené zářením, popisují následující kapitoly.



Obrázek 1 – Cílené a necílené účinky ionizujícího záření (Pouget et al., 2015, upraveno autorem).

## 1.1 Interakce záření s hmotou

Vystavení organismu IZ *in vitro* a *in vivo* může vyvolat širokou škálu biologických změn. Biologické účinky jsou ovlivňovány hlavně absorbovanou dávkou a kvalitou záření. Chemická, biochemická a biologická poškození jsou diferencována podle typu ionizujícího záření. Rozdílnost záření vede k různorodým reakcím buněk a tkání, jako jsou mutace, karcinogeneze aj. (Hill, 2018). Když fotonový paprsek vstoupí do pacienta, proces interakce závisí na energii fotonu a protonovém čísle ( $Z$ ) (Mott & Daniel, 2021).

Těžké přirozeně radioaktivní prvky často podléhají přeměně jádra, při které dochází k emitaci částice  $\alpha$ . Tuto částici tvoří dva protony a dva neutrony, což odpovídá jádru helia. Vzniklé dceřiné jádro se vyskytuje v periodické soustavě prvků o dvě místa vlevo od mateřského jádra (Beneš et al., 2015, s. 194). Částice  $\alpha$  jsou nosiči velkého náboje. Při průchodu hmotou jsou proto ionizační ztráty energie značné. Přibližně polovinu své energie ztratí ionizací a druhou polovinu excitací (Beneš et al., 2015, s. 199). Záření  $\alpha$  je korpuskulární záření. Dosah částic ve vzduchu je krátký. Záření může být zastaveno listem papíru (Hendee & Ritenour, 2002, s. 29). Před zářením  $\alpha$  je tedy snadné se chránit. Mnohem nebezpečnější je zářič při vdechnutí. V tomto případě bude ozařovat orgány uvnitř organismu (Beneš et al., 2015, s. 199).

Při rozpadu  $\beta$  je zachován počet nukleonů v jádře (Beneš et al., 2015, s. 194).  $\beta$  záření je korpuskulární záření (Hendee & Ritenour, 2002, s. 31). Při průchodu hmotou ztratí elektrony velké množství energie ionizací a excitací. Při interakci elektronů s hmotou dochází ke tvorbě brzdného záření (Beneš et al., 2015, s. 199). Existují tři druhy rozpadu  $\beta$ . Rozlišujeme rozpad  $\beta^-$  (emise elektronu),  $\beta^+$  (emise pozitronu) a elektronový záchyt (Beneš et al., 2015, s. 194). Při přeměně  $\beta^-$  se neutron v jádře přemění na elektron a proton. Zajistí se elektrická neutralita. Z mateřského jádra je vyzářen záporně nabitý elektron a elektronové antineutrino. Atomové číslo dceřiného prvku je o jednotku vyšší než atomové číslo prvku mateřského (Beneš et al., 2015, s. 194).  $\beta^+$  přeměna spočívá v transformaci protonu na neutron. Proton vyzáří pozitron. Dále je vyzářeno elektronové neutrino. Během elektronového záchyty se vytvoří volné místo uvnitř atomu. Toto místo je vyplněno elektronem z vyšší vrstvy a dochází k emisi charakteristického elektromagnetického vlnění (Hendee & Ritenour, 2002, s. 31).

Nepřímo ionizující  $\gamma$  záření je výsledkem jaderných přeměn (Hendee & Ritenour, 2002, s. 31). Jedná se o kvanta elektromagnetického vlnění – fotony, které jsou vyzařovány atomovými jádry. S kvanty odchází z jádra také energie, která odpovídá přechodům mezi energetickými stavy jádra (Beneš et al., 2015, s. 196). Tvorba elektron-pozitronových párů vzniká při

vysokých energiích záření  $\gamma$ . Energie fotonu se v blízkosti jádra atomu úplně promění za vzniku pozitronu a elektronu (Beneš et al., 2015, s. 200). Interakce se uskuteční pouze v případě, že energie přicházejícího fotonu je větší, než 1,022 MeV – což odpovídá klidové energii elektron-pozitronového páru. Veškerá další energie fotonu se přemění na kinetickou energii nově vzniknutých částic (Mott & Daniel, 2021).

Rentgenové záření je elektromagnetické vlnění vyzařováno v podobě fotonů (Beneš et al., 2015, s. 179). Dráha záření je přímá, dokud neinteraguje s hmotou. Hmota totiž záření pohlcuje i rozptyluje (Tonnessen & Pounds, 2011). Při průchodu lidským tělem se tak záření různě absorbuje v tkáních. Rozlišujeme záření brzdné a charakteristické. Brzdné záření se vyskytuje při zabrzdění rychlých elektronů v elektrostatickém poli atomového jádra anody. Dochází ke změně směru dráhy elektronu (Beneš et al., 2015, s. 179). Elektron je rychle zpomalován, ztrácí energii, která je pak emitována v podobě fotonu (Mott & Daniel, 2021). Fotony s nejvyšší energií jsou tvořeny středem jádra. Vzniká spektrum fotonů o různých energiích (Tonnessen & Pounds, 2011). Charakteristické záření závisí na materiálu, ze kterého je zhotovena anoda rentgenky. Při zhavení katody rentgenky dochází k urychlení elektronů. Elektrony dopadají na anodu a předávají energii elektronům nacházejícím se ve vnitřní slupce elektronového obalu. Tyto elektrony excitují do vyšších energetických hladin nebo ionizují. Rozdíl energií způsobí vyzaření fotonu. Atom zůstane stabilní, protože volné místo zaplní elektrony z energeticky bohatších hladin (Beneš J. et al., 2015, s. 180). Další možný způsob uvolnění energie pro zaplnění mezery zajistí Augerův elektron (Tonnessen & Pounds, 2011).

Během fotoelektrického jevu jsou elektrony uvolňovány z obalu atomu z důsledku předání kvanta záření  $\gamma$  z jádra. Zlomek energie slouží k uvolnění elektronu z obalu. Zbytek energie představuje jeho kinetickou energii. Foton, který zapříčinil fotoelektrický jev, zanikne. Uvolněný elektron přejme energii zaniknutého fotonu a dochází k ionizaci prostředí (Beneš et al., 2015, s. 200). Uvolnění elektronu vytvoří v obalu mezeru, atom zůstává v excitovaném stavu. Mezera je zaplněna elektronem z vnějšího obalu, obvykle doprovázena uvolněním fotonu – charakteristické rentgenové záření. Fotoelektrický jev dominuje při nízkých (diagnostických) energiích (Mott & Daniel, 2021). Obdobný efekt k elektronovému fotoefektu se nazývá jaderný fotoefekt. Vyskytuje se u vysokých energiích (Beneš et al., 2015, s. 200). Fotony s velmi vysokou energií mohou interagovat přímo s jádrem (Mott & Daniel, 2021). Foton dopadne na jádro. Předá neutronu dostatečnou energii, která neutronu umožní opustit jádro. Vzniká excitované jádro (Beneš et al., 2015, s. 200). Dochází také k emisi nukleonů a  $\alpha$  částic (Mott & Daniel, 2021).

Comptonův rozptyl vznikne při pohlcení fotonů o větší energii. Foton během interakce s volnými elektrony hmoty předá zlomek své energie (Beneš, et al., 2015, s. 200). Elektrony jsou označovány jako volné, protože energie dopadajícího fotonu je mnohonásobně větší než vazebná energie elektronu (Mott & Daniel, 2021). Během této interakce fotonu s elektronem zůstane zachována energie a hybnost. Elektron pokračuje v pohybu v odchyleném směru od prvotního směru fotonu. Obdrží část kinetické energie prvotního fotonu. Foton je odchylen a s menší energií se pohybuje dále (Beneš et al., 2015, s. 200). Comptonův rozptyl má širokou škálu aplikací – radiobiologie, radioterapie, jaderná fyzika (Khalaf et al., 2023). Pravděpodobnost vzniku Comptonova rozptylu je nezávislá na  $Z$  a klesá s rostoucí energií fotonu (Mott & Daniel, 2021).

Neutrony jsou chápány jako základní částice atomů a vykazují dualitu vlny a částic. Jejich energie je v porovnání s rentgenovým zářením nízká (Kono et al., 2022). Neutrony neinteragují s hmotou jako fotony. Nenabitě rychlé neutrony účinně reagují s jádru atomu a produkují protony a gama záření (Jones, 2020). Neutrony nelze urychlovat, protože nemají elektrický náboj. Je však možné je zpomalovat (Beneš et al., 2015, s. 196). Neutrony jsou produkovány štěpnými i jadernými reakcemi. Zdrojem neutronů je jaderný reaktor. Vzhledem k této skutečnosti je vystavení neutronovému záření hlavním rizikovým faktorem pro pracovníky v jaderné energetice. Nebezpečnost neutronového záření byla též prokázána ve spojitosti s použitím jaderných zbraní. Neutrony jsou navíc známou složkou kosmického záření. Poměr zvýšení kyslíku neutronu je nízký, což je významné pro léčbu hypoxických nádorů. Neutrony mají vysoký lineární přenos energie, čehož využívá neutronová brachyterapie. Neutronová brachyterapie zahrnuje použití radionuklidu Californium-252, které emituje rychlé elektrony s energií 2,1 – 2,3 MeV (Loap et al., 2023). Vzhledem k prokázáným účinkům neutronového záření na člověka a životní prostředí je třeba brát v úvahu přímé i nepřímé účinky záření (Lad et al., 2019).

## **1.2 Biologické účinky záření**

Biologické účinky ovlivňuje mimo jiné použitý druh záření, dávka záření a dávkový příkon. (Beneš et al., 2015, s. 205). Účinky záření na tkáně rozlišujeme na časné a pozdní (Gruber & Dörr, 2017). Důležitým faktorem je také metabolický stav organismu v době ozáření. Během průchodu IZ biologickou hmotou atomy excitují a ionizují. Výskyt kyslíku a vysoký obsah vody jsou důležité faktory, které ovlivňují radiosenzitivitu (Beneš et al., 2015, s. 205). Biologické účinky ionizujícího záření mohou být přímé (přerušování řetězce DNA) nebo nepřímé (tvorba volných kyslíkových radikálů) (Pacheco & Stock, 2013). U buněk s nízkým obsahem vody

převládá přímý účinek ionizujícího záření. V nitru jádra buňky dojde k okamžité absorpci zářivé energie. Během nepřímého účinku IZ dochází k radiolýze vody. Tvoří se volné radikály. Tyto radikály jsou velmi agresivní a poškozují důležité molekuly (Beneš et al., 2015, s. 205). Můžeme tedy říci, že IZ je vnější stresor, který působí na komplexní systém organismu. Odezvy organismu na množství přijaté dávky jsou mírně nepředvídatelné. Můžeme však pozorovat určité účinky na organismus (Fornalski et al., 2022).

### **1.2.1 Poškození deoxyribonukleové kyseliny a stochastické účinky**

Pochopení mechanismu biologické odezvy v organismu po expozici IZ je důležité pro zlepšení účinnosti radioterapie. Desítky let se diskutovalo o klíčovém biologickém působišti radiace (Hill, 2018). Závažnost poškození chromozomů je úměrná absorbované dávce záření. Po ozáření normálních buněk se rychle objevují chromozomové aberace. Ty jsou spojeny s prodlouženou zástavou buněčného cyklu a jsou považovány za důležitý mechanismus podílející se na radiaci vyvolané genetické nestabilitě (Koukourakis, 2012). Přibližně jedno století se předpokládalo, že buňky, které budou ozářeny, zaniknou. Hlavním cílem výzkumu se tedy stala DNA (Pouget et al., 2018). Radiací vyvolané poškození DNA může být způsobeno přímou a nepřímou ionizací. Nepřímé poškození DNA bývá vyvoláno hydroxylovými radikály ( $\text{OH}\cdot$ ).  $\text{OH}\cdot$  podněcuje poškození báze DNA nebo přerušování řetězce. Reaktivní prostředí v buňce omezuje životnost  $\text{OH}\cdot$ . Místa poškození jsou tedy omezena na nanometry od dráhy ionizující radiační stopy. IZ vytváří více míst ukládání energie podél radiační dráhy. Vznikají tak clusterová (shluková) místa poškození, která se skládají ze dvou nebo více lézí v rámci dvoušroubovice. Spektrum vzniklých poškození je závislé na kvalitě záření. Tento poznatek byl ověřen pomocí simulace radiačních drah Monte Carlo a následného modelování DNA (Hill, 2018). Později bylo zjištěno, že zářením jsou ovlivněny i jiné jaderné složky, jako například lipidy a proteiny. Původní myšlenka, že pouze jádro je ovlivněno zářením, byla v 90. letech vyvrácena. Začalo se pracovat s novou ideou, která uvažuje intrabuněčné a mezibuněčné mechanismy (Pouget et al., 2018).

Ionizující záření s vysokým a nízkým lineárním přenosem energie (LET) způsobuje různé typy poškození DNA (Kiang & Olabisi, 2019). IZ je v prostoru a čase velice nehomogenní. Při určování biologické odezvy napomohl popis radiačních drah. Tyto dráhy byly často vyobrazeny pomocí zprůměrovaného jednorozměrného členu – LET, který úzce souvisí s průměrnou ztrátou energie podél dráhy (Hill, 2018). Ionizující záření s vysokým LET (neutrony, částice  $\alpha$ , těžké částice kosmického záření) často způsobuje přímé poškození DNA. Zatímco ionizující záření s nízkým LET ( $\gamma$  a X-paprsky) způsobuje poškození DNA ve většině případů nepřímo

tvorbou volných radikálů. (Kiang & Olabisi, 2019). Nanometrové měřítko je významné pro popisy struktur drah, které byly vylepšeny přidáním popisu nenáhodných pohybů a shlukování ionizace podél drah. Předpokládalo se, že letální léze vyžaduje minimálně 1 – 10 ionizací v rozmezí 3 – 10 nm. Předpoklad byl aplikován na údaje savců. Reakce nízkého LET odpovídala 10 a více ionizacím v 7 nm. Vysoký LET vyžadoval 15 a více ionizací v 10 nm. Později byla myšlenka rozšířena o existenci dvou lézí. Léze s nízkou pravděpodobností účinku vyžadující 3 – 9 ionizací ve 3 nm, která dominuje u záření s nízkým LET. Druhá léze s vysokou pravděpodobností účinku vyžadující 10 a více ionizací ve 3 nm, která odpovídá vysokému LET (Hill, 2018). Nicméně bylo prokázáno, že radioterapie s vysokým LET představuje větší biologickou účinnost, než radioterapie s nízkým LET (Lorat et al., 2016). K popisu účinků různých typů IZ slouží relativní biologická účinnost – poměr dávek IZ s nízkým a vysokým obsahem LET potřebným k vyvolání stejného biologického účinku. Vysoký LET je 2 – 4x účinnější při destrukci buněk než identická dávka nízkého LET (Moore et al., 2014).

Během experimentů prováděných na virech, kvasinkách, bakteriích a savčích buňkách bylo zjištěno, že radiosenzitivita je do značné míry závislá na obsahu DNA spolu se schopností opravy DNA. Použití protonového paprsku a mikrojehel emitující  $\alpha$  částice prokázalo, že hlavní radiační působíště bylo uvnitř buněčného jádra. Průkaznost radiačního působíště v DNA zajistily také Augerovy zářiče (elektrony vzniklé vnitřní konverzí), které produkují kaskádu nízkoenergetických elektronů s velmi krátkým dosahem (Hill, 2018). Augerovy zářiče jsou neúčinnější, pokud jsou emitovány blízko buněčného jádra anebo přímo včleněny do DNA. Přítomný vysoký LET je schopný způsobit smrtelné poškození rakovinných buněk (Ku et al., 2019). V případě blokace začlenění se naopak snižuje jejich citlivost (Hill, 2018).

Poškození DNA čelí všechny buňky v těle (Hill, 2018). Akutní vystavení ionizujícímu záření poškozuje makromolekuly a zvyšuje tvorbu reaktivních forem kyslíku (ROS) a dusíku (NOS) (Kiang & Olabisi, 2019). ROS vznikají několik sekund po ozáření. (Sharma & Himburg, 2022). Dochází k narušení buněčného cyklu, apoptóze a autofagii (Kiang & Olabisi, 2019). Endogenní léze jsou převážně produkovány reaktivními formami kyslíku v důsledku aerobního metabolismu. Léze jsou však neustále opravovány řadou účinných opravných mechanismů. Počet lézí DNA produkovaných po vystavení ionizujícímu záření je mnohem nižší než počet lézí endogenních. Léze vyvolané zářením více napomáhají vzniku biologických účinků. Struktura radiační dráhy vytváří prostorovou a časovou korelaci lézí, proto celotělová dávka 3 Gy může být smrtelná (Hill, 2018).

Ionizující záření navozuje poškození báze, jednořetězcových zlomů, křížových vazeb a dvouřetězcových zlomů (DSB) (Kiang & Olabisi, 2019). Je známo, že tvorba radiací vyvolaných DSB se lineárně zvyšuje s dávkou záření (Sharma & Himburg, 2022). V současné době je oprava DSB studována pomocí fosforylace histonu  $\gamma$ H2AX nebo 53BP1 (Hill, 2018). Zvýšení tvorby  $\gamma$ H2AX bylo zjištěno během testování u myši, Göttingenských miniprasat a nehumánních primátů (NHP). Je tedy zřejmé, že tvorba  $\gamma$ H2AX koreluje s přerušением řetězce DNA. Tvorba ložisek  $\gamma$ H2AX byla nalezena v lymfocytech periferní krve a ve vytrhaných chlupcích (Kiang, Olabisi, 2019). Avšak IZ může také produkovat non-DSB léze. Skládají se ze dvou nebo více lézí na stejných nebo opačných vláknecích. Podílí se na významném poškození DNA, přičemž frekvence a spektra opět závisí na kvalitě záření. Izolované léze jsou opravovány rychle s velkou přesností. Zatímco opravy non-DSB clusterových lézí jsou náročnější a komplikovanější. V potaz se musí brát typ, počet a orientace lézí. U bakterií, kvasinek a savčích buněk bylo prokázáno, že tyto clusterové léze vedou ke zvýšeným frekvencím mutací. Clusterové poškození není omezeno pouze na DNA. Narušuje i jiné molekulární struktury v buňce. Frekvence a spektrum clusterového DNA poškození není závislé pouze na LET. Typ částice a 3D rozložení energetické depozice mají významnou roli. Různě nabitě částice stejného LET mohou mít jinou biologickou účinnost pro danou dávku. Dochází ke snížení místní hustoty energie podél dráhy spojené s větším dosahem produkovaných elektronů delta paprsků (Hill, 2018).

Stochastické účinky mají určitou pravděpodobnost, která je přiměřená k dávce ozáření (Beneš et al., 2015, s. 205). Většina rakovin má latenci 20 let od expozice po manifestaci. Účinky chronické radiační expozice jsou proto považovány za stochastické (Bolus, 2022). Předpokládá se, že stochastické účinky se objevují jako reakce na poškození jedné buňky nebo malého počtu buněk (Hamada & Fujimichi, 2014). Malá dávka záření může být příčinou vzniku nádorového onemocnění. S vyšší dávkou záření však stoupá pravděpodobnost výskytu tohoto onemocnění (Beneš et al., 2015, s. 205). Účinky stochastické se v důsledku poškození somatických buněk objeví přímo u ozářené osoby. Dědičné účinky se u potomků ozářené osoby v důsledku mutace reprodukčních buněk objeví později (Hamada & Fujimichi, 2014).

Chronický radiační syndrom (CRS) zahrnuje všechna onemocnění vyvolaná radiací. Onemocnění se mohou projevit až za několik let po expozici (Obrador, et al., 2020). Účinky jsou primárně stochastické. Hlavním rizikem je indukce rakoviny. Také leukémie bývá spojena s chronickou radiační expozicí i v poměrně malých dávkách. Vyšší dávky jsou spojovány s rakovinou štítné žlázy, kostí, plic, aj. Je zde ale možnost výskytu i nerakovinných

nemocí – šedý zákal v oku (Bolos, 2022). Práh pro CRS je zhruba 0,7 – 1,5 Gy při dávkových příkonech větších než 0,1 Gy/rok. Riziko vzniku CRS stoupá při kumulativních dávkách 2 – 3 Gy během 2 – 3 let. Latentní fáze tohoto syndromu trvá přibližně 1 – 5 let. Mezi časné symptomy patří změna vegetativních funkcí a čichové citlivosti. Později se projevuje poškození střevní stěny, které způsobuje trombózu, ischemii, v krajích případech i nekrózu (Obrador et al., 2020). Pozdní účinky záření jsou z velké části nevratné a progresivní (Gruber & Dörr, 2017).

Genomovou nestabilitu (GI) lze chápat jako trvale zvýšený počet mutací a genomových přestaveb. Jedná se o jeden z nejdůležitějších škodlivých koncových bodů NTE. Vyskytuje se v přímo ozářených buňkách, ale také v buňkách, které pouze interagovaly s těmi ozářenými. Může být transgenerační – vyskytuje se u neozářených potomků ozářených myších samců. Ozářené samice myši však zjevně GI nepřenášejí na další generaci (Shuryak & Brenner, 2020). Genetická poškození a GI se mezi tkáněmi liší. Různé orgány mají tak různou náchylnost ke karcinogenezi. Genetická mutace u mužů je jiná než u žen (Yahyapour et al, 2018). GI a vedlejší účinky NTE mohou být vyvolány např. kovy, chemoterapeutickými látkami nebo fotodynamickým stresem. Výzkum mechanismů NTE je velmi slibný pro vývoj klinicky užitečných farmakologických intervencí. Činidla, která brání šíření NTE, mohou potenciálně snížit karcinogenezi vyvolanou zářením (Shuryak & Brenner, 2020). Zajímavé je, že frakcionované ozařování prokázalo vyšší poškození okolních buněk ve srovnání s akutním jednorázovým ozářením (Yahyapour et al, 2018).

### **1.2.2 Tkáňové reakce**

Pro tkáňové reakce (dříve označovány jako deterministické účinky) IZ je typická prahová dávka. Se zvyšující se dávkou stoupá závažnost poškození (Beneš et al., 2015, s. 205). Termín „deterministické účinky“ není zcela přesný, protože kvantitativní účinky nemusí být nutně předem určené (pre-determined) (ICRP, 2007). V případě absorbování dávky přibližně do 100 mGy se ve tkáních neočekávají žádné projevy poškození. Tato myšlenka se vztahuje na jednorázové akutní dávky i na opakované roční expozice (ICRP, 2007). Nízkodávková radiace neboli „low-dose radiation“ je termín označující jakoukoli dávku IZ do 100mGy. Opakovaná expozice nízkodávkovou radiací po určitém časovém období vede ke snížení proliferace neuronů, změně neurogeneze a různým neurologickým komplikacím, včetně psychických poruch. Několik studií ukázalo, že tyto expozice mají nepříznivý dopad na chování zvířat (Narasimhamurthy et al., 2022). Mezi hlavní projevy nízkodávkového ozáření patří NTE, což poukazuje na významnost signalizace. Účinek nízké dávky je pravděpodobně způsoben



dominantním signálem. Signály zahrnují vápník, reaktivní formy dusíku, oxid dusnatý aj. (Mothersill et al., 2022). Tkáňové reakce lze modifikovat pomocí cytokinů a růstových faktorů (ICRP, 2007).

Vysoká dávka ionizujícího záření způsobuje určité specifické účinky. Při určitých dávkách je tedy možné předpokládat rozsah poškození. Vznik postižení je závislý na dávce, dávkovém příkonu, věku, imunitě jedince a typu radiační expozice (Bolus, 2022). Mezi orgány nejvíce citlivé na IZ patří hematopoetický systém, gastrointestinální systém (GIT), kůže, cévní systém, reprodukční systém a mozek (Kiang & Olabisi, 2019). Hematopoetický systém je velmi citlivý na radiační zátěž. Celotělová dávka vyšší, než 2 Gy může vést k úmrtí v průběhu 2 – 8 týdnů po expozici. Dojde totiž k akutní toxicitě kostní dřeně a později ke ztrátě zralých krevních buněk a krevních destiček (Sharma & Himburg, 2022). Krvácení způsobené trombocytopenií je častou příčinou smrti u pacientů s ARS (Dainiak, 2018). Bylo prokázáno, že ve vztahu k nehematopoetickým tkáním nevyjímaje sítnici, kůži, srdce, tenké střevo, je sinusový endotel kostní dřeně citlivější na radiační poškození (Sharma & Himburg, 2022).

ARS má běžně čtyři fáze. První fáze je prodromální. Průběh netrvá dlouho (Beneš et al., 2015, s. 206). Prodromální symptomy po expozici vyšší, než 10 Gy se objevují do 1 – 72 hodin (Nair et al., 2017). Mezi typické příznaky patří celková nevolnost, pocit na zvracení, žízeň, zvracení, bolesti hlavy (Beneš et al., 2015, s. 206). Těžká a rychlá prodromální fáze znamená špatnou klinickou prognózu (Nair et al., 2017).

Latentní fáze je rozdílně dlouhá. Je zcela bez klinických příznaků (Beneš et al., 2015, s. 206). Vytváří klamnou představu o zlepšení symptomů a vyléčení. Laboratorní testy jsou ale abnormální a vykazují lymfopenii a granulocytopenii (Macià i Garau et al., 2011). S vyšší dávkou se doba této fáze krátí (Beneš, et al., 2015, s. 206).

Po latentní fázi následuje období plného rozvoje nemoci. Toto období trvá až tři týdny. Průběh závisí na velikosti absorbované dávky. Objevují se infekce, kardiovaskulární poruchy, horečky. Dochází k dehydrataci, poškození trávicího traktu (Beneš et al., 2015, s. 206). Hematopoetický syndrom se rozvíjí po expozici 1 – 8 Gy. Avšak při dávce pod 1 Gy je pozorovatelný pokles počtu krvinek. Gastrointestinální syndrom se vyskytuje při dávkách mezi 5 – 20 Gy. Neurovaskulární syndrom pak při dávkách vyšších než 20 Gy (Macià i Garau et al., 2011).

Poslední fází je období rekonvalescence. Pokud absorbovaná dávka nebyla smrtelná, dochází pomalu k rekonvalescenci. Při absorpci malých dávek je možné, že dojde k úplnému uzdravení

(Beneš et al., 2015, s. 206). K léčbě ARS jsou často potřeba antibiotika, krevní transfuze, transplantace kmenových buněk (Obrador, et al., 2020).

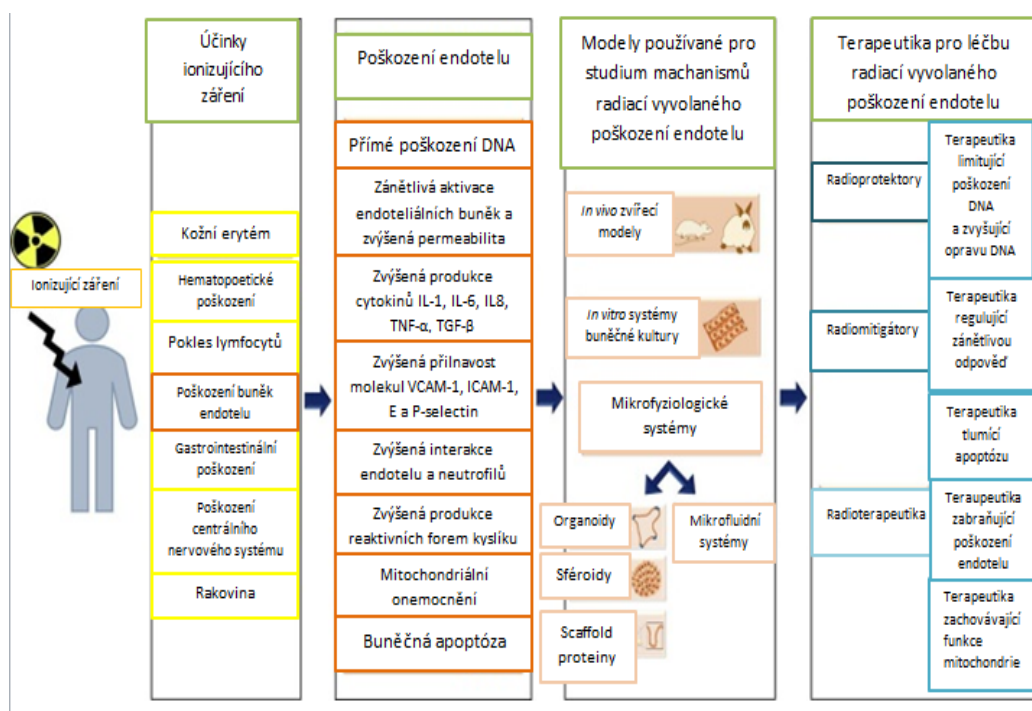
Expozice 1 – 2 Gy způsobuje nevolnost, zvracení, průjem. Expozice 2 – 6 Gy vede k hematopoetickému syndromu. Dochází k poškození kostní dřeně, brzlíku, sleziny. Dávky kolem 4,5 Gy často způsobují postižení krvetvorby a oslabují imunitní systém (Obrador et al., 2020). Poškozený člověk je náchylnější k infekcím a chronickému krvácení. Záření také vytváří na těle popáleniny – radiační dermatitidu. Poranění kůže je charakterizováno ztrátou epidermis a dermis, narušením kožní integrity, což je faktor, který může vyvolat selhání jiných orgánových systémů. Zranění kůže u neozářených myší se hojí 14 dní. U ozářených myší trvá hojení kožního zranění více než 4 týdny (Kiang & Olabisi, 2019).

Se zvyšováním dávky vzniká střevní forma ARS (Beneš et al., 2015, s. 206). Celotělové ozáření dávkou větší, než 8 Gy způsobuje kromě hematopoetických komplikací akutní GIT syndrom. Účinky na GIT se projevují porušením slizniční bariéry (Kiang & Olabisi, 2019). Střevní mikrofóra vnikne do krevního oběhu (Beneš et al., 2015, s. 206). Vysoké dávky mohou také vyvolat gastrointestinální krvácení, anorexii, nevolnost, zvracení, průjem a ztrátu tekutin (Kiang & Olabisi, 2019). Smrtelný je rozvrat vodního a minerálového metabolismu. Poškozen bývá i cévní endotel. Při dávce přibližně 10 Gy je centrálně nervová smrt nezvratná (Beneš et al., 2015, s. 206).

Významným projevujícím se prvkem ARS je hematopoetický akutní radiační syndrom (H-ARS). Vztah dávka – odpověď pro záření vyvolaný H-ARS pomocí protokolů celotělového ozáření (TBI) určuje letální dávky pro H-ARS a zároveň závažnost časově závislých radiačně indukovaných multiorgánových poranění (RI-MODS). Hematologická odpověď modelů ozářených vysokou dávkou (10 – 11 Gy) prokázala neutropenii, trombocytopenii. Modely NHP jsou po TBI používány mimo jiné pro posouzení rekonstituce hematopoetických kmenových buněk. Dále je sledována thymopoeza a obnova B-buněk a T-buněk. Při dávce  $IZ \geq 7,5$  Gy je H-ARS doprovázen gastrointestinálním akutním radiačním syndromem (GI-ARS). Poškození tenkého a tlustého střeva v podobě krvácení, petechie a ekchymózy je silně závislé na dávce. Při hladině dávky  $\geq LD 50/60$  je evidentní výskyt průjmu, který je charakterizován jako řídká, vodnatá a krvavá stolice. Endogenní bakterie mohou vstoupit do systémové cirkulace skrz poraněný epitel. Tento proces se nazývá bakteriální translokace. Následně vzniklé zánětlivé signály se mohou šířit do vzdálených orgánových systémů přes portální žílu nebo do mezenterických lymfatických uzlin, kde hrají roli v následném radiačně indukovaném

multiorgánovém poranění (RI-MOI). Souběžně s H-ARS a GI-ARS se vyvíjí akutní poškození ledvin. Poškození ledvin se objevuje 50 dnů po ozáření 10 Gy. Charakteristickými příznaky jsou mimo jiné tubulární dilatace a glomerulární trombóza. Ztráta tubulárních buněčných jader vede k akutní tubulární nekróze. Deplece extracelulárního objemu má souvislost s časnou mortalitou. Denní léčba dehydratace je proto rozhodujícím faktorem pro přežití. Jako opožděný účinek ARS bylo dále identifikováno chronické poškození ledvin. Průběh ARS je také doprovázen ztrátou tělesné hmotnosti. Zjevné známky multiorgánových radiačních účinků během H-ARS definují latentní období před nadcházejícím zjevným vývojem RI-MOI, které je charakteristické pro opožděné účinky akutní radiační expozice (DEARE). Mezi hlavní příznaky DEARE patří pleurální výpotek a pneumonitida. Všechny oběti, které zažily DEARE, přežily H-ARS. Léčba zahrnuje anestetika, diuretika, protizánětlivé léky, analgetika, antibiotika, sedativa, antipyretika, transfuze krve aj. (Farese et al, 2021).

Neexistuje žádná jasná hranice mezi hematopoetickým syndromem, GIT syndromem, kožním syndromem, imunologickým syndromem nebo mozkovým příznakem. Všechny se objevují kontinuálně v závislosti na citlivosti jednotlivých systémů k IZ (Kiang & Olabisi, 2019). Na buněčné úrovni vyvolá IZ okamžité poškození endotelu (viz obrázek 2) charakterizované apoptickou buněčnou smrtí. Kromě akutního poškození endotelu vyvolává IZ dlouhodobé funkční změny v endotelu, které přispívají k patogenezi dalších pozdních chorob (Sharma & Himburg, 2022).



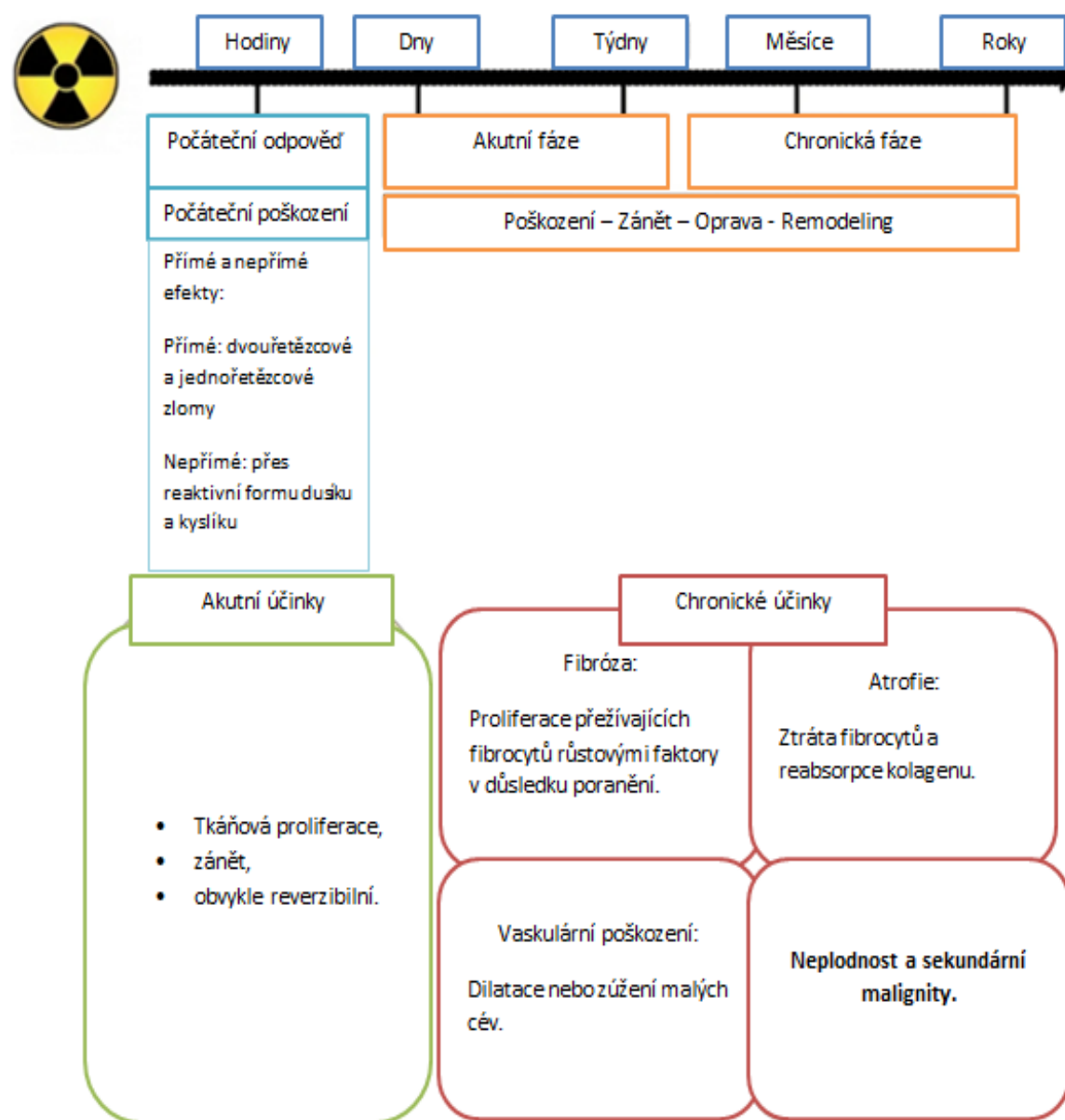
Obrázek 2 – Poškození endotelu zářením (Wijerathne et al., 2021, upraveno autorem).

### 1.3 Multiorgánová dysfunkce a multiorgánové selhání

Vysoká dávka akutní radiační expozice způsobuje zvýšené riziko rozvoje řady pozdních multiorgánových poškození (viz obrázek 3). Oběti, které přežijí akutní fázi ARS, trpí DEARE (Wu & Orschell, 2023). DEARE se typicky jeví jako chronické onemocnění postihující více orgánových systémů. Vývoj DEARE trvá měsíce až roky (Singh & Olabisi, 2017). Vzniká určitou kombinací oxidačního stresu, zánětu, fibrózy (Wu & Orschell, 2023). Chronický zánět a přetrvávající oxidační stres mají obrovský podíl na závažnosti vývoje DEARE (Unthank et al., 2019). Kmenové buňky ztrácí schopnost sebeobnovy (Wu & Orschell, 2023). Subsyndromy ARS a DEARE jsou komplikovány souběžnými popáleninami, otevřenými ranami, zlomeninami... (Satyamitra et al., 2021). U mnoha tkání citlivých na pozdní záření (plíce, ledviny, srdce, mozek, urogenitální trakt) se objevuje trvalá vaskulární dysfunkce. Dochází ke strukturálním změnám – malformace, regrese cév. Zvyšuje se riziko rozvoje řady kardiovaskulárních onemocnění včetně ischemické choroby srdeční, arteriosklerózy a kardiomyopatie. Při radiační enteropatii dochází ke snížení funkce sliznice a ke vzniku trvalé vaskulární dysfunkce (Sharma & Himburg, 2022). Jedná se o mnohočetné následky IZ (radiační pneumonitida, radiační nefropatie po zhruba 120 dnech v závislosti na počáteční dávce). U hlodavců se DEARE projevuje poškozením i jiných orgánů – mozek, srdce... Tato poranění jsou ale smrtelná při dávkách částečného ozáření těla vyšších než těch, které způsobují smrtelnou toxicitu kostní dřeně nebo plic (Gasperetti et al., 2021). Pro myši model po TBI vysokou dávkou přichází letalita do 30 dnů. Dochází k destrukci kostní dřeně, oslabení imunitního systému, krvácení a infekci. V krvi ozářených myši nastává významné snížení cirkulujících lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček (Satyamitra et al., 2021). Experimenty naznačily, že hematopoetické růstové hormony dokáží chránit hematopoetické kmenové buňky, protože podporují klid a udržují tím produkci kmenových buněk (Gasperetti et al., 2021).

Obvykle se DEARE po zhruba 42 dnech (v závislosti na počáteční dávce) projevuje v plicích jako radiační pneumonitida. Plíce jsou velmi citlivá tkáň na IZ. Náhylnost k poškození je velká. Omezuje účinnost a úspěšnost léčby při rakovině plic. Reakce na ozáření plic se typicky dělí na časnou radiační toxicitu a pozdní radiační toxicitu. K časně radiační toxicitě dojde během pár hodin až několika dnů po expozici. Pozdní radiační toxicita se projevuje měsíce až roky po léčbě. Mezi typické projevy patří tkáňová fibróza, nekróza, atrofie a vaskulární poranění (Giuranno et al., 2019). Endoteliální dysfunkce je však společná pro obě fáze poranění a přispívá k patogenezi pneumonitidy a fibrózy. Radiační pneumonitida je charakterizována mimo jiné plicním edémem, ztíženým dýcháním a kašlem. U zvířecích modelů po měsíci od

expozice 10 Gy v oblasti hrudníku byly pozorovány výrazné změny v plicní vaskulatuře. Došlo ke ztrátě plicních cév a vaskulární resistenci. Po šesti týdnech od ozáření vysokou dávkou je v plicích krys pozorovatelná zvýšená vaskulární permeabilita (Sharma & Himburg, 2022). Akutní a chronický zánět může vyústit v plicní fibrózu a intersticiální plicní onemocnění, které může mít za následek fatální zjizvení plic. Pneumonitida způsobuje úbytek epiteliálních buněk, edém intersticiálního a vzdušného prostoru (Singh & Olabisi, 2017). Kardiovaskulární onemocnění bývají častou příčinou úmrtí osob, které přežily výbuch atomové bomby nebo jaderné nehody (Klaus et al., 2021).



Obrázek 3 – Akutní a chronická fáze radiačního poškození (Mun et al., 2018, upraveno autorem).

Renální tkáň je velice senzitivní. Ve velkém množství způsobí ionizační záření radiační nefropatii (RN) (Klaus et al., 2021). Glomerulární endotel je vysoce specializovaný typ endoteliálních buněk. Jedná se o primární místo poškození v ledvině. Filtruje obrovské objemy plazmy přes transcelulární póry. Při radiačním poškození můžeme pozorovat strukturální změny glomerulárního endotelu – otok, oddělení od bazální membrány. Dochází ke snížení rychlosti glomerulární filtrace a poklesu renálních funkcí (Sharma & Himburg, 2022). Chronické poškození ledvin se projevuje více než 18 měsíců po ozáření (Klaus, et al., 2021). RN je po zhruba 120 dnech spojena s kardiovaskulárním onemocněním po TBI. Cévní endotel je považován za jednu z nejcitlivějších nehematopoetických tkání v těle a po ozáření dochází k jeho ztrátě a současně tedy k poškozování více orgánů (Unthank et al., 2019). Mezi další patologie, které byly zjištěny, patří ztlustění perikardu, ztráta buněk hladkého střeva v koronární vaskulatuře a snížená ejekční frakce (Miller et al., 2020). Opožděné účinky radiace také způsobují radionekrózu. Poškozená tkáň má narušené cévní zásobení a dochází k rozpadu tkáně. Radiace poškozují kapilární řečiště a arterioly, proto nastává relativní tkáňová hypoxie a následná fibróza. Radionekróza měkkých tkání se může vyvinout 6 měsíců až několik let po expozici. Nové kapiláry v poškozené tkáni mají tendenci růst dezorganizovaně, což vede k teleangiektáziím. Záření je schopno poškodit povrchovou i hlubokou tkáň (Buboltz et al., 2022). Většina znalostí byla získána pozorováním osob, kteří buď přežili výbuch atomové bomby, nebo pacientů, kteří podstoupili radioterapii (Kiang & Olabisi, 2019).

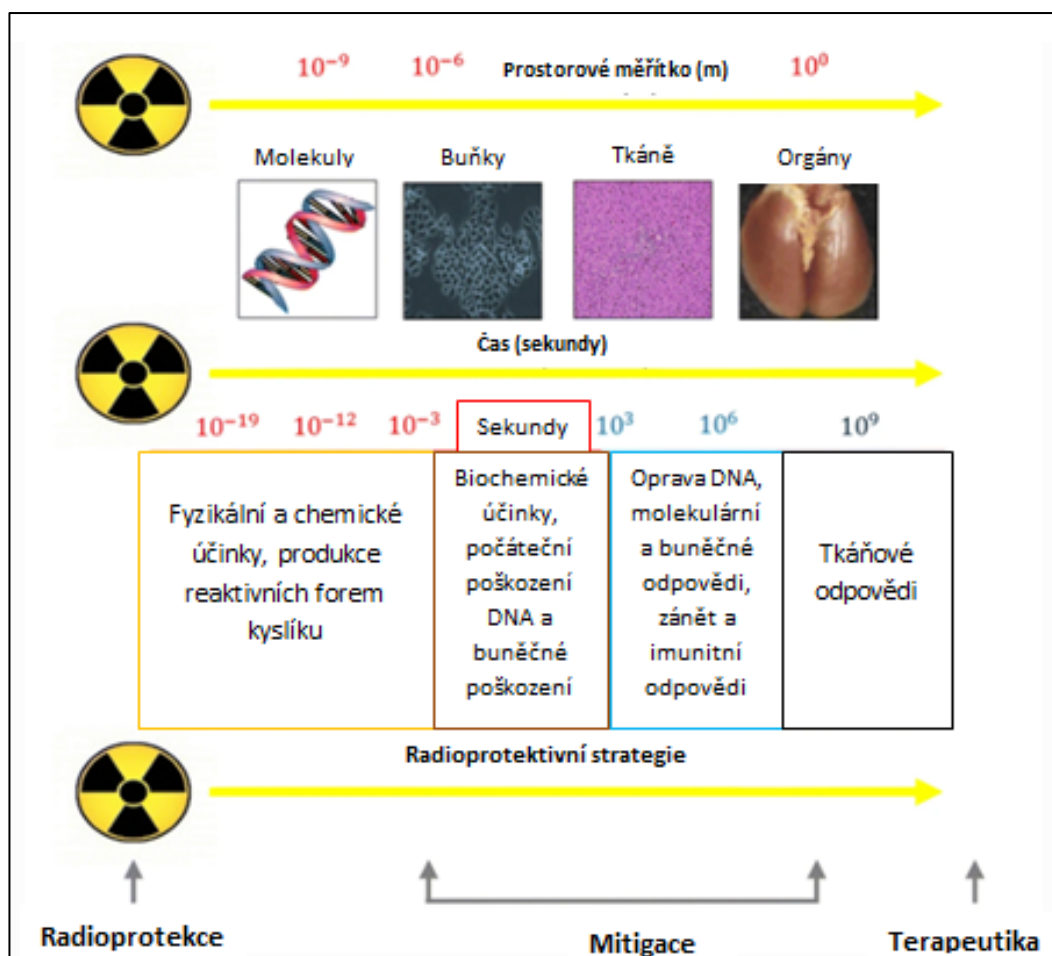
Souběžná a vzájemně závislá poranění různých orgánových systémů vedou k radiačně indukované multiorgánové dysfunkci a multiorgánovému selhání (RI-MOF) (Kiang & Olabisi, 2019). Multiorgánová toxicita je pozdní a akutní (Sharma & Himburg, 2022). V důsledku těchto onemocnění může dojít ke smrti poškozeného jedince (Kiang & Olabisi, 2019). RI-MOF je spojeno s vysokou mortalitou. Ve většině případů oběti záření umírají na těžká traumata, pankreatitidu, popáleniny. Čím vyšší je počet poškozených a selhávajících orgánů, tím vyšší je mortalita (Tanigawa, 2021). Experimenty prokázaly, že samice testovaných zvířat jsou citlivější na účinky záření než samci. Mladší zvířata jsou považována za odolnější vůči IZ než zvířata starší. Na základě těchto zjištění není ale známo, zda již existující onemocnění nevyvolané radiací může ovlivnit závažnost radiačního poškození. Na zvířecích modelech (myši, potkani, morčata, psi, prasata) byla prokázána závažnost kombinovaného poškození. Kombinované poškození způsobuje ztrátu tělesné hmotnosti, sepsi, špatné hojení ran... V případě infekcí, popálenin dochází k úmrtí i po ozáření nižší dávkou (Kiang & Olabisi, 2019).

Při nadměrném ozáření endotelu ztrácí funkci endoteliální bariéra. Endotel je v podstatě selektivní bariéra a reguluje transport tekutin, rozpuštěných látek, makromolekul a buněk z krve do tkáňového prostoru (Sharma & Himburg, 2022). Klíčovou roli pro vznik RI-MOD a RI-MOF tedy může hrát právě endotel, protože dodává kyslík do buněk a tkání (Kiang & Olabisi, 2019). Terapie nadměrného ozáření proto vyžaduje transfuze, antimikrobiální léky, molekulární klonované hematopoetické růstové faktory a transplantace krvetvorných buněk (Lazarus et al., 2022). O konkrétních terapeutických metodách hovoří další úsek práce.

## 2 TERAPIE AKUTNÍHO RADIAČNÍHO POŠKOZENÍ

Možnosti terapie proti IZ jsou předmětem výzkumu celá desetiletí (Obrador et al., 2020). Již rok po objevení IZ byly zavedeny tři základní principy radiační ochrany – čas, vzdálenost, stínění. Až v roce 1925 se konal první Mezinárodní radiologický kongres, který zvažoval vytvoření standardů ochrany. V průběhu let byl název této organizace vícekrát změněn. Od roku 1950 je známa pod názvem Mezinárodní komise pro radiologickou ochranu (ICRP). Organizace se zabývá ochranou lidí, zvířat, a životního prostředí před škodlivými účinky IZ (Clarke & Valentin, 2009).

Z hlediska ochrany před IZ rozlišujeme radioprotektory (profylaxe), radiomitigátory (použití brzy po ozáření) a terapeutika (viz obrázek 4) (Singh & Seed, 2019). Jedná se o chemické regulátory. Radioprotektory slouží k redukci poškození způsobené zářením v normálních tkáních. Jsou podávány ještě před samotným ozářením. Radiomitigátory snižují toxicitu i po ozáření, proto se podávají nejčastěji během prvních 24 hodin (Obrador, et al., 2020).



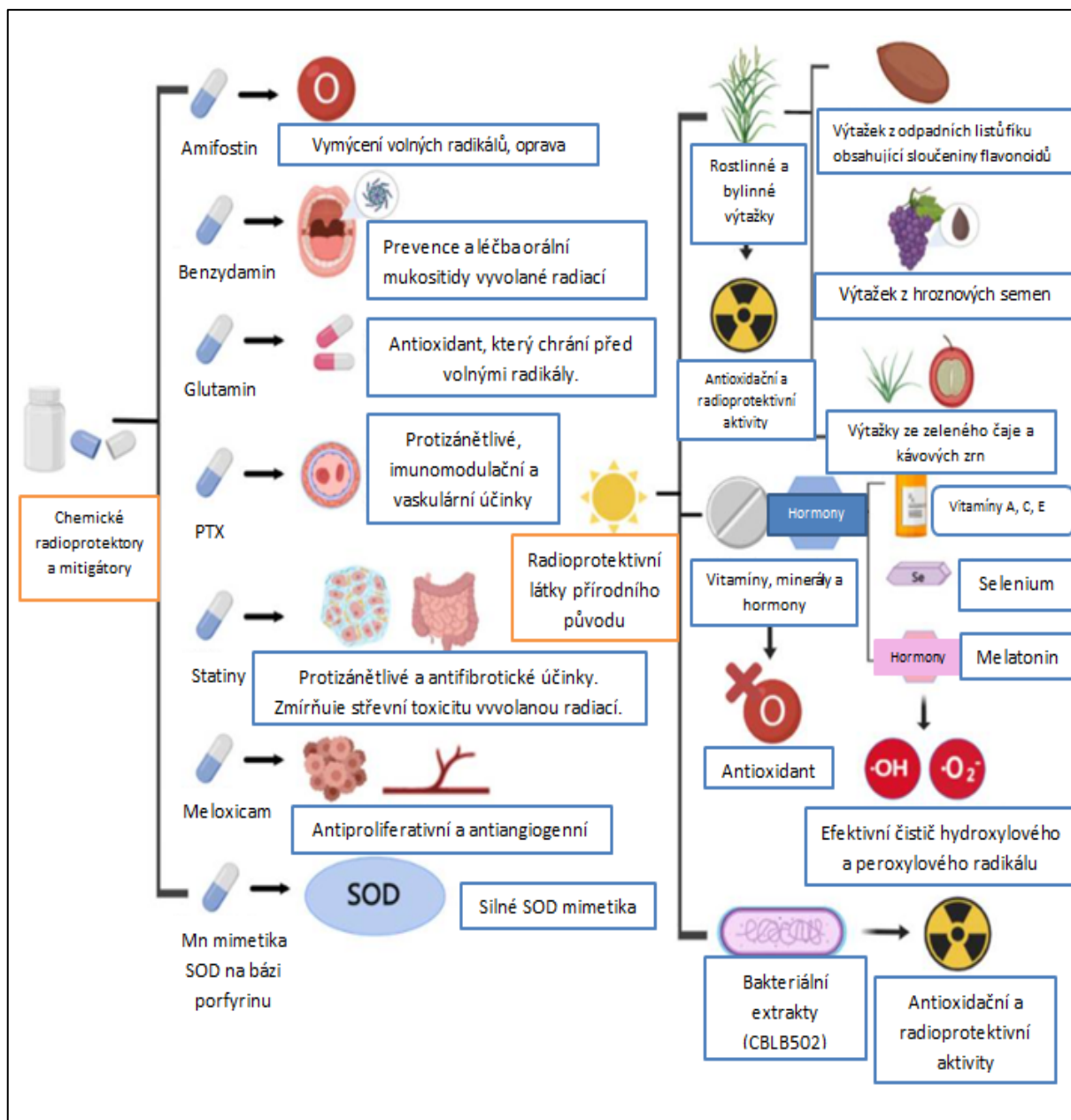
Obrázek 4 – Radioprotektivní strategie (Mun et al., 2018, upraveno autorem).



Radiomitigátory a radioprotektory jsou využívány k léčbě již vzniklých radiačních zranění způsobených nadměrnou expozicí (viz obrázek 5). Ideální radioprotektory a radiomitigátory by měly být stabilní. Podávání léků by mělo být snadné. Léky by neměly být toxické a snižovat kvalitu života. Zcela ideální radioprotektory ani radiomitigátory zatím nebyly nalezeny (Obrador, et al., 2020). U pacientů léčených radioterapií je primární snaha snížit karcinogenezi. Radioprotektiva jsou velice důležitá pro minimalizaci akumulace genetických mutací. Riziko výskytu druhotných nádorů pro radioterapii je totiž vysoké. Účinnost radioprotektiv je možná již od vystavení buněk radiaci až dobu výskytu genetické mutace, buněčné smrti, dezorganizace tkáně. Podání radioprotektiv podporuje zvrácení destruktivního procesu (Koukourakis, 2012).

Mezi často zkoumané radioprotektory patří sloučeniny síry. Pokud jsou exogenní thioly přítomny během ozáření, mohou ochránit buňky *in vitro*. Zároveň dokáží chránit buňky laboratorních zvířat při expozici. Avšak bylo prokázáno, že thioly mohou negativně působit na aerobní radiosenzitivní buňky a hypoxické radiorezistentní buňky. V současné době je jediný thiol schválený Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv cytoprotektivní adjuvans Amifostin (WR-2721). Experimenty byly prováděny s dalšími molekulami, které obsahují thiol (cystein, cysteamin, cystamin...) (Obrador et al., 2020).

Další předpokládaný mechanismus radioprotektiv je v podobě blokátorů spotřeby kyslíku. Počátkem 60. let 20. století byl hydroxytryptamin vnímán jako možné radioprotektivum, protože snižoval spotřebu kyslíku. V současné době Amifostin, jediný schválený klinický radioprotektivní prostředek, se projevuje mimo jiné také jako vychytávač/lapač volných radikálů. Snížení spotřeby buněčného kyslíku lze dosáhnout také zesílením aktivity hypoxií indukovatelných faktorů HIF-1 $\alpha$  a HIF-2 $\alpha$ . Superoxid dismutáza (SOD) jsou enzymy přeměňující kyslíkové radikály na peroxid vodíku. Fungují jako lapače volných radikálů. Mají významnou roli v ochraně organismu před kyslíkem (Koukourakis, 2012). Dokáží totiž řídit hladinu kyslíkových a dusíkových radikálů. Dále také slouží jako signální molekuly. Ve vysokých hladinách se ale mohou stát toxickými (Wang et al., 2018). Amifostin je jedním z nejúčinnějších induktorů mangan-dependentní SOD (Koukourakis, 2012).



Obrázek 5 – Hlavní radioprotektory a mitigátory (Liu, et al., 2023, upraveno autorem).

Radiační expozici dělíme na vnější a vnitřní. Výskyt radioaktivního materiálu na kůži představuje vnější kontaminaci. Naopak o vnitřní expozici se jedná v případě vdechnutí nebo požití radionuklidu (Obrador et al., 2020). Účinky vnitřní kontaminace mohou být časně nebo pozdní. Mezi časně účinky patří například poškození gastrointestinálního traktu. Převážná část účinků vnitřní kontaminace je pozdních. Projevují se až po několika letech. Nejčastěji jako leukémie, poruchy krvetvorby a nádory (Beneš et al., 2015, s. 206).

Hlavní zkoumaná oblast současného výzkumu je modelování biologické odpovědi na poškození DNA a následná oprava. Buňky mají řadu opravných mechanismů DNA. Důležitým faktorem při určení osudu buňky je iniciovaná biologická odpověď (Hill, 2018). Složky

epiteliálních a hemopoetických buněk kostní dřeně se nepřetržitě regenerují. K úplné obnově celého epiteliálního kompartmentu střevního traktu dojde během několika dnů. Např. fibroblasty jsou ale pomalu proliferující buňky (Koukourakis, 2012). Modifikace biologické odpovědi je omezena u IZ s vysokým LET. Komplexní clusterové léze jsou totiž obtížně opravitelné i při plně funkčních opravných drahách (Hill, 2018). Opravný proces vede buď k přežití buňky, nebo ke spuštění buněčné smrti (např. apoptóza). Poškození pozdě reagujících buněčných kompartmentů zapříčiní časnou dysfunkci a chronickou fázi, která vede k destrukci orgánu. Farmakologickou a molekulární interferencí je možné blokovat některé tyto destruktivní procesy. Důležitým prvkem, který řídí smrt a přežití buněk, je autofágní mechanismus. Mezerové spoje umožňují tok malých molekul mezi buňkami – ionty vápníku, nukleotidy a peptidy. Zaměření se na mezerové spoje a jejich proteiny, jmenovitě konexiny, se může ukázat jako důležité při hledání radioprotektiv, které by blokovaly vedlejší účinky v částečně ozářeném orgánu (Koukourakis, 2012).

## **2.1 Klinicky schválená terapie**

Záření v lidském těle způsobuje různé biologické defekty v buňkách. Vhodné terapie jsou navrhovány tak, aby pomohly minimalizovat poškození způsobené IZ. Během léčby ARS či DEARE je třeba také věnovat pozornost ochraně zdravých buněk (Shivappa & Bernhardt, 2022). Různé studie ukázaly, že sloučeniny odvozeny z přírodních zdrojů mají málo vedlejších účinků. Přírodní zdroje se proto stávají předmětem testování. V jejich molekulární struktuře jsou mimo jiné často přítomny alkaloidy, těkavé oleje a taniny, díky kterým mají radioprotektivní vlastnosti (Lang et al., 2021).

Úřadem pro kontrolu (FDA) je americká vládní agentura, která zajišťuje bezpečnost a účinnost humánních a veterinárních léčiv, biologických produktů a zdravotnických prostředků. FDA pomáhá urychlit inovace, díky nimž jsou lékařské produkty efektivnější a bezpečnější. Zaměřuje se na zajištění a bezpečnost produktů emitující radiační záření (U. S. FDA, 2023).

Evropská léková agentura (EMA) je decentralizovaná agentura Evropské unie odpovědná za vědecké hodnocení, dohled a monitorování bezpečnosti léčiv v Evropě. Agentura je řízena nezávislou správní radou. Jedná se o síťovou organizaci, jejíž součástí jsou tisíce odborníků z celé Evropy (European Medicines Agency, 2023).

Klinický management se primárně řídí doporučeními Světové zdravotnické organizace (WHO). Připravenost nemocnic je nesmírně důležitá. Pacienti mohou vyhledávat lékařskou péči sahající od kombinovaných poranění až po psychiatrická traumata (Dainiak, 2018). WHO aplikovala

přísný systém pro hodnocení léčebných strategií. Protiopatření s potenciálním přínosem zahrnují cytokiny. Pro pacienty s hematopoetickým syndromem pak transplantaci hematopoetických kmenových buněk (Dainiak & Albanese, 2022). WHO poskytuje politické poradenství a technickou pomoc v oblasti veřejného zdraví a klinické intervence v radiologických a mimořádných jaderných událostech. WHO také pomáhá při obstarávání nebo sdílení zdravotnického materiálu mezi zeměmi. V případě nouze může WHO usnadnit převoz pacienta do země, ve které jsou potřebné služby (WHO, 2023).

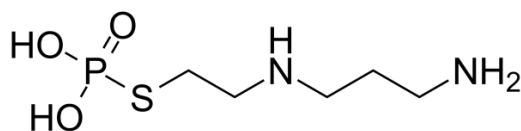
Mezinárodní zdravotní řád vyžaduje, aby veškeré země zajistily zdroje léčby v případě vzniku mimořádných událostí v oblasti zdraví. V roce 2021 valné shromáždění WHO vyzvalo k vybudování požadovaných kapacit a zdrojů a k vytvoření zásob léků nezbytných pro léčbu člověka vystaveného IZ. Jedním z nejzávažnějších důsledků nadměrné expozice je ARS. Projevuje se jako hematopoetický syndrom a v závislosti na dávce dále vykazuje gastrointestinální, kardiovaskulární a neurologické syndromy. Kardiovaskulární a neurologické syndromy jsou považovány za neléčitelné a vyžadují pouze paliativní péči. (WHO, 2023).

Léčiva podléhají národním farmaceutickým předpisům a schválením. Regulační status lékařských protiopatření (MCM) se v jednotlivých zemích liší. WHO poskytuje souhrn klíčových MCM v některých zemích pro které byla udělena regulační schválení pro radiologická zranění. Níže uvedený jodid draselný je schválen pro indikaci související s radiačním poškozením v těchto zemích: Kanada, Německo, Francie, Velká Británie, Japonsko, Rusko, USA. Hexakyanidoželezitan železitý na rozdíl od jodidu draselného nebyl schválen v Kanadě a ve Velké Británii. Chelatační látky s prvky vápníku a zinku nebyly schváleny pouze v Kanadě. Ve Velké Británii byly schváleny, ale k jiným léčebným účelům. Konkrétní léčiva jsou prezentována níže.

### **2.1.1 Amifostin**

Amifostin (AMF, WR-2721, Ethyol, gamafos) je důležitý vícetypový radioprotektivní prostředek (viz obrázek 6). Je jediným činidlem testovaným a oficiálně schváleným pro velmi úzké spektrum radiační toxicity (Koukourakis, 2012). AMF byl schválen FDA v USA již v roce 1995 pro intravenózní použití. Je indikován ke snížení kumulativní renální toxicity, která se objevuje při opakovaném podávání cisplatiny u pacientek s pokročilým karcinomem vaječnicků. Dále bývá AMF indikován ke snížení výskytu xerostomie u pacientů s pooperační radiační léčbou rakoviny hlavy a krku (DailyMed, 2022). Jedná se o cytoprotektivní látku. Amifostin je účinný radioprotektor, ale zároveň ve vysokých dávkách velmi toxický. Může způsobovat

poruchy horního a dolního GIT. Mezi další toxické účinky patří hypotenze, ospalost. Méně závažné účinky se pak projevují v podobě malátnosti, kovové chuti, horečky... Existence těchto účinků podněcuje k výzkumu analogických látek, které by mohly být pro tělo příznivější. (Singh & Seed, 2019).



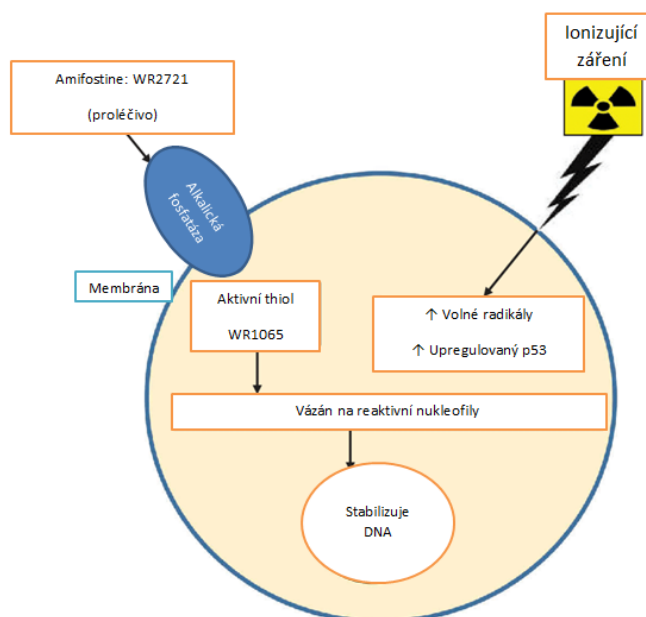
Obrázek 6 – Molekula Amifostinu (MedChemExpress, 2023).

Pro vývoj léčiv je podstatný koncept konverze dávek mezi různými druhy zvířecích modelů a člověkem (Singh & Seed, 2019). Je důležité pečlivě zvážit rozdíly mezi druhy ve farmakokinetice a farmakodynamice. Klíčové je allometrické škálování, které bere v potaz normalizaci dávky na plochu povrchu těla (Nair & Jacob, 2016). Studie na modelech hlodavců ukázaly, že nízké dávky AMF chrání hematopoetické progenitory v krvetvorných tkáních ozářených myši. Radioprotekce nemusí být dostatečná pro zajištění přežití, ale stačí k částečné ochraně vitálních tkání (Singh & Seed, 2019). Svůj radioprotektivní účinek prokazuje AMF vychytáváním volných radikálů. Jednou z biochemických funkcí AMF je vykazovat antioxidační účinek (Sen et al., 2017)

Amifostin může být distribuován ve svalech v podobném množství jako v krvi. Normální tkáně aktivně koncentrují AMF. Distribuce AMF z krve do normálních tkání celého těla je tedy rychlá. Z experimentů vyplynulo, že naopak distribuce AMF z tkáně do krve bývá pomalá. Podávání AMF významně snížilo pO<sub>2</sub> ve svalu. Z tohoto zjištění plyne, že změna lokalizace kyslíku a indukce hypoxie jsou pravděpodobně důležitými faktory pro radioprotektivní účinek AMF (Ueno et al., 2017).

AMF je bílý krystalický prášek snadno rozpustitelný ve vodě. Ve tkáních je defosforylován enzymem alkalickou fosfatázou na aktivní volný thiolový metabolit (WR1065), který je pravděpodobně zodpovědný za snížení toxicity účinků záření. V porovnání s nádorovou tkání má normální tkáň větší aktivitu alkalické fosfatázy, vyšší pH a lepší vaskularitu. AMF díky těmto faktorům odlišně chrání normální tkáně (Dailymed, 2022). AMF chrání před poškozením DNA, které může vyvolat záření nebo chemoterapeutická látka. Záření způsobí výskyt volných radikálů a upregulaci p53. Aktivní thiol se naváže na reaktivní nukleofily a tím stabilizuje DNA (viz obrázek 7). AMF má antimutagenní a antikarcinogenní vlastnosti. Ovlivňuje růst a progresi

buněčného cyklu (Singh & Seed, 2019). Po vstupu AMF do organismu dochází k rychlejší tvorbě aktivního thiolového metabolitu. Vysoká koncentrace thiolového metabolitu v normálních nenádorových tkáních je náchylná k vytvoření vazby s reaktivními metabolity cisplatin. Díky této vazbě dochází k detoxikaci. Distribuční poločas menší, než minuta a poločas eliminace přibližně 8 minut jsou jednoznačné důkazy, které poukazují na rychlé vylučování AMF z plazmy. Zhruba 6 minut po podání léku zůstává v plazmě méně než 10 % AMF. Po rychlé metabolizaci na aktivní volný thiolový metabolit vzniká disulfidový metabolit, který je méně aktivní (Singh & Seed, 2019).



**Obrázek 7 – Mechanismus Amifostinu (Singh & Seed, 2019, upraveno autorem).**

Amifostin má mimo jiné příznivý vliv na progresi buněčného cyklu. Je výjimečný svými antimutagenními a antikarcinogenními vlastnostmi. Pro zmírnění byla prováděna kombinace Amifostinu s cytokinem růstový faktor stimuluje kolonie granulocytů (G-CSF) na myším modelu. Amifostin byl použit jako radioprotektor a G-CSF jako radiomitigátor. U myši byla mimo jiné detekována zrychlená obnova kostní dřeně a buněk periferní krve (Singh & Seed, 2019).

AMF se používá převážně k prevenci radioterapií indukovaných onemocnění – mukozitida, sucho v ústech, dysfagie, plicní fibróza, pneumonie. Léčba AMF během radioterapie rakoviny plic snižuje výskyt radiační pneumonitidy až o 16 %. AMF se podává intravenózně. Lék je rychle odstraňován z krevního oběhu. Snadno metabolizuje a má vysokou citlivost na žaludeční kyselinu, proto přímé perorální podání není zcela možné. Výzkumný tým nedávno vytvořil

orálně dostupný AMF, který může zabránit zářením způsobenému poškození střev. Velice potřebné jsou tedy radioprotektory s perorálním podáním, vysokou účinností, nízkou toxicitou a dlouhým trváním účinku (Liu et al, 2023).

### **2.1.2 Jodid draselný**

Jodid draselný (KI) ovlivňuje produkci hormonu štítné žlázy v těle. Užívá se zejména při léčbě závažných případů tyreotoxikózy. Je to sůl, která má schopnost chránit štítnou žlázu v případě vysoké radiační expozice. Výraznou roli hraje v ochraně štítné žlázy při požití radiofarmak (Torti & Correa, 2022). Štítná žláza produkuje hormony, které jsou nutné pro modulaci energetického metabolismu. Jód je nezbytný pro produkci hormonů štítné žlázy. Jód-131 je radioizotop jódu. Koncentruje se ve štítné žláze a uvolňuje záření. Absorbovaný radiojód je metabolizován v játrech a vylučován močovými cestami. Během vylučování se dále vyskytuje ve žlučníku, ledvinách, močovém měchýři, močovodech (Yavuz & Puckett, 2022). KI byl FDA schválen v prosinci 2001. Mezi nežádoucí účinky patří otok slinných žláz a kožní vyrážky (U. S. FDA, 2012).

V případě jaderné havárie snižuje úmrtnost a morbiditu rakoviny štítné žlázy. Podání jednou denně zajistí blokaci vychytávání radiojódu ve štítné žláze. KI zaplaví štítnou žlázu neradioaktivním jódem a zabrání tak vychytávání radioaktivních molekul, které jsou následně vylučovány močí. Podávání nízkých dávek po krátkou dobu (méně než 2 týdny) ve většině případů nezpůsobuje nepříznivé účinky. KI má hořkou až kovovou chuť, doporučuje se tedy podávat s džusem nebo mlékem (Torti & Correa, 2022). Aby byl lék opravdu účinný, měl by být podáván krátce před nebo krátce po expozici (Kazzi et al., 2015). Kontraindikací pro užívání KI je mimo jiné onemocnění štítné žlázy nebo užívání léku ovlivňující funkci štítné žlázy. Výhodou KI je jeho velká účinnost a nízká cena (Torti & Correa, 2022). Jodid draselný je ve formě tablet nebo perorálních kapek volně prodejný lék (Chmil et al., 2023). Dávka KI závisí na věku poškozeného (Kazzi et al., 2015). Nejrizikovější skupinou jsou kojenci, děti, těhotné a kojící ženy (U. S. FDA, 2012).

### **2.1.3 Chelatační látky s prvky vápníku a zinku**

Chelatační látky jsou molekuly podávány k léčbě kontaminace radioaktivních prvků – plutonium, americium, curium (Dumit et al., 2020). Chelatační činidlo schválené FDA pro kontaminaci těžkými kovy je diethylenetriaminpentaacetát (DTPA) a jeho vápenatá (Ca-DTPA) a zinečnatá sůl (Zn-DTPA) (U.S. FDA, 2015). DTPA se převážně váže na plutonium cirkulující v krvi a extracelulárních tekutinách. Novější studie poukazují na schopnost DTPA

vázat se na plutonium nebo americium na povrchu kostí a v intracelulárních kompartmentech v játrech. (Sokolova et al., 2021). Po vazbě na výše zmíněné radioaktivní prvky jsou pak společně vylučovány močí (U. S. FDA, 2015).

Jedná se o organické sloučeniny (Chmil et al., 2023). Zn-DTPA má speciální fyzikálně-chemické vlastnosti (Yu et al, 2018). Běžně se podává intravenózně. Inhalace ve formě aerosolu je však lepší způsob pro přímé dodání do plic (Mehri et al., 2018). Zn-DTPA je distribuováno z krve zejména v extracelulární tekutině. Do buněk vstupuje pomalu a v omezené míře (Voicu et al., 2021).

Léčba pomocí Ca-DTPA a Zn-DTPA ovlivňuje biokinetiku aktinidu. Vylučování aktinidu se zrychluje (Dumit et al., 2020). Ca-DTPA a Zn-DTPA byly schváleny ke klinickému použití 11. 8. 2004. Neměly by však být podávány současně. Pokud jsou k dispozici oba léky, podává se Ca-DTPA jako první. V případě nutnosti další léčby se použije Zn-DTPA. Toto doporučení plyne z prokázané vyšší účinnosti Ca-DTPA během prvních 24 hodin po vnitřní kontaminaci. Po 24 hodinách je účinnost Ca-DTPA a Zn-DTPA podobná. Ca-DTPA však způsobuje větší ztrátu esenciálních kovů (např. zinek) z těla, proto je pro udržovací léčbu vhodnější Zn-DTPA (U. S. FDA, 2015). Preferovaným lékem pro léčbu těhotných žen s vnitřní kontaminací je právě Zn-DTPA, protože nehrozí tak velká ztráta manganu a zinku v těle (Kazzi et al., 2015). Ca-DTPA ani Zn-DTPA neléčí kontaminaci radioaktivním jódem, uranem, neptuniem a jejich účinnost je nízká v případě výskytu komplikací způsobených radiační expozicí (úbytek kostní dřevě) (U. S. FDA, 2015).

#### **2.1.4 Hexakyanidoželezitan železitý – radiogardáza**

Hexakyanidoželezitan železitý (radiogardáza, pruská modř) účinně působí jako prvek v protipatření před vnitřní kontaminací cesiem nebo thaliem (Chmil et al., 2023). Jedná se o schválené antidotum pro vnitřní dekontaminaci (Aaseth et al, 2019). Podle podmínek přípravy lze rozdělit pruskou modř na rozpustnou a nerozpustnou. Nerozpustná forma má defekty ve své kubické mřížce, což představuje otevřenou strukturu. Díky volným místům je schopna pruská modř zachycovat molekuly a ionty (plynné molekuly, uhlovodíky, luminiscenční molekuly) do své mřížky (Estelrich & Busquets, 2021). Ionty cesia a thalia jsou vychytávány v GIT pomocí mechanismů – výměna iontů, fyzikální adsorpce a zachycování iontů. Mechanismy spolupracují a zabraňují iontům cesia a thalia resorpci ze střeva do krevního řečiště (Chmil et al., 2023). Vylučování z moči je přesunuto do stolice, což napomáhá ke snížení sekundární



radiační dávky dodané do těla (Kazzi et al., 2015). Kromě cesia a thalia je radiogardáza schopna adsorbovat další monovalentní a divalentní kationty (Estelrich & Busquets, 2021).

Použití radiogardázy bylo poprvé schváleno 2. 10. 2003. Podává se perorálně (U. S. FDA, 2018). Dávka pro dospělé má hodnotu 3 g každých 8 hodin po dobu nejméně 30 dnů (Kazzi et al., 2015). Po podání látky ihned po expozici bylo prokázáno zvýšení rychlosti vylučování cesia-137 a thalia z jater do střeva a následně do stolice. Mezi časté vedlejší účinky patří zácpa a žaludeční nevolnost. (U. S. FDA, 2018). Svě užití radiogardáza nachází také v prevenci akutního radiačního syndromu (Adams & Casagrande, 2019).

### 2.1.5 Radiomitigátory: Neupogen, Neulasta, Leukine a Nplate

Polyfarmacie je nutná k léčbě mnohočetných nemocí vyvolaných zářeními. Tkáňové dysfunkce mohou způsobit rozvoj lymfomu brzlíku, fibrózu, ukládání kolagenu v srdci, plicích, ledvinách. Kombinovaná poranění – řezné rány a popáleniny mohou zhoršit následky ozáření. U ozářených myší se zpomalilo hojení ran a významně se zvýšilo poškození tkáně. Již dříve bylo zmíněno, že prozatím byly schváleny 4 lékařské protipatření FDA k léčbě ARS. Jedná se o Neupogen, Neulasta, Leukine a Nplate (viz tabulka 1). Všechny byly schváleny individuálně, nepoužívají se jako polyfarmaceutika. MCM jsou vyvíjeny podle pravidel USA FDA „Animal Rule“ (Satyamitra et al., 2021). K posouzení účinnosti radioprotektiv Neupogen a Neulasta byl použit NHP – makak rhesus, což vedlo k jejich schválení FDA pro H-ARS (Singh & Olabisi, 2017).

**Tabulka 1 – Radiomitigátory**

Konečný název	Chemická molekula	Molekulová podstata	Schváleno FDA
Neupogen	Filgrastim	G-CSF	březen 2015
Neulasta	PEG-filgrastim	G-CSF	listopad 2015
Leukine	Sargramostim	GM-CSF	29. března 2018
Nplate	Romiplostim	antagonista trombopoetinového receptoru	28. ledna 2021

Neupogen a Neulasta jsou rekombinantní proteiny G-CSF, které pacientům s H-ARS pomáhají obnovou buněk kostní dřeně. Vyvinou se v bílé krvinky a bojují proti infekcím – granulocytům. Neupogen snižuje výskyt infekce, která se projevuje febrilní neutropenií. Zkracuje dobu zotavení neutrofilů. Lék nesmí být podáván pacientům se závažnou alergií na faktory stimulující kolonie granulocytů (U. S. FDA, 2023). Nejčastější hlášené nežádoucí účinky

spojené s podáním Neupogenu jsou horečka, bolest, vyrážka, kašel, dušnost, bolest hlavy a krvácení z nosu (U. S. FDA, 2019). Neulasta je rekombinantní protein filgrastimu, který má na sebe kovalentně navázanou molekulu polyethylenglykolu (PEG), což způsobuje prodloužené trvání účinku. Zabraňuje vzniku neutropenie tím, že zvýší hladinu neutrofilů v těle indukci proliferace a diferenciací. Zvyšuje přežití zralých neutrofilů. Může způsobit hypersenzitivní reakce. Častým nežádoucím účinkem je bolest kostí (Parker et al., 2023). Neulasta zvyšuje přežití u pacientů akutně vystavených myelosupresivním dávkám záření. Nedoporučuje se podávat lidem, kteří trpí alergickou reakcí na faktor stimulující kolonie lidských granulocytů – pegfilgrastim, filgrastim (U. S. FDA, 2023).

Leukine je rekombinantní protein granulocyto-makrofágového kolonie stimulujícího faktoru (GM-CSF), což je leukocytární růstový faktor pro populaci jak neutrofilů, tak makrofágů. Zkracuje dobu zotavení neutrofilů a snižuje výskyt život ohrožující infekce. Leukine je zakázáno podávat pacientům se závažnou alergií na faktor stimulující kolonii lidských granulocytů (sargramostim). Nedoporučuje se podávat Leukine osobám alergickým na produkty obsahující droždí (U. S. FDA, 2023). Bylo prokázáno, že Leukine zvyšuje přežití, když je podáván až 48 hodin po expozici (U. S. FDA, 2018).

Nplate – romiplostim je fúzní protein antagonist trombopoetinového receptoru. Bývá indikován k léčbě trombocytopenie. Zvyšuje přežití dětských (také donošených novorozenců) a dospělých pacientů akutně vystavených myelosupresivním dávkám záření (U. S. FDA, 2023). Podílí se na stimulaci produkce krevních destiček. Jednorázové podání snížilo závažnost a dobu trvání trombocytopenie u letálně TBI myši. Podání do 24 hodin dramaticky zvýšilo pravděpodobnost přežití (Bunin et al., 2020). Nebyly zaznamenány žádné kontraindikace k podání (U. S. FDA, 2023).

Subjekty, které byly vystaveny více než 5 Gy okamžitého záření, vykazují cytopenii krevních buněk. Jsou léčeny pomocí stimulace granulocytů – Neupogen, Neulasta. Neupogen používaný pro ARS se zdá být bezpečný a nemá žádné časné nebo pozdní nepříznivé renální účinky (Cohen et al., 2019). Během studií na Göttingenských prasatech vyšlo najevo, že Neulasta snížila dobu trvání neutropenie a výskyt orgánového krvácení. Neulasta přispívá k příznivým účinkům při léčbě H-ARS – zlepšuje endoteliální homeostázu a bariérové funkce (Legesse et al., 2019).

28. listopadu 2022 FDA schválila novou indikaci pro Udenyca (PEG-filgrastim) k léčbě a následnému zvýšení pravděpodobnosti přežití dospělých a dětských pacientů, kteří byli

vystavení myelosupresivním dávkám záření (U. S. FDA, 2023). Udenyca je velice podobná léčivu s názvem Neulasta. V podstatě mezi nimi neexistuje žádný klinicky významný rozdíl. Použití Udenycy je však mnohem levnější (Drugs.com, 2023). Udenyca je růstový faktor leukocytů. Stala se pátým lékařským protiopatřením, které bylo schválené FDA. Zároveň je jako první biosimilární. 3. března 2023 FDA schválila novou jednodávkovou autoinjektorovou verzi přípravku Udenyca. Snižuje výskyt infekce, která se projevuje febrilní neutropenií. Lék nesmí být podáván pacientům se závažnou alergickou reakcí na faktory stimulující kolonie granulocytů – pegfilgrastimové nebo filgrastimové produkty (U. S. FDA, 2023).

## **2.2 Nové terapie v klinickém testování**

Proces vývoje léčiv se skládá z pěti kroků. Prvním krokem je objevování a vývoj léku. V této fázi procesu mohou být tisíce potenciálních kandidátů. Po testování však jen málo sloučenin vypadá slibně. Jakmile dojde k identifikaci slibných sloučenin pro vývoj, provádějí se experimenty ke sběru informací o mechanismech účinku, vstřebávání léku, toxicitě... Druhý krok se zabývá předklinickým výzkumem, který dělíme na *in vitro* a *in vivo*. Výzkumníci se musí držet správné laboratorní praxe. Preklinické studie nejsou většinou příliš rozsáhlé. Musí poskytovat podrobné informace o dávkování a úrovni toxicity. Následně se rozhoduje, zda je vhodné testovat lék na lidech. Třetí krok se zabývá klinickým výzkumem. Jedná se o studie prováděné na lidech. Zahájí se proces „Investigational New Drug Process“, který se musí uskutečnit předtím, než začne klinický výzkum. Žádost o zahájení výzkumu se předkládá FDA. Výzkumníci poté navrhnou klinické studie, které odpoví na konkrétní výzkumné otázky týkající se lékařského produktu. Studie se řídí specifickým studijním plánem, který byl vyvinut výzkumníkem nebo výrobcem. Čtvrtý krok se zaměřuje na recenzi léků FDA. Vývojář podá žádost o uvedení léku na trh. Kontrolní tým FDA prozkoumá předložené údaje o léku a rozhodne o jeho schválení či neschválení. V případě, že FDA označí lék za bezpečný a účinný, je nutné upřesnit způsob užívání. Poslední krok se zabývá monitorováním bezpečnosti léčiv po uvedení na trh. Skutečný obraz o bezpečnosti léku se vyvíjí v průběhu měsíců, let. Úředníci FDA provádějí kontroly zařízení na výrobu léků. Ujistějí se, že je dodržována správná praxe výrobce (U. S. FDA, 2018). Níže jsou uvedeny nové terapeutické metody, které byly klinicky testovány.

### **2.2.1 RadProtect®**

RadProtect® (CCM-Ami) je vyroben z polyethylenglykolu blokovaného polyglutamovými kyselinami. Obsahuje amifostin, který je zapouzdřen a stabilizován iontem železa. S iontem železa chelatují příbuzné krevní proteiny a dochází k uvolnění amifostinu (Chmil et al., 2023).

CCM-Ami, nová polyethylenglykolová micela zapouzdřená amifostinem, prokázala radioprotektivní vlastnosti po TBI  $^{60}\text{Co}$ . CCM-Ami byla aplikována intravenózně 90 minut před expozicí. Farmakokinetické výsledky prokázaly, že po aplikaci byla plazmatická koncentrace WR-1065 (aktivní forma amifostinu) vyšší než u modelů léčených amifostinem. Toto zjištění naznačuje, že hematopoetická ochrana způsobená CCM-Ami má zásadní vliv na zvyšování přežití modelů vystavených radiační toxicitě (Chen et al., 2015). Souhrnně lze říci, že RadProtect® využívá micelární částice k poskytnutí radiační ochrany díky uvolňování cytoprotektivního AMF (Anselmo & Mitragotri, 2016).

### **2.2.2 BIO 300 Oral Powder**

Sójové boby nebo fava fazole obsahují BIO 300 (genistein). Řadí se mezi isoflavonoidy (Li et al., 2022). BIO 300 je antioxidant (Chmil et al., 2023). Molekulová struktura se podobá estrogeneru (Singh & Seed, 2020). Je také schopný zastavit buněčný cyklus a apoptózu (Chmil et al., 2023). Stimuluje totiž kontrolní body buněčného cyklu a potlačuje růst buněk – zvyšuje odolnost vůči IZ. Pokud je genistein podán před ozářením, chrání před radiací vyvolaným akutním myeloidním poškozením (Li et al., 2022). Byly prokázány radioprotektivní účinky proti H-ARS (Chmil et al., 2023). Genistein je schopný zastavit hematopoetické kmenové buňky ve fázi G2/M (Li et al., 2022). Preklinické studie na myších a psích modelech prokázaly radiomitigační účinky proti DEARE (Chmil et al., 2023). Toto činidlo se osvědčilo jako zmírňovač letální radiací indukované pneumonitidy/fibrózy na hrudníku myšího modelu. V současné době je BIO 300 zkoumán u NHP (Li et al., 2022). Zvažuje se případné využití BIO 300 k ochraně astronautů před vystavením kosmickému záření během letů (Singh & Seed, 2020).

Začátek studie „Safety and Pharmacokinetic Study of BIO 300 Capsules“ se uskutečnil během června 2007 jménem Humanetics Corporation (Minnesota, USA). K výzkumu byli přijati muži a ženy ve věku 18 – 64 let. Ženy předložily negativní těhotenský test. Pro obě pohlaví bylo povinností předložit negativní screening na drogy. Osoby, které pravidelně konzumují více než 5 alkoholických nápojů týdně, byly vyřazeny. Mezi osoby nevyhovující výzkumu také patřily subjekty alergické na sóju, isoflavony nebo jakoukoli složku testovaného produktu. Všechny subjekty musely být zdravé. Studie byla ukončena v průběhu října 2007 (ClinicalTrials.gov, 2015). Primární měření sledovalo bezpečnost léku a monitorování nežádoucích účinků. Sekundární měření obsahovalo farmakokinetické hodnocení analýzou volného a celkového obsahu BIO 300 v séru pacienta ve více časových bodech. Tobolky BIO 300 byly podávány jednorázově s eskalací dávky (500, 1000, 1500 a 2000 mg) (ClinicalTrials.gov, 2015).

Studie „BIO 300 Oral Powder Safety and Pharmacokinetics“ započala 8. prosince 2020 a byla prováděna společností Humanetics Corporation ve městě Saint Paul. Perorální prášek BIO 300 byl podáván experimentálně jednou dávkou (500, 1000, 2000 mg). Příjemci byli dobrovolníci ve věku 18 – 64 let bez ohledu na pohlaví. Dobrovolníci museli být zdraví nekuřáci. U žen ve fertilním věku byl požadován negativní těhotenský test do 72 hodin od zahájení léčby. Nutná byla adekvátní funkce jater, ledvin a přiměřená hematopoetická funkce. Subjekty musely být schopny číst a poskytnout písemný informovaný souhlas. Důležitá byla ochota a schopnost dodržet všechny plánované návštěvy, plán léčby, laboratorní testy... Subjekty dále musely souhlasit s absencí heterosexuálního styku nebo používáním spolehlivé antikoncepce po dobu 7 dní po poslední dávce. U subjektů nesměly být nalezeny žádné zdravotní abnormality. Studie skončila 6. července 2021 (ClinicalTrials.gov, 2021).

Léčivo je vyvíjeno jako radiační opatření proti H-ARS a DEARE. Účinnost BIO 300 orálního prášku byla potvrzena výrazným zmírněním škodlivých účinků IZ. Bezpečnost léčiva byla taktéž potvrzena (Li et al., 2022).

### **2.2.3 Eltrombopag**

Získaná aplastická anémie zahrnuje primární selhání kostní dřeně a projevuje se pancytopenií (Peffault de Latour et al., 2022). Eltrombopag, nízkomolekulární perorální agonista receptoru pro trombopoetin, byl schválen pro pacienty s těžkou aplastickou anémií ve věku 2 let a starší (Lesmana et al., 2021). Používá se i v případě nízkého počtu krevních destiček v souvislosti s chronickou imunitní trombocytopenií (U. S. FDA, 2015). Přidání Eltrombopagu ke standardní imunosupresivní léčbě zlepšilo rychlost a sílu hematologické odpovědi u dříve neléčených pacientů. Při používání Eltrombopagu nedochází ke zvýšení toxických účinků. V kombinaci se standardním koňským antihymocytárním globulinem a cyklosporinem je velice účinný. Eltrombopag stimuluje hematopoézu navzdory vysokým hladinám endogenního trombopoetinu. Nezávisle na svých molekulárních mechanismech hematopoézu udržuje a získává tak čas na imunosupresi, aby omezil imunitní útok na hematopoetické kmenové buňky (Peffault de Latour et al., 2022).

Začátek studie „Phase I Study of Eltrombopag for Promoting Thrombopoiesis After Total Body Irradiation“ je datován v průběhu prosince 2009. Informace o studii poskytla Jane Liesveld. Osoby vhodné k výzkumu byly dospělí jedinci. Na pohlaví nebyl brán zřetel. Subjekty podstoupily autologní nebo alogenní transplantaci kmenových buněk od sourozence, příbuzného dárce, nepříbuzného dárce za použití léčby zahrnující alespoň 4 Gy TBI.

Transplantace se prováděla v případě např. akutní myeloidní leukémie, Hodgkinova lymfomu, Non-Hodgkinova lymfomu, akutní lymfoblastické leukémie. Z výběru byli vyloučeni jedinci s HIV infekcí nebo osoby, které již dříve byly léčeny Eltrombopagem. Zařazeny nebyly těhotné a kojící ženy. Těžké onemocnění jater bylo jasnou kontraindikací. K ukončení studie došlo během prosince 2015. Primárním cílem měření bylo zjištění maximální tolerované dávky. Jako sekundární cíl byla zkoumána doba do přihojení krevních destiček. Následně byl zkoumán medián počtu transfúzí krevních destiček do dne přihojení (ClinicalTrials.gov, 2016).

Užití léčiva Eltrombopag bylo uznáno za bezpečné. Mechanismy léčiva však stále vyžadují monitorování, protože existuje nízké riziko vzniku hepatotoxicity a trombózy (Kim et al., 2018).

#### **2.2.4 HemaMax™ (rHuIL-12)**

HemaMax™, rekombinantní lidský interleukin-12, je imunoregulační protein. Dokáže obnovit hematopoetickou funkci a zároveň zlepšit imunitní mechanismus (Guo et al. 2017). Reguluje zánětlivé reakce, pomáhá vytvářet přirozenou odolnost vůči infekcím a napomáhá při kontrole adaptivních imunitních reakcí (Chmil et al., 2023). HemaMax prokázal svou účinnost při podávání 24 hodin po celotělovém ozáření u NHP a 48 hodin po ozáření u myší (Dicarlo et al., 2019). Mezi schopnosti tohoto cytokinu patří specifické stimulování progenitorů kostní dřeně a hematopoézu obecně. Během léčby HemaMaxem byla zaznamenána obnova víceřadých progenitorových kompartmentů v kostní dřeni. Charakteristickým účinkem rHuIL-12 je indukce interferonu-gama v T-buňkách, NK buňkách a makrofázích. Zlepšily se také funkce GIT. Ztráta hmotnosti byla zmírněna (Chmil et al., 2023). Jedna dávka 12μg podaná subkutánně vyvolá hematologické a imunitní účinky s malou toxicitou. Toto podání bylo bezpečné a dobře tolerované. Studie naznačují, že HemaMax může mít příznivé účinky na ledviny a napomáhat při hojení ran (Dicarlo et al., 2019).

Výzkum „Safety and Tolerability of HemaMax™ (rHuIL-12) as Radiation Countermeasure“ se zaměřuje na hematopoetický syndrom v důsledku ARS. Studie začala v průběhu srpna 2012 ve městě Madison pod vedením společnosti Neumedicines Inc. (Kalifornie, USA). Testována byla obě pohlaví ve věku 18 – 45 let. Předpoklady pro přijetí zahrnovaly normální EKG, vitální funkce, výsledky laboratorních testů. Nutná je účinná antikoncepce a abstinence od sexu. Těhotné ženy nelze zahrnout do výzkumu. Screening drog musí být negativní. Osoby závislé na alkoholu jsou považovány za nezpůsobilé k výzkumu. Alergie jakéhokoli druhu je významnou kontraindikací. Primárním cílem měření bylo stanovit bezpečnost a snášenlivost

HemaMaxu u zdravých jedinců. Sekundárním cílem měření bylo charakterizovat farmakokinetiku, farmakodynamiku a imunogenicitu HemaMaxu. V průběhu výzkumu byla podána jednorázová subkutánní dávka 12 mikrogramů HemaMax. Jednorázově byla také subkutánně podána dávka Placeba (ClinicalTrials.gov, 2018).

Studie „Safety Study of HemaMax™ (rHuIL-12) to Treat Acute Radiation Syndrome“ započala v lednu 2015. Autorem byla společnost Neumedicines Inc. Studie probíhala v USA (Daytona Beach, Evansville, Dallas, Madison). Účelem bylo určit, zda je lék bezpečný a účinný podle zvířecího pravidla FDA. Přijímání byli zdraví dobrovolníci ve věku 18 – 75 let bez ohledu na pohlaví. Dobrovolníci museli mít normální vitální funkce, výsledky laboratorních testů a EKG. Podmínkou dále byl negativní screening drog a u žen negativní těhotenský test. Experimentálně bylo podáno 12 mikrogramů HemaMax. Dále byla podána jednorázová subkutánní dávka placebo. Primárním cílem bylo zjištění bezpečnosti a snášenlivosti HemaMax. Sekundárními cíli pak byly farmakokinetika, farmakodynamika a imunogenicitu produktu HemaMax. Studie byla ukončena v dubnu 2016 (ClinicalTrials.gov, 2018).

V případě rozvážného použití je HemaMax™ bezpečný. Výrazně podporuje hematopoetický systém u pacientů, kteří byli vystaveni letální radiaci (Gokhale et al., 2014).

### **2.2.5 KMRC011**

KMRC011 je agonistou Toll-like receptoru 5. Mechanismus účinku je prostřednictvím aktivace jaderného faktoru  $\kappa$ B, což způsobuje expresi různých genů odpovědných za produkci cytokinů a antiapoptotických faktorů. Úlohou KMRC011 je regulace zánětu, apoptózy, buněčné proliferace a diferenciaci. Zvyšuje hladinu G-CSF a počet neutrofilů (Chmil et al., 2023). Nejčastějším nežádoucím účinkem byla reakce v místě vpichu, která nesouvisela s dávkou. Jednorázové intramuskulární podání bylo u zdravých lidí tolerováno (Yang et al., 2021).

Zahájení studie „A Clinical Trial to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characteristics of KMRC011“ se uskutečnilo 11. června 2018 v Gangnam-gu. Autorem studie je Intron Biotechnology, Inc. (Jižní Korea). Testování probíhalo pouze na mužích ve věku 19 – 55 let. Vybrané subjekty musely být zdravé bez známek poškození jater, ledvin, imunitního systému, dýchacího systému, endokrinního systému, kardiovaskulárního systému, atd. Významnými kontraindikacemi jsou hypersenzitivní reakce na složky hodnoceného přípravku. Zkoumané léčivo je podáváno intramuskulárně, proto osoby s trombocytopenií nebo koagulopatií nemohou být zařazeny. Subjekty, které vypijí více než 140 g alkoholu týdně nebo vykouří minimálně 10 cigaret denně,

taktéž nebyly zařazeny. Studie byla ukončena 28. listopadu 2019. Lék KMRC011 byl podáván po dávkách 5, 10, 15, 20 a 25 mikrogramů nebo bylo podáváno placebo po dávkách 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 a 0,5 ml (ClinicalTrials.gov, 2021).

Používání KMRC011 nevyvolalo žádné toxikologické změny. Modely, na kterých byla použita maximální dávka, vykazovaly zvýšený počet bílých krvinek a neutrofilů (Lee et al., 2019).

### **2.2.6 PLX-R18**

Jedná se o produkt stromálních buněk odvozený z 3D expandované placenty. Je určený k léčbě hematologických poruch. Buňky *in vitro* vylučují hematopoetické proteiny, stimulují tvorbu kolonií a indukují migraci kostní dřeně. Léčba pomocí PLX-R18 významně zvýšila přežití po ozáření. Zvedla se buněčnost periferní krve. Aplikace léku zeslabila biomarkery aplazie kostní dřeně, sepsi a systémový zánět. Bylo prokázáno, že buňky PLX-R18 jsou bezpečné a dobře tolerované lidmi. Ochrana organismu se projevuje zrychleným obnovením počtu bílých krvinek, lymfocytů, neutrofilů a krevních destiček (Kumar et al., 2022). Je nepravděpodobné, že by se injikované buňky PLX-R18 dostaly do mikroprostředí kostní dřeně (Metheny et al., 2018).

Studie „PLX-R18 s názvem Open-label Phase I Study to Evaluate the Safety of PLX-R18 for the Post-Exposure Prevention or Treatment of Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome“ byla zahájena počátkem roku 2021. Výzkum byl veden společností Pluristem Ltd. (Izrael). Cílem celé studie je zhodnotit bezpečnost intramuskulárního podání PLX-R18 u subjektů, které byly vystaveny IZ a hrozí tak rozvoj H-ARS. Součástí výzkumu se mohl stát dospělý člověk bez ohledu na pohlaví. Subjekt musel podepsat informovaný souhlas. Léčba PLX-R18 smí být zahájena do 4 dnů po ozáření. Vhodným subjektem se mohl stát člověk, který byl vystaven dávce větší než 1 Gy. V těle nesmí být přítomna aktivní malignita, nekontrolovaná infekce, hepatitida A, B, C. Kontraindikací je těhotenství. Primárně byly sledovány veškeré nežádoucí reakce. Sekundární měření bylo zaměřeno na celkové přežití a obnovu buněk. Odhadované ukončení studie bylo stanoveno na prosinec 2021. Avšak prozatím studie nebyla ukončena a její stav nebyl ověřen (ClinicalTrials.gov, 2020).

PLX-R18 prokázal svou účinnost v případě podání 24 hodin před ozářením. Premedikace zajistila rychlejší ústup cytopenie. Došlo k zeslabení sepsy a systémového zánětu (Kumar et al., 2022).



## 2.3 Další terapie

Níže uvedená terapeutická léčiva jsou rozmanitá, avšak neméně důležitá. Sdílejí podstatnou schopnost inhibice zánětu nebo toxicity v souvislosti s ozářením.

### 2.3.1 Benzydamin

Benzydamin je nesteroidní léčivo s protizánětlivými účinky. Dokáže inhibovat zánětlivé faktory tumor nekrotizující faktor (TNF)  $\alpha$  a interleukinu 1 $\beta$ . Vyznačuje se antipyretickými a analgetickými účinky. Benzydamin byl schválen pro prevenci a léčbu radioterapií indukované orální mukozitidy (RTOM), která se vyskytuje ve většině případů léčby nádorů hlavy a krku (Liu et al, 2023). RTOM způsobuje dysfagii, změny chuti, ztrátu chuti a sekundární infekce. Projevuje se vznikem erytému na sliznici, krvácením, tkáňovou nekrózou aj. Na začátku záření dochází k poškození buněk. Následně vznikají volné radikály, které ničí bazální epiteliální buňky. Počet zánětlivých faktorů narůstá a následuje buněčná smrt. Zvýšení počtu prozánětlivých cytokinů způsobí slizniční ulcerace. Sekundární infekce se urychlí. Následuje proliferace epitelu a buněčná/tkáňová diferenciací (Daugėlaitė et al, 2019). U pacientů podstupující radioterapii výplach ústní dutiny benzydaminem významně snížil míru RTOM (Liu et al, 2023). Užití benzydaminu v podobě benzydamin hydrochlorid ústní vody mělo zatím příznivé účinky (Davy & Heathcote, 2021).

### 2.3.2 Glutamin

Glutamin snižuje nežádoucí účinky radioterapie. Zároveň zlepšuje tělesnou toleranci radioterapeutickým postupům (Liu et al, 2023). Jedná se o dietní aminokyselinu, která je donorem dusíku potřebným pro hojení tkání po ozáření. Tělo je schopno si tuto kyselinu také syntetizovat. V případě potřeby ji lze získat i ze stravy (Anderson & Lalla, 2020). Glutamin je velmi nápomocný při hojení střevní sliznice po radioterapii. Významnost pozorujeme u pacientů s radioenteritidou, kdy zmírňuje nežádoucí účinky. Má také preventivní charakter. Použitím glutaminu u pacientek podstupujících radioterapii rakoviny prsu můžeme dosáhnout snížení výskytu radiačního poškození. Užívání tobolek sloučenin glutaminů zabraňuje vzniku enteritidy a ezofagitidy. Bylo prokázáno, že glutamin zlepšuje imunitní funkce těla (Liu et al, 2023). Ukázalo se, že glutamin snižuje výskyt nádorů u myši geneticky predisponovaných k rozvoji spinocelulárního karcinomu (Anderson & Lalla, 2020). Glutamin byl schválen pro svou protizánětlivou funkci u normálních buněk. Významný je taktéž jeho proapoptický účinek u rakovinných buněk. Glutamin je podstatnou živinou pro leukocyty, kterým napomáhá v zotavení po ozáření. Radioprotektivní funkci prokazuje glutamin také jako prekurzor glutathionu (Chmil et al., 2023).

### 2.3.3 Pentoxifylin

Pentoxifylin (PTX) je derivátem methylxantinu. Má protizánětlivý, imunomodulační a vaskulární účinek. Používá se k léčbě kožní fibrózy nebo nekrózy způsobené radioterapií. Často se kombinuje s vitamínem E po resekci a rekonstrukci prsu. Perorální podání PTX snižuje riziko orální mukozitidy. V experimentální studii PTX dokonce potlačil upregulaci receptoru pro TNF receptoru a neuronální citlivost u pacientů s RTOM (Liu et al, 2023). Výjimečný mechanismus účinku PTX, jeho dobrá snášenlivost, minimální lékové interakce z něj činí vhodnou primární/doplňkovou možnost léčby u mnoha dermatologických onemocnění (Balazic et al, 2023). Látky PTX, kyselina ursodeoxycholová, nízkodávkový heparin byly společně testovány na ochranu jaterního parenchymu. PTX a kyselina ursodeoxycholová snižují počet TNF- $\alpha$ . PTX navíc zvyšuje množství nezánnětlivých prostaglandinů (Seidensticker et al., 2014).

### 2.3.4 Statiny

Statiny jsou léčiva schválena díky své schopnosti snižovat hladinu lipidů (Liu et al, 2023). Statiny mají pleiotropní účinky, které zvyšují účinnost při léčbě rakoviny a zmírňování toxicity (Bourguillon et al., 2021). Zároveň zmírňují radiací indukovaný zánět (Liu et al, 2023). Statiny hrají roli v léčbě rakoviny (tlustého střeva, prsu, prostaty). Je prokázáno, že dokáží omezit progresi rakoviny podporou buněčné apoptózy. Způsobují adheze a angiogeneze rakovinných buněk (An et al, 2022). Dále zmírňují gastrointestinální symptomy vyvolané IZ u pacientů léčených radioterapií pánve. Vykazují dlouhodobé ochranné účinky. U samců myši perorální podání simvastatinu zlepšilo stav hematopoetického poškození a gastrointestinální dysfunkce. Naopak u samic myši došlo ke zhoršení symptomů. Tento jev vypovídá o pohlavně specifických rozdílech ve střevní flóře. Z toho vyplývá, že použití statinů k léčbě může být specifické pro pohlaví. Prokázalo se, že statiny zabraňují srdečním onemocněním způsobeným IZ (Liu et al, 2023).

### 2.3.5 Meloxicam

Meloxicam patří mezi nesteroidní protizánětlivá léčiva (Liu et al, 2023). Meloxicam byl schválen k použití pro úlevu od známek osteoartrózy, revmatoidní artritidy a juvenilní revmatoidní artritidy (U. S. FDA, 2011). Zmírňuje také gastrointestinální toxicitu a zajišťuje zlepšení radiační snášenlivosti. Byl použit jako radioprotektor v dolní čelisti ozářených potkanů. Jednorázová dávka meloxicamu hodinu po smrtelné dávce zvyšuje dobu přežití o 30 dní. Naopak je neúčinné podávat meloxicam 24 hodin po letální dávce (Liu et al, 2023). Testy prováděné na kočkách prokázaly, že nízká dávka meloxicamu v kombinaci s toceranibem

je bezpečná a dobře tolerovaná. Je však jasné, že ke stanovení maximální tolerované dávky meloxicamu je zapotřebí sběr většího množství dat (Keepman & Pellin, 2022).

### 2.3.6 Metformin

Metformin je léčivo předepisováno pro léčbu diabetu 2. typu. Bylo ale zjištěno, že má radiomitigační potenciál pro ARS. Podání metforminu 24 hodin po ozáření (jednorázově) výrazně zesílilo účinnost AMF (Singh & Seed, 2019). Metformin vykazuje radioprotektivní a radiosenzitivní účinky, proto je schválen k terapii ARS (Liu et al, 2023). Je schopný aktivovat p53, apoptózu, autofagii. Snižuje tvorbu ROS a poškození DNA (Lv & Guo, 2020). Snížením nádorových kmenových buněk, potlačením proliferace a hypoxie zvyšuje radiační odpověď. Brání invazím a metastázám karcinomu jícnu, které byly vyvolány IZ. Metformin má velký potenciál stát se radioprotektorem proti apoptóze způsobené IZ (Liu et al, 2023). Studie na zvířatech *in vivo* a *in vitro* prokázaly inhibiční účinky na růst v buněčných liniích v případě rakoviny prsu, endometria, plic, jater, žaludku a medulární štítné žlázy. Výsledky šetření *in vitro* ukazují, že metformin chrání před některými vedlejšími účinky chemoterapie (ototoxicita vyvolaná cisplatinou a kardiotoxicita vyvolaná doxorubicinem) (Morales & Morris, 2015).

## 2.4 Zvířecí modely

Ve Spojených státech se nachází celkem 7 center, která provádějí studie s NHP. Nejčastěji jsou studie prováděny s opicemi rhesus (Singh & Olabisi, 2017). Makak rhesus je zvířecí model, který se používá při stanovování účinnosti lékařských protiopatření ke zmírnění známek morbidit a mortality po celotělovém ozáření vybranými letálními dávkami (MacVittie et al., 2015). Dalšími druhy jsou cynomolgus, *Chlorocebus aethiopsis*, pavíani... NHP model je považován za standard zvířecího modelu pro vývoj léků a schválení FDA, protože jeho metabolismus a orgánová struktura se podobají té lidské. Jejich délka života je významná a napomáhá tak ke spojení vztahu mezi dávkou a účinkem (Singh & Olabisi, 2017). Model NHP je velice důležitý pro testování MCM. U některých NHP se dokonce rozvine diabetes 2. typu (Satyamitra et al., 2021).

Malá zvířata (myši, krysy) jsou užitečná pro zkoumání specifických aspektů radiačního poškození a pro včasné hodnocení účinnosti ARS. Jiné zvířecí modely (fretky, miniprasata, psi, potkani...) se používají ke studiu patofyziologie radiačního poškození. Zajímavé je, že farmakokinetiku psů nelze pokaždé převést na účinnost na primátech. Ochlupení NHP ovlivňuje jejich použitelnost při zkoumání kožního poškození, proto se k výzkumu používají

prasata. Zvířecí model však nedokáže přesně zrcadlit lidské onemocnění. Je proto důležité pochopit, jak a proč protiopatření funguje, abychom mohli určit, zda bude činidlo účinné. Důležité jsou biomarkery pro radiační poškození a účinnost protiopatření. Hodnocení biomarkerů nezbytných pro posouzení absorbované dávky záření je známé jako biodozimetrie (Singh & Olabisi, 2017).

Zvířecí model je vybírán podle konkrétního studovaného patofyziologického procesu. Hlodavci postrádají prodromální jevy. Jsou ale vhodní pro studium úbytku erytrocytů, změn v absorpci a sekreci střeva. Rozdíly mezi kmeny myši v radiosenzitivitě a přežití jsou ve vrozené imunitní odpovědi a ve střevní flóře. Průjem se projevuje během 3,5 – 5 dnů po ozáření bez ohledu na dávku záření nebo kmen myši. Vyhlášeny byly také rozdíly mezi kmeny C57L/J, CBA/J, C57BL/6J související s radiačním poškozením plic. CBA/J myši jsou skvělým modelem pro studium radiací způsobené pneumonitidy bez fibrózy. Pokud jde o výzkum reakce na časový průběh patologického poškození po ozáření hrudníku, ideálním modelem je C57L/J. Avšak plicní patologie hlodavců se liší od lidské svým krevním zásobením a relativní tloušťkou přepážek, pleury. Myš je dále také preferovaným zvířecím modelem ke studiu kožních syndromů (Singh et al., 2015).

Mezi oblíbené modely pro radiační studie patří také bígl (Singh et al., 2015). Na psím modelu jsou prováděny studie týkající se radiačního poškození plic. Bylo zjištěno, že se jedná o dynamicky se měnící proces, který souvisí s interakcemi mezi lokálními ROS (Yin et al., 2019). Na psím modelu byly také hodnoceny Amifostin a G-CSF. Výsledky prokázaly příznivé účinky proti radiačnímu poškození (Singh et al., 2015).

Göttingenská miniprasata jsou považována za vhodný zvířecí model pro validaci léčiv. Tělo miniprasete má podobnou tloušťku jako mladý člověk, což vede k podobným vzorcům absorpce záření (Singh et al., 2015). Letální dávka u samců je v rozmezí LD<sub>50/30</sub> 1,7 – 1,9 Gy. U samců byl také po ozáření zaznamenán pokles lymfocytů, krevních destiček, červených krvinek. Objevil se nárůst neutrofilů a následná neutropenie (Doyle-Eisele et al., 2021).

V nadcházející části práce jsou popsány metody sběru dat, která hovoří o prováděných pokusech na právě těchto výše zmíněných zvířecích modelech.

## 3 VÝZKUMNÁ ČÁST

Výzkumná část je zaměřena na získávání dat z vědeckých a výzkumných článků zameraných na nové experimentální terapie akutního radiačního poškození. Následně jsou získaná data pomocí tabulkového editoru rozřazena podle vlastností a mechanismu účinku. Pro přehlednost jsou klíčové informace zaznamenány do tabulek v textovém editoru. Před zahájením vyhledávání ve vědeckých databázích bylo nutné vymezit téma výzkumu. Dále bylo nezbytné stanovit výzkumné cíle.

### 3.1 Výzkumné cíle

Výzkum je prováděn za účelem zjistit nové možné způsoby léčby akutního radiačního poškození a jejich úspěšnost pomocí metody scoping review. Cílem je popsat, shrnout a porovnat dostupné informace o provedených experimentálních terapiích v rámci výzkumu léčby akutního radiačního poškození.

Cílem výzkumné části je zhodnotit, porovnat prozatímní výsledky nových experimentálních terapeutických metod.

#### 3.1.1 Výzkumná otázka

Výzkumná otázka je v souladu se scoping review otázkou a hlavním cílem práce:

*Jaké nové experimentální metody terapie by mohly být vhodné pro léčbu akutního radiačního poškození?*

##### 3.1.1.1 Dílčí výzkumné otázky

- 1) Jaké nové experimentální metody terapie jsou vhodné pro léčbu H-ARS?
- 2) Jaké nové experimentální metody terapie jsou vhodné pro léčbu GI-ARS?
- 3) Jaké nové experimentální metody terapie jsou vhodné pro léčbu přidružených komplikací?

### 3.2 Metodika výzkumu

Cílem metodiky výzkumu této bakalářské práce je vytvořit přehled o prováděných pokusech na modelech, které byly letálně ozářeny a následně léčeny. Pomocí literární rešerše byly existující metody léčby zmapovány, posouzeny a porovnány.

Pro identifikaci a vyhodnocení dat byla použita metoda scoping review, která je vhodná pro zkoumání nových poznatků a důkazů. Zahrnuje komplexní prohledávání databází, organizačních webových stránek a úložišť abstraktů (Munn et al., 2018). Pro vytvoření smysluplných kritérií a následné zařazení do scoping review byla použita mnemotechnická pomůcka „PCC“ (populace, koncept, kontext) (Peters et al., 2020).

### 3.2.1 Scoping review otázka

Prvním a zásadním krokem výzkumu bylo pomocí PCC formulovat review otázku. Díky review otázce došlo k sestavení konkrétních zařazovacích kritérií, které musely výsledné články splňovat. Scoping review otázka byla vytvořena v souladu s hlavním cílem práce a výzkumu:

Jaké nové experimentální metody terapie by mohly být vhodné pro léčbu akutního radiačního poškození?

### 3.3 Zpracování získaných dat

Pomocí vzorce PCC byla vytvořena vyhledávací kritéria. Podle názvu a abstraktu bylo rozhodováno o vhodnosti článků k zařazení do výzkumu. Pro vyhledávání byla použita databáze Pubmed. Za účelem získat více informací o spektru terapeutických metod byla prohledána nepublikovaná (šedá) literatura pomocí databáze Google Scholar. Hledání bylo doplněno odkazovanými referencemi v člancích. Prvním důležitým krokem bylo orientační vyhledávání v databázi. Vyhledávání se provádělo v oblasti „Title/Abstract“ (viz tabulka 2). Klíčová slova tedy byla obsažena buď v názvu, nebo abstraktu článku. Dalším krokem byla analýza vyhledaných studií za účelem zmapovat potřebné informace k výzkumu. Vyhledávání bylo provedeno v anglickém jazyce.

Ve zvolené databázi byla k vyhledávání použita klíčová slova společně s Booleovskými operátory „AND“, „OR“, „NOT“. Došlo tak k vytvoření tzv. vyhledávacího řetězce. Databáze Pubmed má významnou schopnost vyhledávat v oblastech „Title“ a „Abstract“ najednou. Je zapotřebí použít nabízený termín [Title/Abstract]. Každý člen řetězce je nutné správně oddělit závorkami.

Vyhledávání C konceptu vypadalo následovně:

```
((((therapy[Title/Abstract]) OR (therapeutic agent[Title/Abstract])) OR (radioprotector[Title/Abstract])) OR (mitigator[Title/Abstract])) OR (radiation countermeasure[Title/Abstract])) OR (treatment[Title/Abstract])) OR (drug[Title/Abstract]).
```

Nalezeno bylo 7 103 878 výsledků. Stejnou metodou byla prováděna hledání pro kontexty C. Jakmile byla provedena hledání pro kontexty C, pokračovalo se ve vyhledávání za použití dalších kritérií.

**Tabulka 2 – Hledání pomocí názvu a abstraktu**

PCC	Title/Abstract
C koncept	Therapy
	therapeutic agent
	Radioprotector
	Mitigator
	radiation countermeasure
	Treatment
	Drug
C kontext	radiation injury
	ionizing irradiation
	ionizing radiation
	acute radiation syndrome
C kontext	protection ionizing radiation
	radioprotection / protection
	radiomitigation / mitigation
	Protective
	Radioprotective

### 3.3.1 Vymezení zařazovacích a vyřazovacích kritérií

Vymezení kritérií napomáhá k přesnějším a užitečnějším výsledkům hledání. Koncept C a kontexty C byly spojeny operátorem „AND“. Výsledný počet článků se snížil na pouhých 711 výsledků. Tímto spojením bylo docíleno zisku většího množství článků o radičním poškození a léčbě.

Dalším kritériem bylo přidání operátoru „NOT REVIEW“. Vhodných článků bylo 523. Tímto vymezením bylo určeno, že články v podobě review nejsou cílem hledání.

Poslední a velmi důležité kritérium určilo, že články nesmí být starší 10 let. Výzkumná část práce se zaměřuje na nové, moderní experimentální metody, proto je toto kritérium klíčové. Výsledný počet vhodných článků byl 282.

Zjištěná data byla zaznamenána do tabulkového editoru. V souhrnné tabulce v tabulkovém editoru byly zaznamenány u každého článku další informace: PMID, autor, rok vydání, lék, druh poškození, hodnota dávky ionizujícího záření. Dále se zaznamenávalo, zdali je daný lék radioprotektor nebo mitigátor. V neposlední řadě se uváděl model testovaného subjektu (*in vitro* / laboratorní zvíře).

Do výzkumu bylo nakonec zařazeno dle kritérií celkem 282 studií. Po následné analýze se jejich počet však snížil. Nevhodné články byly vyřazeny podle předem určených vyřazovacích kritérií

(viz tabulka 3). Pro přehlednost analýzy byly jednotlivé studie vkládány do tabulkového editoru, kde byla ke každému článku uvedena poznámka o jeho optimálnosti. Pro ještě větší přehlednost analýzy byly vhodné a nevhodné články barevně rozlišeny. Ve výzkumné části této práce jsou studie z důvodu přehlednosti rozděleny podle určitých faktorů.

Vhodné terapie byly rozděleny do 10 skupin podle typů sloučenin a způsobu léčby. Jedná se o stručný přehled obsahující nové poznatky o daném léčivu. Terapie jsou zaměřeny zejména na H-ARS a GI-ARS.

Jakmile byla všechna důležitá data uvedena v tabulkovém editoru, došlo na postupné pročítání článků a vyhodnocování jejich optimálnosti.

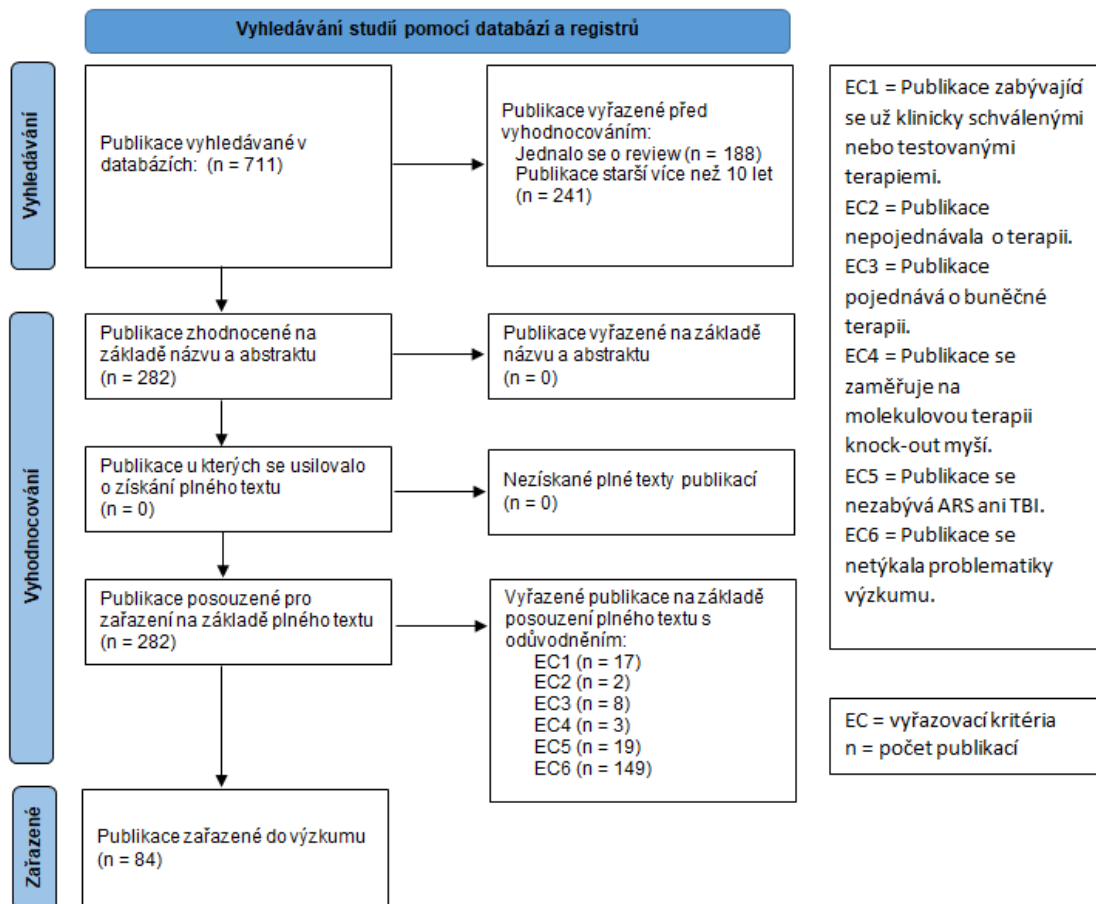
Kvůli použitým vyřazovacím kritériím bylo vyřazeno celkem 198 článků (viz tabulka 3).

**Tabulka 3 – Kritéria pro vyřazení článků**

<b>Zkratka vyřazovacích kritérií</b>	<b>Kritéria</b>	<b>Počet</b>
<b>EC 1</b>	Léčba už byla klinicky schválena nebo testována.	17
<b>EC2</b>	Nejedná se o terapii.	2
<b>EC3</b>	Jedná se o buněčnou terapii.	8
<b>EC4</b>	Jedná se o molekulovou terapii knock-out myší.	3
<b>EC5</b>	Nejedná se o ARS nebo TBI.	19
<b>EC6</b>	Studie nesouvisela s výzkumem.	149



Konečný počet vhodných článků byl 84 (viz obrázek 8).



Obrázek 8 – Prisma flow diagram (Haddaway et al., 2022, upraveno autorem)

## 4 NOVÉ EXPERIMENTÁLNÍ TERAPIE

Nové experimentální terapie se pozitivně jeví jako eventuální léčby akutního radiačního poškození. Rozmanité terapie jsou pro přehlednost rozděleny podle vlastností a původu používaného léčiva. Podrobné informace jsou u každé skupiny léčiv vždy uvedeny v tabulce.

### 4.1 Gamma-tokotrienol a tokoferoly

Gamma-tokotrienol (GT3) je jedním z 8 přirozeně se vyskytujících izomerů vitamínu E, souhrnně nazývaných tokoferoly (Ledet et al., 2017). Studie (viz tabulka 4) prokazují, že GT3 urychlil obnovu CD34+ buňek, zvýšil počet hematopoetických kmenových buněk a napomohl regeneraci cirkulujících neutrofilů a krevních destiček (Garg et al., 2022). Pomocí primárních CD34+ kmenových buněk od zdravého dobrovolníka je možné identifikovat personalizovaný radioproteomický mechanismus pro radioprotekci (Srivastava et al., 2015). Významnou schopností GT3 je mobilizace progenitorů do periferního oběhu (Singh et al., 2016). GT3 obnovuje celularitu a megakaryocyty ve sternální kostní dřeni (Kumar et al., 2020). Radioprotektivní terapie pomocí GT3 je tedy mimořádná, protože zajišťuje ochranu plic (Lee et al., 2021). Nová experimentální formulace nano-GT3 selektivně cílí na slezinu a kostní dřev. Nano-GT3 také podporuje rychlejší obnovu krvetvorby. Během testování nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky na molekulární úrovni (Cheema et al., 2017). GT3 je schopný regulovat přežití progenitorových buněk a zároveň buněčnou smrt v tenkém střevě, což znamená, že má ochrannou funkci v buňkách střevního epitelu (Garg et al., 2022). GT3 je schopný modulace klíčových proteinů, které regulují replikaci DNA (Cheema et al., 2018). Studií bylo prokázáno, že hladina tryptofanu se po podání GT3 výrazně zmenšila (Pannkuk et al., 2018).

Tabulka 4 – Vhodné terapie pro GT3 a tokoferoly.

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávka IZ	Model
Garg et al.	2022	GT3	H-ARS	Radioprotektor	4 a 5,8 Gy TBI	NHP
Garg et al.	2022	GT3	GI-ARS	Radioprotektor	12 Gy	NHP
Cheema et al.	2018	GT3	radiační poškození	Radioprotektor	7 Gy TBI	myši
Cheema et al.	2017	GT3	ARS, H-ARS	Radioprotektor	6,5 Gy TBI	NHP
Kumar et al.	2020	GT3	radiační poškození	Radioprotektor	14/16 Gy hrudník	samci myši C3H/HeN

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávka IZ	Model
Lee et al.	2021	GT3	H-ARS	Mitigátor	4 Gy TBI	myši C57/BL6
Pannkuk et al.	2018	GT3	ARS	Radioprotektor	6,5 Gy	makak rhesus
Singh et al.	2016	GT3	ARS	Mitigátor	9/11 Gy TBI	samci myši CD2F1
Srivastava et al.	2015	Tocopherol succinate	ARS	Radioprotektor	11 Gy TBI	myši CD2F1

## 4.2 Piperazin

Piperazin je heterocyklus obsahující dusík. Jeho deriváty mají neuvěřitelné protizánětlivé a analgetické účinky (Jain et al., 2021). Vybrané studie (viz tabulka 5) jednoznačně prokázaly, že piperaziny jsou novou třídou tzv. „smoothened agonistů“, které se přesvědčivě projeví jako účinné mitigátory GI-ARS (Duhacek et al., 2020). Stručně řečeno, piperaziny vedou k přílivu imunitních látek do střevní lymfatické tkáně a podporují regeneraci krypt hlavně v blízkosti Peyeroých plátů (Bhat et al., 2019).

Molekuly 4-(nitrofenylsulfonyl)piperazin jsou také silnými mitigátory H-ARS. Tyto molekuly zůstávají stále předmětem výzkumu, protože se zdají být vhodnými kandidáty na další pozdní radiační účinky. Díky širokému rozsahu účinnosti molekul se zvažuje jejich klinické použití v případech mimořádných radiačních událostí (Micewicz et al., 2017).

Tabulka 5 – Vhodné terapie pro piperaziny.

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávka IZ	Model
Bhat et al.	2019	1-(4-nitrobenzensulfonyl)-4-penylpiperazin	GI-ARS	Mitigátor	0 a 12 Gy	myši C3H
Duhacek et al.	2020	1-[(4-nitrofenyl)sulfonyl]-4-fenylpiperazin	GI-ARS	Mitigátor	16 Gy TBI	myši C3Hf/SedKam
Micewicz et al.	2017	4-(Nitrofenylsulfonyl)	ARS	Mitigátor	C3H 7,725 Gy, C57B1/6 8,509 Gy TBI	samci, samice myši C3Hf/Sed/Kam a C57B1/6

### 4.3 Ghrelin

Ghrelin je peptid, který reguluje energetickou homeostázu přenosem informací o nutričním stavu do mozku (Yanagi et al, 2018). Léčba ghrelinem výrazně zvýšila počet buněk kostní dřeně a všech typů bílých krvinek. Ghrelin naopak neměl vliv na červené krvinky, hemoglobin, hodnoty hematokritu. Podání ghreluinu zmírňuje trombocytopenii a splenocytopenii. Studie prokazují, že ghrelin by byl vhodným mitigátorem i terapeutikem (Kiang et al., 2018). Léčba zmírnila střevní apoptózu a zachovala střevní integritu. Studie prokázaly, že ghrelin by mohl být vyvinut jako radioimitigátor (viz tabulka 6), protože má výrazné ochranné účinky proti radiačnímu poškození. Ghrelin snižuje úmrtnost (Wang et al., 2015).

Tabulka 6 – Vhodné terapie pro ghrelin.

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protekce	Dávka IZ	Model
Kiang et al.	2018	Gherlin	ARS, H-ARS	Mitigátor	9,5 Gy TBI	samice myši B6D2F1/J
Wang et al.	2015	Gherlin	GI-ARS	Mitigátor	10 Gy TBI	samci krys Sprague-Dawley

### 4.4 Přirozeně se vyskytující molekuly – přírodní antioxidanty

Tato skupina léčiv je velice různorodá, ale zároveň mají všechna léčiva společný znak – jedná se o přírodní antioxidanty (viz tabulka 7).

Jedním z léčiv je *Lycium ruthenicum*, který má zjevný ochranný účinek proti radiačnímu poškození u myši. Urychluje také obnovu periferního krevního systému. Zvyšuje obsah DNA v kostní dřeni. Zvyšuje imunologické funkce. Snižuje apoptózu buněk. *Lycium ruthenicum* není pouze čínskou bylinou pro tradiční medicínu. Nyní je známá jako unikátní nutriční potravina vhodná pro radiační terapii (Duan et al., 2015). Peptid jedu štíra B5 také obnovuje hematopoetickou funkci kostní dřeně po ozáření a zvyšuje míru přežití u myši (Wang et al., 2015). 7,8-diacetoxy-4-methylthiokumarin dokáže u myši indukovat stimulaci prozánětlivých myeloidních podskupin v kostní dřeni a slezině (Venkateswaran et al., 2022). Dalším zkoumaným léčivem je ethylacetátový extrakt ze semen rostliny *Garcinia kola*. Zabraňuje úbytku tělesné hmotnosti (Ahidjo et al., 2021). Z hroznových semen byly zkoumány konkrétně prokyanidiny. Jejich účinnost byla patrná po vystavení záření <sup>60</sup>Co. Došlo k výraznému snížení ROS (Bai et al., 2014). Akutní střevní poranění tlumí oleje z rakytníku. Prodlužují dobu přežití zvířat, protože zmírňují buněčnou apoptózu a akutní zánět. Oleje z rakytníku jsou velmi

významné pro další výzkumy intestinální radiační ochrany (Shi et al., 2017). Zmírnění toxicity GIT taktéž zajišťuje léčba nano-micelovým kurkuminem. Potlačuje infiltraci zánětlivých buněk a ochrany proti zkracování klků a krypt (Ghanbarzadeh et al., 2023). Dalším činidlem, které napomáhá regeneraci krypt je citrusový pektin (Sureban et al., 2015). Crocetin zmírňuje střevní poranění prostřednictvím inhibice oxidačního stresu, buněčné apoptózy a zánětlivé reakce. Projevuje se protinádorovými účinky (Zhang et al., 2020). Vanilinový derivát VND3207 má silné ochranné a antioxidační účinky. Ošetření tímto léčivem poskytlo myším ochranu proti vážnému poškození střeva. VND3207 chrání střevní epitelální buňky *in vitro* proti IZ tím, že podporuje buněčnou proliferaci a inhibuje apoptózu (Li et al., 2020). Ochranné účinky BP-C2 jsou zprostředkovány zvýšením extramedulární hematopoézy ve slezině. Má ochranný účinek na střevní epitel (Bykov et al., 2018). Proanthokyanidiny z hroznových semen léčí poškozenou plicní strukturu. Snižují hladinu apoptózy a oxidace lipidů. Mají ochrannou funkci na normálních plicních epitelálních buňkách. Jejich klinický potenciál je poměrně velký (Huang et al., 2014). 12-O-tetradekanoylforbol-13-acetát je dráždivá látka. Bylo prokázáno, že je schopna modulovat růst, diferenciaci, přežití a metabolismus různých primárních buněk a linií. Chrání endotelální buňky (Liang et al., 2018). Zajímavá svou radiorezistencí je bakterie *Deinococcus*, která má vysokou schopnost opravy DNA. Konkrétní mechanismy ochrany však stále zůstávají nejasné. Je známo, že gen *pprl* (expresní produkt *Deinococcus radiodurans*) hraje centrální regulační roli při opravě DNA, ke které dochází přímo v *Deinococcus radiodurans*. *Pprl* stimuluje transkripci a translaci genů v reakci na akutní radiační poškození (Shi et al., 2016). Studie prokazují, že protein *pprl* chrání myši před radiačním poškozením. Tento protein je velmi slibný radioprotektor (Chen et al., 2017). Yak-aktivovaný protein je předmětem mnoha studií. Zlepšuje imunitní odpověď a reguluje expresi antiapoptických a proapoptických proteinů. Jeví se jako vysoce účinný a nízkotoxický (Duan et al., 2017). Ideálním radioprotektorem by se mohl stát polysacharid *Parmelia tinctotrum*, protože zmírňuje poškození způsobené IZ. Tato látka stále vyžaduje další výzkumy. Vedlejší účinky jsou zatím nejasné (Xu et al., 2014). Veškeré přírodní antioxidanty jsou atraktivním tématem pro výzkumy moderních experimentálních terapií.

Tabulka 7 – Vhodné terapie pro přírodní antioxidanty.

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávka IZ	Model
Ahidjo et al.	2021	Garcinia kola	ARS	Mitigátor	667 mGy, ocasní žíla	krysy
Bai et al.	2014	Purifikovaný polysacharid <i>Auricularia auricular-judae</i> (AAP IV) s prokyanidiny z hroznových semen	ARS	Radioprotektor	6 Gy TBI	samci myši Kunming
Bykov et al.	2018	polyfenolická kompozice odvozená od ligninu s molybdenem amonným (BP-C2)	H-ARS, GI-ARS	Mitigátor/ Radioprotektor	4 - 8 Gy TBI	myši C57BL/6
Duan et al.	2015	<i>Lycium ruthenicum</i>	ARS, H-ARS	Mitigátor	5 Gy TBI	samci myši Kunming
Duan et al.	2017	yak-aktivovaný protein	H-ARS	Radioprotektor	5 Gy TBI	samci myši Kunming
Ghanbarzadeh et al.	2023	Nano-micelový curcumin	GI-ARS	Mitigátor	7 Gy TBI	samci myši Nordic Medical Research Institute
Huang et al.	2014	Proanthokyanidiny z hroznových semen	ARS, plíce	Mitigátor	15 Gy hrudník	potkan II RLE-6TN
Chen et al.	2017	gen pprl z <i>Deinococcus radiodurans</i> R1	ARS	Radioprotektor	6 Gy TBI	myši BALB/c
Li et al.	2020	VND3207	GI-ARS	Radioprotektor	8 nebo 9 Gy TBI	myši C57BL/6 J, NOD-SCID, BALB/c
Liang et al.	2017	12- O - tetradekanoylforbol-13-acetát (TPA)12- O - tetradekanoylforbol-13-acetát (TPA)	GI-ARS	Radioprotektor	7,5 a 10 Gy TBI	myši BALB/c

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávka IZ	Model
Shi et al.	2017	dužiny rakytníku a olejů ze semen	GI-ARS	Mitigátor	7,5 Gy TBI RTG	myši 57/BL6
Shi et al.	2016	gen ppřl z <i>Deinococcus radiodurans</i> R1	ARS, GI-ARS, DEARE	Radioprotektor	6 Gy TBI	myši BALB/c
Sureban et al.	2015	Pektin	GI-ARS	Radioprotektor	14 Gy TBI	samice C57BL/6
Venkateswaran et al.	2022	7,8-diacetoxy-4-methylthiokumarin (DAMTC)	ARS, H-ARS	Mitigátor	3 a 7,6 Gy TBI	myši C57BL/6
Wang et al.	2015	Peptid jedu štíra B5	H-ARS	Mitigátor	6/7,5 Gy TBI	myši C57BL/6
Xu et al.	2014	WPT-A	ARS, H-ARS	Radioprotektor	10,5 Gy TBI	myši ICR
Zhang et al.	2020	Crocetin	GI-ARS	Radioprotektor	10 Gy	IEC-6

#### 4.5 Lisinopril a jeho deriváty

Lisinopril je používán k regulaci krevního tlaku nebo léčbě kardiovaskulárních onemocnění (Medhora et al., 2021). Bylo prokázáno, že většina inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu zmírňuje radiační nefropatii. Studie (viz tabulka 8) však zjistily, že Fosinopril radiační nefropatii ani pneumonitidu nezmírňuje (Moulder et al., 2014). Naopak Enalapril zmírňuje tvorbu plicních cholesterolových šterbin. Dále zmírňuje radiační pneumonitidu a plicní fibrózu (Gao et al., 2013). Léčivo Enalapril bylo zkoumáno během eskalace dávky a s fixní dávkou. Enalapril sice významně zmírnil plicní a renální morbiditu. Eskalace dávky však nijak výrazně nezlepšila výsledky ve srovnání s dávkou fixní (Cohen et al., 2016). V oblasti radioprotektivní léčby kostní dřeně se jako účinný projevil Telmisartan (Fooladi, 2022). Schopnost Telmisartanu zmírňovat radiační poškození byla ověřována histologickým vyšetřením (Fooladi et al., 2023). Ramipril dokáže výrazně oddálit nástup paralýzy. Klíčovými mediátory radiačního poškození mohou být neurozánět a poškození endoteliálních buněk. Ramipril je významný v léčbě těchto radioterapeutických toxicit (Clausi et al., 2018). Protizánětlivé účinky jsou viditelné také u léčiva Des-aspartát-angiotensin I. Má antioxidační účinky, proto je zkoumán jako vhodný kandidát pro radioprotekci (Wang et al., 2015). Svou výjimečnou účinnost při léčbě multiorgánového poškození prokázal Diminazene Aceturate (Gasperetti et al., 2022).

**Tabulka 8 – Vhodné terapie látek inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymů.**

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávka IZ	Model
Medhora et al.	2021	Lisinopril	toxická vyvolaná zářením	Mitigátor	12,5 – 13 Gy na nohu	samice potkanů WAG/RijCmcr
Gao et al.	2013	Enalapril	H-ARS, ARS	Mitigátor	5 – 13 Gy celý hrudník	krysa (C3H), potkan (WAG/RijCmcr)
Cohen et al.	2016	Enalapril	multiorgánové radiační poškození	Mitigátor	zadní končetina stíněna - PBI, 12,5; 12,75; 13 Gy	potkani WAG/RijCmcr
Fooladi	2022	Telmisartan	poranění kostní dřeně způsobené zářením	Radioprotektor	5 Gy TBI RTG	samci myši BALB/c
Fooladi et al.	2023	Telmisartan	radiační poškození střeva	Radioprotektor	5 Gy TBI	samci myši
Clausi et al.	2018	Ramipril	ARS	Mitigátor	23,6 – 33 Gy páteř C4-Th2	potkani, krysy
Gasperett et al.	2022	diminazen aceturát	multiorgánové radiační poškození	Mitigátor	7, 25 – 7,75 TBI / 13, 5 PBI Gy	krysy WAG/RijCmcr
Moulder et al.	2014	inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu	ARS, nefropatie	Mitigátor	10 Gy TBI	samci myši WAG/RijCmcr
Wang et al.	2015	Des-aspartát-angiotensin I (DAA-I)	ARS, DEARE	Radioprotektor	6,4 Gy TBI	samice BALB/c

#### 4.6 Aminothioly

Aminothiolová sloučenina 12 byla orálně podávána myším (viz tabulka 9) a prokázala silnou radioprotektivní aktivitu. Snižuje oxidační stres a inhibuje tak poškození DNA (Li et al., 2021). Compound 8 taktéž inhibuje poškození DNA. Zároveň udržuje struktury a funkce tenkého střeva. Podporuje proliferaci a diferenciaci krypt. Compound 8 je velice významná látka, protože dokáže chránit střevní trakt před postradiačním poškozením (Wang et al., 2023). Účinnost v oblasti ochrany střev prokázal také XH-105. Jedná se o slibnou sloučeninu, avšak jeho funkčnost a bezpečnost musí být dále prozkoumána (Cheng et al., 2019). V oblasti ochrany krvetvorby se projevil Thioredoxin jako významný činitel. Léčba snížila stárnutí buněk (Sundaramoorthy et al., 2017). T1023 prokázal svou významnost schopností realizovat účinnou



a selektivní prevenci ARS normálních tkání bez oslabení účinnosti radioterapie různých solidních nádorů. Mohl by být důležitým pomocníkem v prevenci komplikací radiační terapie (Filimonova et al., 2021). Na radioprotektivní funkci plic byl testován DRDE-30. Výsledky byly pozitivní a je pravděpodobné, že se v budoucnu stane užitečným profylaktickým prostředkem (Arora et al., 2020). Léčivo Ex-Rad zaručeně potřebuje podstoupit další výzkumy. Zatím se ale prokázalo, že by se mohlo jednat o podstatný činitel při léčbě pozdních zánětlivých reakcí (Li et al., 2021). Mezi klíčové studie patří PrC-210. Je schopný extrémně (až 100%) potlačit radiací indukovanou smrt, pokud je podán minuty před ozářením. V případě podání do 24 hodin jeho účinnost klesá na 45 % (Fahl et al., 2022).

**Tabulka 9 – Vhodné terapie pro aminothioly.**

<b>Autor/ři</b>	<b>Rok vydání</b>	<b>Látka</b>	<b>Poškození</b>	<b>Protektce</b>	<b>Dávka IZ</b>	<b>Model</b>
<b>Arora et al.</b>	2022	DRDE-30	ARS, plíce	Radioprotektor	13,5 Gy	myši C57BL/6
<b>Fahl et al.</b>	2022	PrC-210	ARS	Mitigátor	smrtná dávka 8 Gy	myši C57BL/6
<b>Filimonova et al.</b>	2021	T1023	ARS	Radioprotektor	20 – 40 Gy, zadní končetina	samice myši ICR, samci potkanů Wistar
<b>Cheng et al.</b>	2019	XH-105	GI-ARS	Mitigátor	7,5; 9; 11 Gy TBI	myši C57BL/6
<b>Li et al.</b>	2021	Aminothioloová sloučenina 12	ARS	Radioprotektor	krev – 4 Gy, GIT 15 Gy, letální dávka 8 Gy pro míru přežití TBI	samci myši C57BL/6
<b>Li et al.</b>	2021	Ex-RAD	ARS	Radioprotektor	7,2 Gy	NHP
<b>Sundaram et al.</b>	2017	Thioredoxin	H-ARS	Mitigátor	7,25 Gy TBI	myši BALB/c
<b>Wang et al.</b>	2023	Compound 8	radiací způsobené intestinální poškození	Radioprotektor	8 Gy TBI	myši

## 4.7 Látky určené k terapii opožděných účinků akutní radiační expozice

Léčba DEARE je stále velmi složitý mechanismus. IPW-5371 má obrovský význam pro léčbu smrtelných poranění plic a ledvin po ozáření více orgánů (Fish et al., 2023). Zvýšená senescence byla pozorována u zvířat, kterým byl podáván BBT-059 před TBI. Zvířata, která přežila letální a supraletální dávky záření, nevykazovala žádné změny v primárních orgánech. BBT-059 může regulovat expresi E-Cadherinu (Sharma et al., 2020). Studie (viz tabulka 10) udávají, že vysoké hladiny Aktivovaného proteinu C mají malý vliv na indikátory DEARE v srdci, tenkém střevě a kůži. Vysoká hodnota Aktivovaného proteinu C u obou pohlaví chránila pouze proti zvýšení TLR4 v srdci se ztluštěním epidermis (Sridharan et al., 2021).

Tabulka 10 – Vhodné terapie pro opožděné účinky akutní radiační expozice.

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávka IZ	Model
Fish et al.	2023	IPW-537	DEARE	Mitigátor	13,5 Gy TBI	krysa WAG/RijCmcr
Sharma et al.	2020	BBT-059	DEARE	Radioprotektor	7,5 – 12,5 Gy TBI	samice myši CD2F1
Sridharan et al.	2021	Aktivovaný protein C	DEARE	Mitigátor	9,5 Gy TBI	APCHi

## 4.8 Hormony

Melatonin je slibný radiomitigátor. Dramaticky zvyšuje přežití a usnadňuje opravu poranění orgánů. Zmírňuje poškození v hematopoetickém a gastrointestinálním systému. Studie (viz tabulka 11) poukazují na zjištění, že melatonin by mohl být adjuvans v radioterapii a chemoterapii (Tripathi et al., 2022). Melatonin snižuje hladinu argininu v krvi (Kumar et al., 2022). V případě předléčení melatoninem před expozicí došlo k výraznému zabránění deplece spermatogenních buněk v semenotvorných tubulech. Předléčení taktéž inhibovalo apoptické signální proteiny p53. Tato zjištění jsou velmi významná pro nadcházející výzkumy v oblastech léčby pacientů ozařovaných v abdominopelvicke části těla (Khan et al., 2015). Melatonin je dále schopný zmírňovat oxidační stres v cílených i necílených tkáních. Způsobuje senzibilizaci nádorových buněk a chrání normální tkáň (Abadi et al., 2018). Dalším zkoumaným hormonem byl 5-androstendiol (5-AED), které se podílí na hematopoetické obnově, ovlivňuje zánět a snižuje buněčnou smrt v tkáních postižených zářením (Wu et al., 2020). Hematopoetické

zotavení podporuje i antagonistu hormonu uvolňující luteinizační hormon LHRH-Ant. Je schopný regulovat krvetvorbu (Velardi et al., 2018).

**Tabulka 11 – Vhodné terapie pro hormony.**

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávka IZ	Model
Abadi et al.	2018	Melatonin	ARS	Radioprotektor	5 Gy pouze plíce	myši BALB/c
Khan et al.	2015	Melatonin	ARS, varlata	Radioprotektor	5 Gy TBI	samci myši C57BL/6
Kumar et al.	2022	Melatonin	H-ARS	Radioprotektor	2,5 a 7 Gy TBI (WBI)	samci myši C57BL/6
Tripathi et al.	2022	Melatonin	ARS, H-ARS, GI-ARS	Mitigátor	7,5 a 9 Gy TBI	myši C57BL/6
Velardi et al.	2018	Antagonista hormonu uvolňujícího luteinizační hormon	H-ARS	Mitigátor	840 cGy TBI	samci a samice myši C57BL/6 nebo B6.SJL-Ptprc a Pepcb / BoyJ
Wu et al.	2020	5-AED	ARS	Radioprotektor/ Mitigátor	8, 9, 10 Gy TBI	myši C57BL/6

#### 4.9 Signalizační molekuly

Mezi signalizační molekuly patří interleukin-22 (viz tabulka 12). Toto léčivo by mělo mít široké spektrum klinických aplikací při léčbě mnoha příčin zánětlivého poškození tenkého střeva (Espinal et al., 2022). Významnou ochranu před poškozením střeva poskytuje NeuroD. Jeho možné využití spočívá v terapeutické klinické možnosti pro prevenci střevních vedlejších účinků radioterapie (Li et al., 2016). Signalizační molekulou je také FSL-1, která by mohla v budoucnu nahradit G-CSF, protože prokazuje větší radioprotektivní účinky (Kurkjian et al., 2017). Monofosforyl lipid A zvyšuje přežití buněk a inhibuje apoptózu, zástavu buněčného cyklu. Chrání některé radiosenzitivní tkáně – slezina, střeva, kostní dřeň, varlata (Guo et al., 2017). Mezi další zástupce patří Suplatast tosilát. Zdá se být užitečným prostředkem na ochranu plic, který působí prostřednictvím potlačení oxidačního stresu spojeného s radioterapií hrudníku (Izumi et al., 2019). JNJ7777120 vykazuje ochranné účinky na tenké střevo, slinné žlázy a hematopoetický systém proti celotělovému ozáření gama. Je proto slibným

radioprotektivním činidlem pro pacienty, kteří podstupují radioterapii (Martinel Lamas et al., 2013). Oktadecenyl thiofosfát je silný radioprotektor a radiomitigátor. Jedná se o malou molekulu, která se může skladovat více než 2 roky při pokojové teplotě. Je účinný při podání parenterální injekcí až 72 hodin po ozáření. Ochranné účinky má i při orálním podání. Zvyšuje funkci enterocytů (Deng et al., 2015). CDX-301 je účinné radioprotektivní léčivo. Má výrazný účinek na prevenci poškození DNA. Dokáže zastavit buněčný cyklus. Snižuje buněčnou radiosenzitivitu. Chrání před poškozením krevetvorby (Soni et al., 2022). Glutathion-S-transferáza zvyšuje antioxidační schopnost sleziny a jater. Zlepšuje kvalitu života ozářených myší a zvyšuje míru přežití v případě obdržení smrtelné dávky (Pan et al., 2017). Teplem usmrcená salmonela Typhimurium chrání buňky a usmrcené tkáně. Působí protizánětlivě (Xu et al., 2017). Peptid JNJ-26366821 účinně zmírňuje úmrtnost a trombocytopenii. Podporuje tvorbu kolonií kostní dřeně a megakaryocytů (Kumar et al., 2022). IL-33 je silným induktorem prozánětlivých cytokinů. Při selhání krevetvorby se podílí na inhibici apoptózy (Huang et al., 2019). Radioprotektin-1 zvýšil přežití střevních epitelálních buněk po  $\gamma$  ozařování. Snížil mortalitu myší, které trpěli H-ARS a GI-ARS (Kuo et al., 2018). Preimplantační faktor PIF je embryem vylučovaný peptid. Je účinný proti hypoxickému poškození mozku. Přímou reguluje funkci imunitních buněk působením na makrofágy. Nabízí komplexní ochranu před ARS (Shainer et al., 2016). Terapie Dasatinibem představuje potenciální způsob ochrany střev před IZ. Modely po podání vykazovaly odolnost sníženou infiltrací leukocytů do střeva (Kim et al., 2020). Ferrostatin-1 zvyšuje počet červených a bílých krvinek, lymfocytů, monocytů v periferní krvi po ozáření (Zhang et al., 2021). Mimetikum mangan-porfyrin superoxid dismutáza zvyšuje odolnost normální tkáně vůči IZ. Snižuje mukozitidu, xerostomii a fibrózu. Jedná se o nádorový senzibilizátor (Ashcraft et al., 2015).

**Tabulka 12 – Vhodné terapie pro signální molekuly.**

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávky IZ	Model
Ashcraft	2015	mimetikum mangan-porfyrin superoxid dismutáza	ARS, hlava, krk	Radioprotektor	9 - 15 Gy, slinná žláza	myši C57BL/6
Deng et al.	2015	Oktadecenyl thiofosfát	H-ARS, GI-ARS	Radioprotektor/ Mitigátor	5,7 Gy TBI	myši C57BL/6
Espinal et al.	2022	Interleukin-22	GI-ARS	Mitigátor	8,75 a 9,25 Gy TBI	myši C57BL/6Ntac

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávky IZ	Model
<b>Guo et al.</b>	2017	Monofosforyl lipid A (MPLA)	ARS	Radioprotektor	7 – 9 Gy TBI	divoký typ C57BL/6
<b>Huang et al.</b>	2019	IL-33	H-ARS	Radioprotektor	subletální dávka 600cGy TBI	myši C57BL/6
<b>Izumi et al.</b>	2019	Suplatast tosilát	ARS	Mitigátor	15 Gy hrudní oblast	myši C57BL/6
<b>Kim et al.</b>	2020	Dasatinib	GI-ARS	Mitigátor	5 Gy TBI	samci myši C57BL/6
<b>Kumar et al.</b>	2022	NJN-26366821	H-ARS	Mitigátor	8 Gy TBI	myši C57BL/6
<b>Kuo et al.</b>	2018	Radioprotektin-1	ARS – enteroidy	Radioprotektor	5, 9 nebo 15 Gy TBI	různé druhy myši
<b>Kurkjian et al.</b>	2017	FSL-1	ARS	Mitigátor	8,8 – 9,2 TBI	myši C57BL/6
<b>Li et al.</b>	2016	NeuroD	GI-ARS	Radioprotektor/ Mitigátor	9 Gy TBI	samci myši C57BL/6
<b>Martinel Lamas et al.</b>	2013	JNJ7777120	H-ARS	Radioprotektor	5 Gy TBI	krysy Sprague-Dawley
<b>Pan et al.</b>	2017	Glutathion-S-transferáza	ARS	Radioprotektor	6 Gy TBI	samci švýcarských albinů
<b>Shainer et al.</b>	2016	Preimplantační faktor	ARS, H-ARS	Mitigátor	8 Gy TBI	Myši C57BL/6 a F1 (C57BL/6xBALB/c)
<b>Soni et al.</b>	2022	CDX-301	Dysregulace exprese miRNA a biogeneze	Radioprotektor/ Mitigátor	7 Gy TBI	myši
<b>Xu et al.</b>	2017	Salmonella typhimurium usmrcená teplem	ARS	Mitigátor	0 – 8 Gy TBI	myši C57BL/6
<b>Zhang</b>	2021	Ferrostatin-1	H-ARS	Mitigátor	0,8 a 10 Gy TBI	samci myši ICR

#### 4.10 Další terapeutické látky

Tato kategorie je velmi různorodá, ale všechny nálezené výsledky jsou zajímavé, důležité pro další výzkumy a mohou být nápomocné při budoucím vývoji nových experimentálních metod. Jedním z významných potenciálních radioprotektivních látek je kyselina nitroolejová. Studie (viz tabulka 13) ukázaly, že je velice účinná v oblasti ochrany krvetvorby (Perecko et al., 2022). V oblasti ochrany GIT se jako neúčinný prokázal orthovanadát sodný, inhibitor p53 (Nishiyama et al., 2021). Orthovanadát sodný je významně účinný proti odumírání kostní dřeně a částečně působí proti odumírání střev po TBI (Morita et al., 2020). Potenciální léčebnou možností k prevenci radiací vyvolané mukozitidy by mohl být dimethylsulfoxid. Zabraňuje ztrátě proliferativních lingválních epitelálních kmenových a progenitorových buněk. Usnadňuje totiž opravu DSB DNA (Yang et al., 2018). Dále také zlepšuje dlouhodobou supresi kostní dřeně (Peng et al., 2020). Je velice účinný a jeho toxicita je nízká (Yang et al., 2018). Zajímavým výsledkem studie látky triterpenoid RTA 408 se stal fakt, který hovoří o možnosti zabránění smrti kvůli H-ARS po expozici 7,5 Gy. Po aplikaci léčiva 60 % používaných modelů přežilo jinak letální dávku. Bylo prokázáno, že pouze 3 dávky RTA 408 podané po 24 hodinách po expozici, byly dostačující k obnovení funkce hematopoetických kmenových a progenitorových buněk (Goldman et al., 2015). Dalším potenciálním kandidátem je metformin, který nemá žádné vedlejší nebo toxické účinky. Studie jasně prokázaly, že je účinný při prevenci a léčbě rakoviny prsu, prostaty, endometria. Dále se jeho radioprotektivní účinnost projevila při nazofaryngeálním karcinomu a spinocelulárním karcinomu jícnu. Metformin funguje také jako radiosenzitizér ke zvýšení radiosenzitivity rakovinných buněk. Významně tak zvyšuje terapeutickou účinnost radiační terapie rakoviny (Xu et al., 2015). Léčba pomocí BCN057 podporuje regeneraci střevního epitelu. Střevní organoidy, které byly vyvinuté z myšího jejunu nebo lidského tlustého střeva, prokázaly regenerační odpověď a zmírnily radiační toxicitu (Bhanja et al., 2018). Geranylgeranylaceton podporuje funkce endoteliálních buněk a chrání tak organismus před radiačním poškozením střev. Tato látka je navrhována jako klinicky použitelná adjuvantní léčba během radioterapie (Han et al., 2017). Povrchově aktivní látka KL<sub>4</sub> snižuje hladiny cytokinů. Snižuje chronické poškození plic a zachovává tak normální funkci plic. Existují různé hypotézy, jak by mohla KL<sub>4</sub> snížit ARS a DEARE, ale je zapotřebí provést mnohem více výzkumů (Christofidou-Solomidou et al., 2017).

Tabulka 13 – Vhodné terapie pro další látky.

Autor/ři	Rok vydání	Látka	Poškození	Protektce	Dávka IZ	Model
Bhanja et al.	2018	BCN057	GI-ARS	Mitigátor	14 – 16 Gy TBI	samci myši C57B16 (JAX)
Goldman et al.	2015	Triterpenoid RTA 408	H-ARS	Mitigátor	7 – 8 Gy TBI	myši C57BL/6
Han et al.	2017	Geranyl-geranylaceton	GI-ARS	Mitigátor	12,5 Gy, konec hrudní kosti, 3x10cm	myši C57BL/6
Christofidou-Solomidou et al.	2017	KL <sub>4</sub>	ARS (plíce), DEARE	Mitigátor	13,5 Gy hrudník	myši C57BL/6
Morita et al.	2020	Orthovanadičnan sodný	zranění způsobené zářením	Radioprotektor	7,0 a 7,5 Gy TBI	samice myši ICR
Nishiyama et al.	2021	Orthovanadát sodný	H-ARS, GI-ARS	Radioprotektor	12 Gy TBI	samice myši ICR
Peng et al.	2020	Dimethylsulfoxid	H-ARS	Radioprotektor	6,5 / 9,5 Gy TBI	myši C57BL/6J
Perečko et al.	2022	Kyselina nitroolejová	H-ARS	Radioprotektor/ Mitigátor	subletální TBI	myši C57BL/6
Xu et al.	2015	Metformin	H-ARS	Radioprotektor	4 Gy TBI	samci myši C57BL/6
Yang et al.	2018	Dimethylsulfoxid	ARS	Radioprotektor	12 nebo 16,5 nebo 3x 8Gy pouze hlava	myši C57BL/6

## 5 DISKUZE

V souvislosti s existujícími riziky, které představuje přítomnost ionizujícího záření, pojednává tato práce o nových možných experimentálních terapiích akutního radiačního poškození. Uvádí také již schválená a používaná léčiva a popisuje jejich funkci v lidském organismu. Práce je zaměřena na biologické faktory ovlivňující mechanismus léčby. Cílem této práce bylo seskupit co nejvíce možných informací a poznatků o nových experimentálních terapiích akutního radiačního poškození, ze kterých vyplyne odpověď na hlavní výzkumnou otázku. Je důležité nezapomínat na případné hrozby vnější či vnitřní kontaminace ionizujícím zářením. Výsledky testování jsou velmi důležité pro budoucí vývoj léčiv, které mohou být zásadní pro přežití poškozeného jedince. Veškeré zmíněné studie popisují určitý úspěch léčby a rozšíření vědomostí v terapeutické oblasti. Vhodných publikací, které splňovaly zařazovací a vyřazovací kritéria bylo do výzkumu zařazeno 84.

Již dříve schválená léčiva vytvořila výborný základ pro budoucí výzkum. Studie vychází ze známých mechanismů léčby. Nové experimentální terapie se pokouší o nalezení bezchybného léčiva, které by nezpůsobovalo žádné vedlejší účinky a zároveň úplně odstranilo všechna způsobená poškození organismu. Výsledky prokazují, že ARS je velice komplikované onemocnění. Zahrnuje velké množství přidružených onemocnění nebo často letálních komplikací. Veškerou léčbu ARS komplikuje multiorgánová dysfunkce, jejíž výskyt je při nadměrné expozici častý. Tuto komplikaci však výše uvedené studie berou na vědomí. Studie v této práci byly prováděny za posledních 10 let. Majorita studií se zaměřuje na výzkum prováděný na specifických modelech. Zbytek studií se věnoval porovnávání účinků na různorodých zvířecích modelech.

Jak již dříve bylo zmíněno, kardiovaskulární a neurologické syndromy jsou léčeny pouze paliativně (WHO, 2023). Předmětem moderních výzkumů hovořících o léčbě akutního radiačního poškození je proto převážně potlačení nebo úplné vymýcení H-ARS a GI-ARS. Některá léčiva mohou působit na H-ARS, GI-ARS a další onemocnění zároveň.

Z analýzy vyplynulo, že léčbou H-ARS se zabývá velké množství studií a jedná se o velmi aktuální problematiku. Postupem času dochází k odhalení velmi účinných kandidátů pro budoucí radioprotektory/mitigátory/terapeutika. Léčba H-ARS bývá komplikovaná, protože je ovlivňována mnoha faktory. Léčiva jsou různorodá a zaměřují se na řešení velkého spektra komplikací.



Cheema et al. (2017) považuje GT3 za ideální možný radioprotektor k prevenci výskytu H-ARS, protože během studie nebyly nalezeny žádné nežádoucí účinky. K léčbě H-ARS ve studii (Garg et al., 2022) autor uvádí slibné radioprotektivní účinky GT3 hlavně u modelů primátů. Zjištěné údaje objasňují úlohu GT3 při obnově krevetvorby. Tyto údaje podpořil svou studií autor Singh et al. (2016). Zaměřil se na vzniklou indikaci vysoké hladiny G-CSF, kterou GT3 způsobuje. O stejné problematice hovoří i Kiang et al. (2018) v souvislosti s Ghrelinem na pokusných myších. Uvádí, že udržení vysoké hladiny G-CSF, kterou způsobuje Ghrelin i GT3, dochází ke snížení hematopoetické smrti. Sundarmoorthy et al. (2017), také zkoumal ochranu krevetvorby. Zjistil, že podání Thioredoxinu 24 hodin po ozáření zřetelně omezilo smrt myši – až 70 % z nich přežilo. Podání Thioredoxinu zapříčinilo obnovu počtu buněk periferní krve a celularity kostní dřeně (Sundarmoorthy et al., 2017). Průkazné zvýšení celularity kostní dřeně také způsobuje kyselina nitroolejová, avšak Perecko et al. (2022) se ve své práci zaměřuje spíše na schopnost této kyseliny zvyšovat obnovu bílých krvinek v periferní krvi. Zajímavé je, že kyselina nitroolejová nemá vliv na červené krvinky, hemoglobin a krevní destičky (Perecko et al., 2022).

Radioprotektivní aktivita byla studována i u aminothioliů. Aminothioliolová sloučenina 12 zlepšila míru přežití u myši po expozici smrtelnou dávkou záření. Sloučenina je schopna zabránit hematopoetickému poškození (Li et al., 2021). Schopnost 5-AED stimulovat hematopoézu potvrdil Velardi et al. (2018). Jedná se o přirozený steroidní hormon. Objevila se však jeho nízká toxicita při subkutánním i orálním podání (Velardi et al., 2018).

Duan et al. (2015) se spíše věnoval jiné komplikaci vzniklé během H-ARS – nedostatek obsahu DNA v kostní dřeni. Odhalil, že rostlina *Lycium ruthenicum* by mohla být ideálním kandidátem k řešení tohoto vážného problému. Pozitivní účinek na histologii kostní dřeně prokázal také Telmisartan. Ve své studii to v roce 2022 uvedl Fooladi. Výzkumu kostní dřeně se věnoval taktéž Peng et al. (2020). Jeho studie poukazuje na fakt, že dimethylsulfoxid má příznivé účinky na buňky kostní dřeně, avšak u leukemických buněk se neprojevil žádný radioprotektivní účinek (Peng et al., 2020). *Lycium ruthenicum* navíc zvyšuje imunologické funkce a radikálně snižuje apoptózu buněk (Duan et al., 2015). O schopnosti podílet se na inhibici apoptózy buněk hovoří i Huang et al. (2019) ve studii o IL-33. Signalizační molekula IL-33 byla exogenně podávána a zjevně zlepšila přežití myši po subletálních dávkách.

K léčbě H-ARS byly testovány i přírodní antioxidanty. Potenciálním kandidátem by mohl být Peptid jedu štíra B5. Wang et al. (2015) uvedl, že i když nejsou mechanismy tohoto léčiva úplně

jasné, vyznačuje se velmi silnými radioprotektivními účinky. Peptid jedu štíra B5 jasně urychlil obnovu periferních krevních leukocytů a krevních destiček po ozáření. Kumar et al. (2022) se rovněž zabýval rizikem ztráty krevních destiček. Ve své studii prokázal, že jediná dávka JNJ-26366821 má enormní význam pro přežití letálně ozářených myší. Podání zvyšuje obnovu krevních destiček a neutrofilů. Tento lék byl účinný u mnoha kmenů myší, což naznačuje jeho možné použití v různých populacích (Kumar et al., 2022).

Různorodost zkoumaných látek pro léčbu H-ARS vypovídá o širokém spektru komplikací, které se výše zmíněná léčiva snaží potlačit nebo úplně odstranit. Léčba by měla pokrýt co nejvíce příznaků. Mnoho léčiv se jeví jako vhodní kandidáti, avšak o jejich použitelnosti musí v budoucnu rozhodnout FDA.

Analýza vypovídá o četnostech poškození gastrointestinálního traktu při expozici vyšší dávce IZ. Stejně jako H-ARS je GI-ARS komplikované onemocnění. Možnosti a léčiva, kterými by se mohlo toto onemocnění léčit, jsou rozmanitá. Studie prezentují různé možnosti terapie. Garg et al. (2022) hovoří o možnosti GT3 stát se budoucím ochranným činidlem. Léčba pomocí GT3 snížila hlavně apoptózu v jejunu a napomohla proliferaci kmenových buněk krypt, které jsou potřebné k zmírnění poškození epitelu. Účinnost léčiva je průkazně nejvyšší při podání během 24 hodin (Garg et al., 2022). Regeneraci krypt zajišťuje též citrusový pektin. (Sureban et al., 2015) a Compound 8, který zvyšuje antiapoptické schopnosti tkáně tenkého střeva (Wang et al., 2023). Wang et al. (2015) se zaměřil na Ghrelin, který zeslabuje aktivaci endoteliálních buněk a zvyšuje celistvost střevních epitelálních buněk. Ghrelin se projevuje silnými mitigačními vlastnostmi. Ghrelin podávaný po 48 hodinách zlepšil míru přežití myšího modelu. Snížena byla propustnost střev, hladina endotoxinů a bakteriální translokace do jater. Léčba Ghrelinem zmírnila střevní apoptózu a zachovala střevní celistvost (Wang et al., 2015). O ochraně střevních epitelálních buněk hovoří ve své studii rovněž Li et al. (2020), kde zdůrazňuje důležitost účinnosti VND3207. Naopak Shi et al. (2017) zkoumal potenciální radioprotektor. Předběžné ošetření olejem z rakytníku snižuje oblast poškození tenkého střeva. Dokáže významně snižovat počet apoptických buněk (Shi et al., 2017). Podobné vlastnosti prokázal Ghanbarzadeh et al., (2023) u nano-micelového kurkuminu, který je schopný snížit toxicitu duodena, jejunu a ilea. Jeho výjimečnou schopností je snížení krvácení v ileu (Ghanbarzadeh et al., 2023). Bykov et al. (2018) hovoří o přírodní látce BP-C2, která je určena k orálnímu podání a lze jej skladovat při pokojové teplotě déle než 2 roky. Jeho studie však poukazuje na nižší účinnost BP-C2 v oblasti léčby akutních radiačních syndromů. BP-C2 je

naopak velice vhodný pro podpurnou péči při chemoterapii, protože eliminuje nauzeu, zvracení a průjem (Bykov et al., 2018).

GI-ARS se vyznačuje akutní ztrátou střevních kmenových buněk, zhoršenou regenerací epitelu, ztrátou slizniční bariéry (Bhanja et al., 2018). Výše zmíněné studie se proto zaměřují na léčbu nerovnováhy elektrolytů, průjmu, úbytku hmotnosti. Všechna léčiva se snaží zabránit vzniku sepse.

Terapií přidružené komplikace ostatních orgánových soustav ztěžují výslednou léčebnou účinnost H-ARS nebo GI-ARS terapie. Cheema et al. (2017) zkoumal všeobecné metabolické a lipidomické profily vyvolané GT3 během testování bezpečnosti a toxicity pro NHP modely. Z jeho studie vyplývá, že GT3 nemá nepříznivé účinky na celkový metabolismus. Svou významnost GT3 prokazuje v podobě radioprotekce, kdy zmenšuje radiací indukované změny v biochemických drahách. Předléčení dokáže zmírnit hematopoetické poškození ve slezině (Cheema et al., 2017). Dalším vhodným léčivem by mohl být Crocetin. Průkazně léčí širokou škálu onemocnění spojených s ARS s nízkou toxicitou. Je zřejmé, že IZ se podílí na vzniku rakovinných onemocnění. Crocetin je účinný inhibitor nádorových buněk. Údajně by mohl zvýšit úmrtnost buněk kolorektálního karcinomu. (Zhang et al., 2020). Průkazně snižuje hladinu oxidačního stresu. Schopnost zmírňovat oxidační stres v cílených i necílených tkáních má též melatonin, kterému se ve své studii věnoval Abadi et al. (2018). Tato schopnost napomáhá senzibilizaci nádorových buněk a zároveň chrání ty normální. O problematice ochrany normálních tkání před IZ vypráví také Ashcraft et al. (2015). Ve své studii ale věnuje pozornost léčivu s názvem mimetikum mangan-porfyrin superoxid dismutáza, které se prokázalo jako velmi účinné. Snižuje výskyt mukozitidy, xerostomie a fibrózy. (Ashcraft et al., 2015). Yang et al. (2018) obdobně věnoval ve své studii prostor pro výzkum prevence mukozitidy. Prokázal, že Dimethylsulfoxid má vysokou účinnost a nízkou toxicitu, takže by se mohl stát potenciální léčebnou možností pro tuto komplikaci. Duan et al. (2017) ve své studii uvádí, že yak-aktivovaný protein dokáže vychytávat volné radikály a inhibuje zvýšení permeability membrány, čímž snižuje apoptózu buněk.

Huang et al. (2018) soustředil svou práci na akutní poškození plic, které může být fatální. Klinicky je takové poškození charakterizováno dušností a zhoršenou plicní funkcí. Zánětlivé buňky se akumulují v poškozeném alveolárním prostoru po poranění epitelálních buněk. Proanthokyanidiny z hroznových semen mají protizánětlivé, imunomodulační a antikarcinogenní aktivity. Z těchto vlastností vyplývá, že léčivo snižuje radiační poškození

struktury plic a reguluje nerovnováhu cytokinů. Zajímavé je, že proanthokyanidiny z hroznových semen dokáží senzibilizovat nádorové buňky k IZ a zároveň chrání normální plicní epiteliální buňky (Huang et al., 2018). Gao et al. (2013) svou studii o problematice plic vedl v podobném duchu. Jeho studie však zkoumala účinky léčiva s názvem Enalapril, které snížilo zánět a vývoj alveolárních lézí. Suplatast tosilát rovněž chrání alveolární epiteliální buňky a významně tak snižuje plicní fibrózu (Izumi et al., 2019). Podle výzkumu, který provedl Fish et al. (2022), též IPW-5371 dokáže snižovat radiační poškození plic a zároveň zabraňuje vážnému poškození ledvin (Fish et al., 2022). Ochranné účinky pro plicní tkáň má i Melatonin (Abadi et al., 2018). Schopnost snížit chronické poškození plic má KL<sub>4</sub> (Christofidou-Solomidou et al., 2017). Clausi et al. (2018) zkoumal nadměrné dávky IZ způsobující paralýzu. Pozoroval účinnost Ramiprilu, který zpřičinil pomalejší nástup paralýzy. Jedná se o dobře tolerovaný lék, který prochází hematoencefalickou bariérou.

Klíčové informace z jednotlivých prováděných výzkumů jsou shromážděny a systematicky prezentovány v přehledných souvislých pasážích. Představení jednotlivých léčebných metod a jejich účinnosti v praxi umožňuje vznik detailnějšího přehledu o novinkách v terapeutické oblasti. Nalezené metody mají potenciál k omezení poškození vyvolaného IZ. Jsou slibným faktorem pro zajištění kvalitního života poškozeným jedincům. Limity byly určeny již v metodice práce. Některé výsledky hledání stále hovoří o experimentálních metodách, tudíž informace o použití na lidských subjektech a účinnost terapie jsou částečně omezeny. Limitací dále byly zastaralé výsledky funkčnosti léčiv, které byly v novějších studiích zcela vyvráceny nebo zčásti poupraveny. Přestože byl použit operátor „NOT review“, hledání obsahovalo několik review článků.

Budoucí výzkumy by se dále mohly zaměřit na experimentální terapie, které jsou zatím v počátku vývoje, nebo jejich testování teprve v budoucnu započne. Je nutné nové terapie zařadit k těm již známým a porovnat jejich účinnost a použitelnost v praxi. Námětem k dalším výzkumům by mohlo být také porovnání účinnosti nových experimentálních léčiv na zvířecích modelech a lidských subjektech. Výsledky výzkumu představují nové experimentální metody léčby ARS. Vzhledem k hrozbám a rizikům spojeným s výskytem IZ je vhodné znát aktuální možnosti léčby a zároveň použít nově získané vědomosti pro budoucí vývoj léčiv. Výše uvedené studie shrnují nejpodstatnější reakce lidského organismu na experimentální druh léčby a podněcují tak k vývoji dalších možností terapie.

## ZÁVĚR

Cílem práce bylo co nejdůležitěji objasnit problematiku výskytu akutního radiačního poškození. Jedná se o stále aktuální okruh problémů spojený se zdravím člověka. V této práci bylo stěžejní zmapování nových experimentálních terapií. Práce interpretuje rozdíly mezi mitigátory, terapeutiky a radioprotektivními látkami. Podtrhuje tak důležitost volby správného typu léčiva. Byla objevena spousta potenciálních léčiv, avšak všechna musí nejprve projít přísnou kontrolou FDA. Zatím nebyla nalezena žádná dokonalá léčiva, která by byla kompletně bez vedlejších toxických účinků. Práce také prezentuje slibné výsledky experimentálních terapií.

Tato práce odhalila spoustu nových experimentálních terapií a zároveň představila ty již existující. Primárním dílčím cílem bylo identifikovat a zmapovat již používané terapie. Práce věnuje pozornost již klinicky schváleným terapiím a představuje přehled léčiv pro individuální reakce lidského organismu. Práce poukazuje na různorodost typů léčby a vyzdvihuje jejich výhody.

Sekundárním dílčím cílem bylo objasnit významný přínos léčiv pro zdravotní stav člověka po nadměrné expozici ionizujícímu záření. Práce popisuje reakce lidského organismu na nízké i vysoké dávky záření. Zdůrazňuje, že spektrum reakcí je široké a je proto nutné hledat tu nejvhodnější metodu léčby.

Literární rešerše se projevila jako účinná metodologie k dosažení výzkumných cílů. Tato publikace objasňuje nové experimentální terapeutické metody a vysvětluje jejich významnou roli pro budoucí vývoj léčiv. Cíle práce byly naplněny. Vzhledem k možným hrozbám jaderných nehod bude jistě potřeba dalších výzkumů, protože vývoj nových léčiv z přírodních zdrojů je stále atraktivnější. Je pravděpodobné, že v nejbližší době může dojít ke schválení dalších léčiv. Vypracování této práce mi rozšířilo povědomí o nových terapeutických možnostech v souvislosti s ARS.

## POUŽITÁ LITERATURA

AASETH, Jan, Valeria Marina NURCHI a Ole ANDERSEN, 2019. Medical Therapy of Patients Contaminated with Radioactive Cesium or Iodine. *Biomolecules* [online]. **9**(12), 856 [cit. 2023-03-09]. ISSN 2218-273X. Dostupné z: doi:10.3390/biom9120856

ABADI, Seyede Hadis Momeni Hasan, Alireza SHIRAZI, Ali Mohammad ALIZADEH, et al., 2018. The Effect of Melatonin on Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Activity, and Malondialdehyde Levels in the Targeted and the Non-targeted Lung and Heart Tissues after Irradiation in Xenograft Mice Colon Cancer. *Current Molecular Pharmacology* [online]. **11**(4), 326-335 [cit. 2023-04-09]. ISSN 18744672. Dostupné z: doi:10.2174/1874467211666180830150154

ADAMS, Tim G. a Rocco CASAGRANDE, 2019. Modeling the Optimum Prussian Blue Treatment for Acute Radiation Syndrome Following <sup>137</sup>Cs Ingestion. *Health Physics* [online]. **116**(1), 88-95 [cit. 2023-03-09]. ISSN 1538-5159. Dostupné z: doi:10.1097/HP.0000000000000966

AGBELE, Alaba Tolulope, Olatunji Jimoh FASORO, Olufemi Moses FABAMISE, et al., 2020. Protection Against Ionizing Radiation-Induced Normal Tissue Damage by Resveratrol: A Systematic Review. *The Eurasian Journal of Medicine* [online]. **52**(3), 298-303 [cit. 2023-02-09]. ISSN 13088742. Dostupné z: doi:10.5152/eurasianjmed.2020.20143

AHIDJO, Nene, Leonard NGARKA, Paul F SEKE ETET, et al., 2021. Garcinia kola improves cognitive and motor function of a rat model of acute radiation syndrome in the elevated plus maze. *Brain Communications* [online]. **3**(3) [cit. 2023-04-09]. ISSN 2632-1297. Dostupné z: doi:10.1093/braincomms/fcab170

AN, Ye, Jian-Xuan SUN, Meng-Yao XU, et al., 2022. Statin Use Is Associated with Better Prognosis of Patients with Prostate Cancer after Definite Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of Oncology* [online]. 1-10 [cit. 2023-03-08]. ISSN 1687-8469. Dostupné z: doi:10.1155/2022/9275466

ANDERSON, Peter M. a Rajesh V. LALLA, 2020. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients* [online]. **12**(6), 1675 [cit. 2023-03-08]. ISSN 2072-6643. Dostupné z: doi:10.3390/nu12061675

ANDREO, Pedro, 2018. Monte Carlo simulations in radiotherapy dosimetry. *Radiation Oncology* [online]. **13**(1) [cit. 2023-02-03]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-018-1065-3

ANSELMO, Aaron C. a Samir MITRAGOTRI, 2016. Nanoparticles in the clinic. *Bioengineering & translational medicine*. [online]. **1**(1), 10-29 [cit. 2023-04-17]. ISSN 2380-6761. Dostupné z: doi:10.1002/btm2.10003

ARORA, Aastha, Vikas BHURIA, Saurabh SINGH, et al., 2022. Amifostine analog, DRDE-30, alleviates radiation induced lung damage by attenuating inflammation and fibrosis. *Life Sciences* [online]. **298** [cit. 2023-04-10]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2022.120518

ASHCRAFT, Kathleen A., Mary-Keara BOSS, Artak TOVMASYAN, et al., 2015. Novel Manganese-Porphyrin Superoxide Dismutase-Mimetic Widens the Therapeutic Margin in a Preclinical Head and Neck Cancer Model. *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* [online]., **93**(4), 892-900 [cit. 2023-04-11]. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2015.07.2283

BAI, Haina, Zhenyu WANG, Jie CUI, Keli YUN, et al., 2014. Synergistic Radiation Protective Effect of Purified *Auricularia auricular-judae* Polysaccharide (AAP IV) with Grape Seed Procyanidins. *Molecules* [online]. **19**(12), 20675-20694 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules191220675

BALAZIC, Eliza, Eden AXLER, Hailey KONISKY, et al., 2023. Pentoxifylline in dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology* [online]., **22**(2), 410-417 [cit. 2023-03-08]. ISSN 1473-2130. Dostupné z: doi:10.1111/jocd.15445

BENEŠ, Jiří, Jaroslava KYMPLOVÁ a František VÍTEK, 2015. *Základy fyziky pro lékařské a zdravotnické obory: pro studium i praxi*. Praha: Grada, ISBN 978-80-247-4712-5.

BHANJA, Payel, Andrew NORRIS, Pooja GUPTA-SARAF, et al., 2018. Andrew HOOVER a Subhrajit SAHA. BCN057 induces intestinal stem cell repair and mitigates radiation-induced intestinal injury. *Stem cell research & therapy*. [online]. **9**(1), 26 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1757-6512. Dostupné z: doi:10.1186/s13287-017-0763-3

BHAT, Kruttika, Sara DUHACHEK-MUGGY, Renuka RAMANATHAN, et al., 2019. 1-[(4-Nitrophenyl)sulfonyl]-4-phenylpiperazine increases the number of Peyer's patch-associated regenerating crypts in the small intestines after radiation injury. *Radiotherapy and*

*Oncology* [online]. **132**, 8-15 [cit. 2023-04-09]. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2018.11.011

BOLUS, Norman E., 2022. ROLE OF RADIOPROTECTORS IN MINIMIZATION OF STOCHASTIC EFFECTS OF RADIATION INCIDENTS. *Experimental Oncology* [online]. **44**(3) [cit. 2023-02-01]. ISSN 18129269. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.2967/jnmt.117.195230

BOURGUILLON, Richard O., William A. STOKES, Jennifer DORTH, et al., 2021. Repurposing Statin Drugs to Decrease Toxicity and Improve Survival Outcomes in Head and Neck Cancer. *OTO Open* [online]. **5**(4) [cit. 2023-04-17]. ISSN 2473-974X. Dostupné z: doi:10.1177/2473974X211065715

BUBOLTZ JB, Hendriksen S, Cooper JS, 2022. *Hyperbaric Soft Tissue Radionecrosis*. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); PMID: 29489193.

BUNIN, Deborah I., James BAKKE, Carol E. GREEN, et al., 2020. Romiplostim (Nplate®) as an effective radiation countermeasure to improve survival and platelet recovery in mice. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **96**(1), 145-154 [cit. 2023-03-24]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2019.1605465

BYKOV, Vladimir N., Igor S. DRACHEV, Sergey Yu. KRAEV, et al. 2018. Radioprotective and radiomitigative effects of BP-C2, a novel lignin-derived polyphenolic composition with ammonium molybdate, in two mouse strains exposed to total body irradiation. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **94**(2), 114-123 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2018.1416204

CLARKE, R.H. a J. VALENTIN, 2009. Corrigendum to ‘The History of ICRP and the Evolution of its Policies’ [Ann. ICRP 39(1)]. *Annals of the ICRP* [online]. **39**(3), 69-69 [cit. 2023-02-10]. ISSN 0146-6453. Dostupné z: doi:10.1016/j.icrp.2010.03.001

CLAUSI, Mariano G., Alexander M. STESSIN, Stella E. TSIRKA, et al., 2018. Mitigation of radiation myelopathy and reduction of microglial infiltration by Ramipril, ACE inhibitor. *Spinal Cord* [online]. **56**(8), 733-740 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1362-4393. Dostupné z: doi:10.1038/s41393-018-0158-z

ClinicalTrials.gov, 2015. Safety and Pharmacokinetic Study of BIO 300 Capsules [online]. USA: National Library of Medicine, [cit. 2023-03-28]. Dostupné z: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT00504335>



ClinicalTrials.gov, 2018. Safety and Tolerability of HemaMax™ (rHuIL-12) as Radiation Countermeasure [online]. *USA: National Library of Medicine*, [cit. 2023-03-28]. Dostupné z: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT01742221>

ClinicalTrials.gov, 2018. Safety Study of HemaMax™ (rHuIL-12) to Treat Acute Radiation Syndrome [online]. *USA: National Library of Medicine*, [cit. 2023-03-26]. Dostupné z: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT02343133>

ClinicalTrials.gov, 2020. Open-label Phase I Study to Evaluate the Safety of PLX-R18 for the Post-Exposure Prevention (PEP) or Treatment of Hematopoietic Syndrome of Acute Radiation Syndrome (HS-ARS) [online]. *USA: National Library of Medicine*, [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03797040>

ClinicalTrials.gov, 2021. A Clinical Trial to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Characteristics of KMRC011 [online]. *USA: National Library of Medicine*, [cit. 2023-03-28]. Dostupné z: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03585803>

ClinicalTrials.gov, 2021. BIO 300 Oral Powder Safety and Pharmacokinetics [online]. *USA: National Library of Medicine*, [cit. 2023-03-27]. Dostupné z: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04650555>

ClinicalTrials.gov, 2016. Phase I Study of Eltrombopag for Promoting Thrombopoiesis After Total Body Irradiation [online]. *USA: National Library of Medicine*, [cit. 2023-04-06]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00903929>

COHEN, Eric P., Brian L. FISH a John E. MOULDER, 2016. Clinically Relevant Doses of Enalapril Mitigate Multiple Organ Radiation Injury. *Radiation Research* [online]. **185**(3), 313-318 [cit. 2023-04-11]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RR4243.S1

COHEN, Eric P., Kim G. HANKEY, Ann M. FARESE, et al., 2019. Radiation Nephropathy in a Nonhuman Primate Model of Partial-body Irradiation with Minimal Bone Marrow Sparing—Part 1: Acute and Chronic Kidney Injury and the Influence of Neupogen. *Health Physics* [online]. **116**(3), 401-408 [cit. 2023-03-10]. ISSN 1538-5159. Dostupné z: doi:10.1097/HP.0000000000000960

Comparing Neulasta vs Udenyca, 2023. *Drugs.com* [online]. USA: Drugsite Trust, [cit. 2023-04-16]. Dostupné z: <https://www.drugs.com/compare/neulasta-vs-udenyc>

*Dailymed*, 2022. [online]. USA: National Library of Medicine, [cit. 2023-03-23]. Dostupné z: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=973ed458-f46b-4f61-a329-816c4db79a2c>

DAINIÁK, Nicholas a Joseph ALBANESE, 2022. Medical management of acute radiation syndrome. *Journal of Radiological Protection* [online]. **42**(3) [cit. 2023-02-09]. ISSN 0952-4746. Dostupné z: doi:10.1088/1361-6498/ac7d18

DAINIÁK, Nicholas, 2018. Medical management of acute radiation syndrome and associated infections in a high-casualty incident. *Journal of Radiation Research* [online]. **59**(suppl\_2), ii54-ii64 [cit. 2023-02-09]. ISSN 0449-3060. Dostupné z: doi:10.1093/jrr/rry004

DAUGÉLAITÉ, Goda, Kristė UŽKURAITYTĖ, Eglė JAGELAVIČIENĖ, et al., 2019. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina* [online]. **55**(2), 25 [cit. 2023-03-08]. ISSN 1648-9144. Dostupné z: doi:10.3390/medicina55020025

DAVY, Catrina a Sharron HEATHCOTE, 2021. A systematic review of interventions to mitigate radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Supportive Care in Cancer* [online]. **29**(4), 2187-2202 [cit. 2023-03-08]. ISSN 0941-4355. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-020-05548-0

DENG, Wenlin, Yasuhiro KIMURA, Veeresh GUDUDURU, et al., 2015. Mitigation of the Hematopoietic and Gastrointestinal Acute Radiation Syndrome by Octadecenyl Thiophosphate, a Small Molecule Mimic of Lysophosphatidic Acid. *Radiation Research* [online]. **183**(4), 465-475 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RR13830.1

DICARLO, Andrea L., Zulmarie Perez HORTA, Jennifer T. ALDRICH, et al., 2019. Use of Growth Factors and Other Cytokines for Treatment of Injuries During a Radiation Public Health Emergency. *Radiation Research* [online]. **192**(1), 99-120 [cit. 2023-03-10]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RR15363.1

DOYLE-EISELE, Melanie, Jeremy BROWER, Kenneth AIELLO, et al., 2021. Developing and comparing models of hematopoietic-acute radiation syndrome in Göttingen and Sinclair minipigs. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **97**(sup1), S73-S87 [cit. 2023-02-11]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2020.1820604

Drug Approval Package, 2011. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. USA: U. S. FDA, [cit. 2023-04-17]. Dostupné z:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/021530s000\\_MobicTOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021530s000_MobicTOC.cfm)

DUAN, Yabin, Fan CHEN, Xingchen YAO, et al., 2015. Protective Effect of Lycium ruthenicum Murr. Against Radiation Injury in Mice. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. **12**(7), 8332-8347 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1660-4601. Dostupné z: doi:10.3390/ijerph120708332

DUAN, Yabin, Xingchen YAO, Junbo ZHU, et al. 2017. Effects of yak-activated protein on hematopoiesis and related cytokines in radiation-induced injury in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. **14**(6), 5297-5304 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1792-0981. Dostupné z: doi:10.3892/etm.2017.5256

DUHACHEK-MUGGY, Sara, Kruttika BHAT, Paul MEDINA, et al. 2020. Radiation mitigation of the intestinal acute radiation injury in mice by 1-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-4-phenylpiperazine. *Stem Cells Translational Medicine* [online]. **9**(1), 106-119 [cit. 2023-04-09]. ISSN 2157-6564. Dostupné z: doi:10.1002/sctm.19-0136

DUMIT, Sara, Luiz BERTELLI, John A. KLUMPP, et al., 2020. Chelation Modeling: The Use of Ad Hoc Models and Approaches to Overcome a Dose Assessment Challenge. *Health Physics* [online]. **118**(2), 193-205 [cit. 2023-03-09]. ISSN 1538-5159. Dostupné z: doi:10.1097/HP.0000000000001134

ESPINAL, Alexis, Michael W. EPPERLY, Amitava MUKHERJEE, et al. 2022. Intestinal Radiation Protection and Mitigation by Second-Generation Probiotic *Lactobacillus-reuteri* Engineered to Deliver Interleukin-22. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **23**(10) [cit. 2023-04-09]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms23105616

ESTELRICH, Joan a Maria Antònia BUSQUETS, 2021. Prussian Blue: A Safe Pigment with Zeolitic-Like Activity. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(2), 780 [cit. 2023-03-30]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22020780

*European Medicines Agency*, 2023. [online]. Nizozemsko: European Medicines Agency [cit. 2023-04-22]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en>

FAHL, William E., Michela CADARSO a Torsten R. GOESCH, 2022. Significant Reduction of Total-Body Irradiation-Induced Death in Mice Treated with PrC-210 24 Hours

Postirradiation. *Radiation Research* [online]. **198**(3), 263-270 [cit. 2023-04-10]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RADE-22-00036.1

FARESE, Ann M., Catherine BOOTH, Greg L. TUDOR, et al., 2021. The Natural History of Acute Radiation-induced H-ARS and Concomitant Multi-organ Injury in the Non-human Primate: The MCART Experience. *Health Physics* [online]. **121**(4), 282-303 [cit. 2023-03-05]. ISSN 1538-5159. Dostupné z: doi:10.1097/HP.0000000000001451

FILIMONOVA, Marina, Alina SABUROVA, Victoria MAKARCHUK, et al. 2021. The Ability of the Nitric Oxide Synthases Inhibitor T1023 to Selectively Protect the Non-Malignant Tissues. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **22**(17) [cit. 2023-04-10]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms22179340

FISH, Brian L., Barry HART, Tracy GASPERETTI, et al. 2023. IPW-5371 mitigates the delayed effects of acute radiation exposure in WAG/RijCmcr rats when started 15 days after PBI with bone marrow sparing. *International Journal of Radiation Biology* [online]. 1-11 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2023.2173825

FOOLADI, Masoomeh, 2022. Histopathological Evaluation of Protective Effect of Telmisartan against Radiation-Induced Bone Marrow Injury. *Journal of Biomedical Physics and Engineering* [online]. **12**(3), 277-284 [cit. 2023-04-09]. ISSN 22517200. Dostupné z: doi:10.31661/jbpe.v0i0.2012-1243

FOOLADI, Masoomeh, Alireza SHIRAZI, Peyman SHEIKHZADEH, et al., 2023. Investigating the attenuating effect of telmisartan against radiation-induced intestinal injury using 18 F-FDG micro-PET imaging. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **99**(3), 446-458 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2022.2110295

FORNALSKI, Krzysztof W., Łukasz ADAMOWSKI, Ernest BUGAŁA, et al. 2022. Biophysical Modeling of the Ionizing Radiation Influence on Cells Using the Stochastic (Monte Carlo) and Deterministic (Analytical) Approaches. *Dose-Response* [online]. **20**(4) [cit. 2023-04-05]. ISSN 1559-3258. Dostupné z: doi:10.1177/15593258221138506

GAO, Feng, Jayashree NARAYANAN, Cortney JONEIKIS, et al. 2013. Enalapril Mitigates Focal Alveolar Lesions, A Histological Marker of Late Pulmonary Injury by Radiation to the Lung. *Radiation Research* [online]. **179**(4), 465-474 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RR3127.1

- GAO, Ying, Fei GAO, Kan CHEN, et al., 2014. Cerium oxide nanoparticles in cancer. *OncoTargets and Therapy* [online]. **7**, 835-840 [cit. 2023-02-08]. ISSN 1178-6930. Dostupné z: doi:10.2147/OTT.S62057
- GARG, Sarita, Tarun K. GARG, Stephen Y. WISE, et al., 2022. Effects of Gamma-Tocotrienol on Intestinal Injury in a GI-Specific Acute Radiation Syndrome Model in Nonhuman Primate. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **23**(9) [cit. 2023-04-09]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms23094643
- GASPERETTI, Tracy, Guru Prasad SHARMA, Anne C. FREI, et al., 2022. Mitigation of Multi-Organ Radiation Injury with ACE2 Agonist Diminazene Aceturate. *Radiation Research* [online]. **198**(4), 325-335 [cit. 2023-04-11]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RADE-22-00055.1
- GASPERETTI, Tracy, Tessa MILLER, Feng GAO, et al., 2021. Polypharmacy to Mitigate Acute and Delayed Radiation Syndromes. *Frontiers in Pharmacology* [online]. **12** [cit. 2023-02-09]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2021.634477
- GHANBARZADEH, Alireza, Bagher FARHOOD, Farshid Alazmani NOODEH, et al., 2023. Histopathological Evaluation of Nanocurcumin for Mitigation of Radiation- Induced Small Intestine Injury. *Current Radiopharmaceuticals* [online]. **16**(1), 57-63 [cit. 2023-04-09]. ISSN 18744710. Dostupné z: doi:10.2174/1874471015666220901142858
- GIURANNO, Lorena, Jonathan IENT, Dirk DE RUYSSCHER, et al., 2019. Radiation-Induced Lung Injury (RILI). *Frontiers in Oncology* [online]. **9** [cit. 2023-01-31]. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2019.00877
- GOKHALE, Mamata S, Vladimir VAINSTEIN, Jamie TOM, et al., 2014. Single low-dose rHuIL-12 safely triggers multilineage hematopoietic and immune-mediated effects. *Experimental hematology & oncology*. [online]. **3**(1) [cit. 2023-04-17]. ISSN 2162-3619. Dostupné z: doi:10.1186/2162-3619-3-11
- GOLDMAN, Devorah C., Vitali ALEXEEV, Elizabeth LASH, et al., 2015. The Triterpenoid RTA 408 is a Robust Mitigator of Hematopoietic Acute Radiation Syndrome in Mice. *Radiation Research* [online]. **183**(3), 338-344 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RR13900.1

GRUBER, S. a W. DÖRR, 2017. Biologische Mechanismen der Strahlenwirkung. *Der Radiologe* [online]. **57**(7), 541-547 [cit. 2023-02-02]. ISSN 0033-832X. Dostupné z: doi:10.1007/s00117-017-0239-6

GUO, Na, Wen-Qin WANG, Xiao-Jing GONG, et al., 2017. Study of rhIL-12 for treatment of complications after radiotherapy for tumor patients. *World Journal of Clinical Oncology* [online]. **8**(2), 158-167 [cit. 2023-04-16]. ISSN 2218-4333. Dostupné z: doi:10.5306/wjco.v8.i2.158

HADDAWAY, N. R., M. J. PAGE, C. C. PRITCHARD, et al., 2022. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews, 18, e1230. <https://doi.org/10.1002/cl2.1230>

HAMADA, Nobuyuki a Yuki FUJIMICHI, 2014. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *Journal of Radiation Research* [online]. **55**(4), 629-640 [cit. 2023-02-01]. ISSN 1349-9157. Dostupné z: doi:10.1093/jrr/rru019

HAN, Na-Kyung, Ye Ji JEONG, Bo-Jeong PYUN, et al., 2017. Geranylgeranylacetone Ameliorates Intestinal Radiation Toxicity by Preventing Endothelial Cell Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **18**(10) [cit. 2023-04-09]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms18102103

HARB, Ali H., Carla ABOU FADEL a Ala I. SHARARA, 2014. Radiation Enteritis. *Current Gastroenterology Reports* [online]. **16**(5) [cit. 2023-02-01]. ISSN 1522-8037. Dostupné z: doi:10.1007/s11894-014-0383-3

HENDEE, William R. a E. Russell RITENOUR, 2002. *Medical imaging physics* [online]. 4th ed. New York: Wiley-Liss, [e-verze 2003] [cit. 2022-09-30]. ISBN 04-713-8226-4. Dostupné z: <https://phyusdb.files.wordpress.com/2013/03/hendee-w-r-medical-imaging-physics-wiley2002.pdf>

HILL, Mark A, 2018. Track to the future: historical perspective on the importance of radiation track structure and DNA as a radiobiological target. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **94**(8), 759-768 [cit. 2023-01-26]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2017.1387304

HUANG, Ping, Xiangyong LI, Ying MENG, et al., 2019. Interleukin-33 regulates hematopoietic stem cell regeneration after radiation injury. *Stem cell research & therapy*. [online]. **10**(1), 123 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1757-6512. Dostupné z: doi:10.1186/s13287-019-1221-1

HUANG, Yijuan, Wen LIU, Hu LIU, et al., 2014. Grape seed pro-anthocyanidins ameliorates radiation-induced lung injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. **18**(7), 1267-1277 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1582-1838. Dostupné z: doi:10.1111/jcmm.12276

CHEEMA, Amrita K., Stephanie D. BYRUM, Neel Kamal SHARMA, et al., 2018. Proteomic Changes in Mouse Spleen after Radiation-Induced Injury and its Modulation by Gamma-Tocotrienol. *Radiation Research* [online]. **190**(5), 449-463 [cit. 2023-04-11]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RR15008.1

CHEEMA, Amrita, Khyati MEHTA, Oluseyi FATANMI, et al., 2018. A Metabolomic and Lipidomic Serum Signature from Nonhuman Primates Administered with a Promising Radiation Countermeasure, Gamma-Tocotrienol. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **19**(1) [cit. 2023-04-09]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms19010079

CHEN, Chia-Hung, Min-Liang KUO, Jen-Ling WANG, et al., 2015. CCM-AMI, a Polyethylene Glycol Micelle with Amifostine, as an Acute Radiation Syndrome Protectant in C57BL/6 Mice. *Health Physics* [online]. **109**(3), 242-248 [cit. 2023-04-06]. ISSN 0017-9078. Dostupné z: doi:10.1097/HP.0000000000000326

CHEN, Ting-ting, Wei HUA, Xi-zhi ZHANG, et al., 2017. The effects of pprI gene of *Deinococcus radiodurans* R1 on acute radiation injury of mice exposed to <sup>60</sup>Co  $\gamma$ -ray radiation. *Oncotarget* [online]., **8**(2), 2008-2019 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.13893

CHENG, Ying, Yinpeng DONG, Qinlian HOU, et al., 2019. The protective effects of XH-105 against radiation-induced intestinal injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* [online]. **23**(3), 2238-2247 [cit. 2023-04-10]. ISSN 15821838. Dostupné z: doi:10.1111/jcmm.14159

CHMIL, Vojtěch, Alžběta FILIPOVÁ a Aleš TICHÝ, 2023. Looking for the phoenix: the current research on radiation countermeasures. *International Journal of Radiation*

*Biology* [online]. **6**, 1-19 [cit. 2023-03-25]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2023.2173822

CHRISTOFIDOU-SOLOMIDOU, Melpo, Ralph A. PIETROFESA, Evguenia ARGUIRI, Constantinos KOUMENIS et al., 2017. Radiation Mitigating Properties of Intranasally Administered KL 4 Surfactant in a Murine Model of Radiation-Induced Lung Damage. *Radiation Research* [online]. **188**(5), 571-584 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RR14686.1

ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *ICRP Publication 103*. Ann. ICRP 37 (2-4).

IZUMI, Yusuke, Taku NAKASHIMA, Takeshi MASUDA, et al., 2019. Suplatast tosilate reduces radiation-induced lung injury in mice through suppression of oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* [online]. **136**, 52-59 [cit. 2023-04-09]. ISSN 08915849. Dostupné z: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.024

JAIN, Akash, Jasmine CHAUDHARY, Harpreet KHAIRA, Bhawna CHOPRA et al., 2021. Piperazine: A Promising Scaffold with Analgesic and Anti-inflammatory Potential. *Drug Research* [online]. **71**(02), 62-72 [cit. 2023-04-11]. ISSN 2194-9379. Dostupné z: doi:10.1055/a-1323-2813

JOKAR, Safura, Inês A. MARQUES, Saeedeh KHAZAEI, et al., 2022. The Footprint of Exosomes in the Radiation-Induced Bystander Effects. *Bioengineering* [online]. **9**(6), 243 [cit. 2023-03-07]. ISSN 2306-5354. Dostupné z: doi:10.3390/bioengineering9060243

JONES, Bleddyn, 2020. Clinical Radiobiology of Fast Neutron Therapy: What Was Learnt?. *Frontiers in Oncology* [online]. **10** [cit. 2023-03-30]. ISSN 2234-943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2020.01537

KADHIM, Munira, Seda TUNCAY CAGATAY a Eman Mohammed ELBAKRAWY, 2022. Non-targeted effects of radiation: a personal perspective on the role of exosomes in an evolving paradigm. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **98**(3), 410-420 [cit. 2023-03-07]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2021.1980630

KAZZI, Ziad, Jennifer BUZZELL, Luiz BERTELLI et al., 2015. Emergency Department Management of Patients Internally Contaminated with Radioactive Material. *Emergency Medicine Clinics of North America* [online]. **33**(1), 179-196 [cit. 2023-03-31]. ISSN 07338627. Dostupné z: doi:10.1016/j.emc.2014.09.008



- KEEPMAN, Samuel J a MacKenzie A PELLIN, 2022. Low dose meloxicam is safe and tolerable when combined with toceranib phosphate in cancer-bearing cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* [online]. **24**(12), 1187-1194 [cit. 2023-03-08]. ISSN 1098-612X. Dostupné z: doi:10.1177/1098612X211067023
- KHALAF, Majed, Ido KAMINER a Enric Casanovas LÓPEZ, 2023. Compton scattering driven by intense quantum light. *Science Advances* [online]. **9**(1), 123-130 [cit. 2023-02-02]. ISSN 2375-2548. Dostupné z: doi:10.1126/sciadv.ade0932
- KHAN, Shahanshah, Jawahar Singh ADHIKARI, Moshahid Alam RIZVI et al., 2015. Radioprotective potential of melatonin against  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray-induced testicular injury in male C57BL/6 mice. *Journal of Biomedical Science* [online]. **22**(1), 61 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1423-0127. Dostupné z: doi:10.1186/s12929-015-0156-9
- KIANG, Juliann G. a Ayodele O. OLABISI, 2019. Radiation: a poly-traumatic hit leading to multi-organ injury. *Cell & Bioscience* [online]. **9**(1) [cit. 2023-01-31]. ISSN 2045-3701. Dostupné z: doi:10.1186/s13578-019-0286-y
- KIANG, Juliann G., Marsha N. ANDERSON a Joan T. SMITH, 2018. Ghrelin therapy mitigates bone marrow injury and splenocytopenia by sustaining circulating G-CSF and KC increases after irradiation combined with wound. *Cell & bioscience* [online]. **8**(1) [cit. 2023-04-09]. ISSN 2045-3701. Dostupné z: doi:10.1186/s13578-018-0225-3
- KIM, Areumnuri, Ki Moon SEONG, You Yeon CHOI, et al., 2020. Inhibition of EphA2 by Dasatinib Suppresses Radiation-Induced Intestinal Injury. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **21**(23) [cit. 2023-04-11]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms21239096
- KIM, Taylor Olmsted, Jenny DESPOTOVIC a Michele P. LAMBERT, 2018. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Advances* [online]. **2**(4), 454-461 [cit. 2023-04-17]. ISSN 2473-9529. Dostupné z: doi:10.1182/bloodadvances.2017010660
- KLAUS, Richard, Maximilian NIYAZI a Bärbel LANGE-SPERANDIO, 2021. Radiation-induced kidney toxicity: molecular and cellular pathogenesis. *Radiation Oncology* [online]. **16**(1) [cit. 2023-01-31]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-021-01764-y
- KONO, Fumiaki, Kazuo KURIHARA a Taro TAMADA, 2022. Current status of neutron crystallography in structural biology. *Biophysics and Physicobiology* [online]. **19**, 1-10 [cit. 2023-04-22]. ISSN 2189-4779. Dostupné z: doi:10.2142/biophysico.bppb-v19.0009

- KOUKOURAKIS, M I., 2012. Radiation damage and radioprotectants: new concepts in the era of molecular medicine. *The British Journal of Radiology* [online]. **85**(1012), 313-330 [cit. 2023-02-07]. ISSN 0007-1285. Dostupné z: doi:10.1259/bjr/16386034
- KU, Anthony, Valerie J. FACCA, Zhongli CAI et al., 2019. Auger electrons for cancer therapy – a review. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* [online]. **4**(1) [cit. 2023-02-03]. ISSN 2365-421X. Dostupné z: doi:10.1186/s41181-019-0075-2
- KUMAR, Arun, Sandeep CHOUDHARY, Somesh KUMAR, 2022. Role of melatonin mediated G-CSF induction in hematopoietic system of gamma-irradiated mice. *Life Sciences* [online]. **289** [cit. 2023-04-11]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2021.120190
- KUMAR, Vidya P., Gregory P. HOLMES-HAMPTON, Shukla BISWAS et al., 2022. Mitigation of total body irradiation-induced mortality and hematopoietic injury of mice by a thrombopoietin mimetic (JNJ-26366821). *Scientific Reports* [online]. **12**(1), 3485. [cit. 2023-04-11]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-022-07426-7
- KUMAR, Vidya P., Sasha STONE, Shukla BISWAS et al., 2020. Gamma Tocotrienol Protects Mice From Targeted Thoracic Radiation Injury. *Frontiers in Pharmacology* [online]. **11** [cit. 2023-04-11]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2020.587970
- KUMAR, Vidya P., Shukla BISWAS, Gregory P. HOLMES-HAMPTON et al., 2022. Pre-Administration of PLX-R18 Cells Protects Mice from Radiation-Induced Hematopoietic Failure and Lethality. *Genes* [online]. **13**(10), 1756 [cit. 2023-03-25]. ISSN 2073-4425. Dostupné z: doi:10.3390/genes13101756
- KUO, Bryan, Erzsébet SZABÓ, Sue Chin LEE et al., 2018. The LPA2 receptor agonist Radioprotectin-1 spares Lgr5-positive intestinal stem cells from radiation injury in murine enteroids. *Cellular Signalling* [online]. **51**, 23-33 [cit. 2023-04-11]. ISSN 08986568. Dostupné z: doi:10.1016/j.cellsig.2018.07.007
- KURKJIAN, Cathryn J., Hao GUO, Nathan D. MONTGOMERY et al., 2017. The Toll-Like Receptor 2/6 Agonist, FSL-1 Lipopeptide, Therapeutically Mitigates Acute Radiation Syndrome. *Scientific Reports* [online]. **7**(1) [cit. 2023-04-09]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-017-17729-9

- LAD, Jigar, Andrej RUSIN, Colin SEYMOUR et al., 2019. An investigation into neutron-induced bystander effects: How low can you go?. *Environmental Research* [online]. **175**, 84-99 [cit. 2023-03-30]. ISSN 00139351. Dostupné z: doi:10.1016/j.envres.2019.04.033
- LANG, Damanpreet Kaur, Harwinder SINGH, Arpita ARORA et al., 2021. Radioprotectors: Nature's Boon. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* [online]. **21**(20), 3074-3096 [cit. 2023-03-10]. ISSN 13895575. Dostupné z: doi:10.2174/1389557521666210120112814
- LAZARUS, Hillard M, John MCMANUS a Robert Peter GALE, 2022. Sargramostim in acute radiation syndrome. *Expert Opinion on Biological Therapy* [online]. **22**(11), 1345-1352 [cit. 2023-04-06]. ISSN 1471-2598. Dostupné z: doi:10.1080/14712598.2022.2143261
- LEDET, Grace, Shukla BISWAS, Vidya KUMAR et al., 2017. Development of Orally Administered  $\gamma$ -Tocotrienol (GT3) Nanoemulsion for Radioprotection. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **18**(1), 28 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms18010028
- LEE, Hong-Soo, Yoo-Jin PARK, Doo-Wan CHO et al., 2019. Repeated injection of KMRC011, a medical countermeasure for radiation, can cause adverse health effects in cynomolgus monkeys. *Journal of Applied Toxicology* [online]. **39**(2), 294-304 [cit. 2023-04-17]. ISSN 0260437X. Dostupné z: doi:10.1002/jat.3719
- LEE, Sang-gyu, Teja Muralidhar KALIDINDI, Hanzhi LOU et al., 2021.  $\gamma$ -Tocotrienol-Loaded Liposomes for Radioprotection from Hematopoietic Side Effects Caused by Radiotherapeutic Drugs. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. **62**(4), 584-590 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.120.244681
- LEGESSE, Betre, Amandeep KAUR, Doreswamy KENCHEGOWDA et al., 2019. Neulasta Regimen for the Hematopoietic Acute Radiation Syndrome: Effects Beyond Neutrophil Recovery. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics* [online]. **103**(4), 935-944 [cit. 2023-03-10]. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2018.11.043
- LESMANA, Harry, Timothy JACOBS, Michelle BOALS et al., 2021. Eltrombopag in children with severe aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* [online]. **68**(8) [cit. 2023-03-25]. ISSN 1545-5009. Dostupné z: doi:10.1002/pbc.29066
- LI, Ming, Aonan DU, Jing XU et al., 2016. Neurogenic differentiation factor NeuroD confers protection against radiation-induced intestinal injury in mice. *Scientific Reports* [online]. **6**(1) [cit. 2023-04-09]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep30180

- LI, Ming, Yue LANG, Meng-Meng GU et al., 2020. Vanillin derivative VND3207 activates DNA-PKcs conferring protection against radiation-induced intestinal epithelial cells injury in vitro and in vivo. *Toxicology and Applied Pharmacology* [online]. **387** [cit. 2023-04-11]. ISSN 0041008X. Dostupné z: doi:10.1016/j.taap.2019.114855
- LI, Xuejiao, Xinxin WANG, Longfei MIAO et al., 2021. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a Novel Aminothiols Compound as Potential Radioprotector. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [online]. 1-15 [cit. 2023-04-10]. ISSN 1942-0994. Dostupné z: doi:10.1155/2021/4714649
- LI, Y., M. GIRGIS, M. JAYATILAKE et al., 2022. Pharmacokinetic and metabolomic studies with a BIO 300 Oral Powder formulation in nonhuman primates. *Sci Rep* **12**, 13475 <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17807-7>
- LI, Yaoxiang, Michael GIRGIS, Stephen Y. WISE et al., 2021. Analysis of the metabolomic profile in serum of irradiated nonhuman primates treated with Ex-Rad, a radiation countermeasure. *Scientific Reports* [online]. **11**(1) [cit. 2023-04-10]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-021-91067-9
- LIANG, Yaojie, Hongwei ZHOU, Yibing YAO et al., 2017. 12- O -tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) increases murine intestinal crypt stem cell survival following radiation injury. *Oncotarget* [online]. **8**(28), 45566-45576 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.17269
- LIU, Lianchang, Zhenzhen LIANG, Shumei MA et al., 2023. Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review). *Molecular Medicine Reports* [online]. **27**(3), 66 [cit. 2023-03-08]. ISSN 1791-2997. Dostupné z: doi:10.3892/mmr.2023.12953
- LOAP, P., A. BARCELLINI, L. DE MARZI, E. ORLANDI a Y. KIROVA, 2023. Neutron brachytherapy in the modern era: Indications and evidence. *Cancer/Radiothérapie* [online]. **27**(2), 170-177 [cit. 2023-04-23]. ISSN 12783218. Dostupné z: doi:10.1016/j.canrad.2022.08.010
- LORAT, Yvonne, Sara TIMM, Burkhard JAKOB et al., 2016. Clustered double-strand breaks in heterochromatin perturb DNA repair after high linear energy transfer irradiation. *Radiotherapy and Oncology* [online]. **121**(1), 154-161 [cit. 2023-02-03]. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2016.08.028

LV, Ziquan a Yajie GUO, 2020. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Frontiers in Endocrinology* [online]. **11** [cit. 2023-04-17]. ISSN 1664-2392. Dostupné z: doi:10.3389/fendo.2020.00191

MACIÀ I GARAU, Miquel, Anna LUCAS CALDUCH a Enric Casanovas LÓPEZ, 2011. *Radiobiology of the acute radiation syndrome* [online]. **16(4)**, 123-130 [cit. 2023-02-02]. ISSN 15071367. Dostupné z: doi:10.1016/j.rpor.2011.06.001

MACVITTIE, Thomas J., Ann M. FARESE a William JACKSON, 2015. The Hematopoietic Syndrome of the Acute Radiation Syndrome in Rhesus Macaques. *Health Physics* [online]. **109(5)**, 342-366 [cit. 2023-02-11]. ISSN 0017-9078. Dostupné z: doi:10.1097/HP.0000000000000352

MARTINEL LAMAS, Diego J., Eliana CARABAJAL, Juan P. PRESTIFILIPPO et al., 2013. Protection of Radiation-Induced Damage to the Hematopoietic System, Small Intestine and Salivary Glands in Rats by JNJ7777120 Compound, a Histamine H4 Ligand. *PLoS ONE* [online]. **8(7)** [cit. 2023-04-09]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0069106

MEDHORA, Meetha, Preeya PHADNIS, Jayashree NARAYANAN et al., 2021. Radiation Increases Bioavailability of Lisinopril, a Mitigator of Radiation-Induced Toxicities. *Frontiers in Pharmacology* [online]. **12** [cit. 2023-04-09]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2021.646076

MedChemExpress.com, 2023. Amifostine [online]. USA: *MedChemExpress*, [cit. 2023-03-30]. Dostupné z: <https://www.medchemexpress.com/Amifostine.html>

MEHRI, Rym, Weiquan TANG, Edgar A. MATIDA et al., 2018. Aerosolization of Zn-DTPA Decorporation Agent Using Jet and Ultrasonic Nebulizers. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* [online]. **31(5)**, 311-320 [cit. 2023-03-09]. ISSN 1941-2711. Dostupné z: doi:10.1089/jamp.2017.1419

METHENY, Leland, Saada EID, Karen LINGAS et al., 2018. Posttransplant Intramuscular Injection of PLX-R18 Mesenchymal-Like Adherent Stromal Cells Improves Human Hematopoietic Engraftment in A Murine Transplant Model. *Frontiers in Medicine* [online]. **5(37)** [cit. 2023-03-25]. ISSN 2296-858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2018.00037

MICEWICZ, Ewa D., Kwanghee KIM, Keisuke S. IWAMOTO et al., 2017. 4-(Nitrophenylsulfonyl)piperazines mitigate radiation damage to multiple tissues. *PLOS*

*ONE* [online]. **12**(7) [cit. 2023-04-09]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0181577

MILLER, Steven J., Supriya CHITTAJALLU, Carol SAMPSON et al., 2020. A Potential Role for Excess Tissue Iron in Development of Cardiovascular Delayed Effects of Acute Radiation Exposure. *Health Physics* [online]. **119**(5), 659-665 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1538-5159. Dostupné z: doi:10.1097/HP.0000000000001314

MOBASHERI, Leila, Mohammad Hossein NASIRPOUR, Elham MASOUMI et al., 2022. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine* [online]. **154** [cit. 2023-04-05]. ISSN 10434666. Dostupné z: doi:10.1016/j.cyto.2022.155873

MOORE, Shaun, Fintan K.T. STANLEY a Aaron A. GOODARZI, 2014. The repair of environmentally relevant DNA double strand breaks caused by high linear energy transfer irradiation – No simple task. *DNA Repair* [online]. **17**, 64-73 [cit. 2023-02-03]. ISSN 15687864. Dostupné z: doi:10.1016/j.dnarep.2014.01.014

MORALES, Daniel R. a Andrew D. MORRIS, 2015. Metformin in Cancer Treatment and Prevention. *Annual Review of Medicine* [online]. **66**(1), 17-29 [cit. 2023-03-08]. ISSN 0066-4219. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-med-062613-093128

MORITA, Akinori, Bing WANG, Kaoru TANAKA et al., 2020. Protective Effects of p53 Regulatory Agents Against High-LET Radiation-Induced Injury in Mice. *Frontiers in Public Health* [online]. **8** [cit. 2023-04-11]. ISSN 2296-2565. Dostupné z: doi:10.3389/fpubh.2020.601124

MOTHERSILL, Carmel, Alan COCCHETTO a Colin SEYMOUR, 2022. Low Dose and Non-Targeted Radiation Effects in Environmental Protection and Medicine—A New Model Focusing on Electromagnetic Signaling. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. **23**(19) [cit. 2023-04-05]. ISSN 1422-0067. Dostupné z: doi:10.3390/ijms231911118

MOTT, J.H.L. a J.M. DANIEL, 2021. Interactions of Electromagnetic Radiation and Subatomic Particles with Matter – Part 1. *Clinical Oncology* [online]. **33**(7), 451-454 [cit. 2023-02-02]. ISSN 09366555. Dostupné z: doi:10.1016/j.clon.2021.02.004

MOULDER, John E., Eric P. COHEN a Brian L. FISH, 2014. Mitigation of experimental radiation nephropathy by renin-equivalent doses of angiotensin converting enzyme inhibitors. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **90**(9), 762-768 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.3109/09553002.2014.938375

- MUN, Gil-Im, Seoyoung KIM, Eun CHOI et al., 2018. Pharmacology of natural radioprotectors. *Archives of Pharmacal Research* [online]. **41**(11), 1033-1050 [cit. 2023-04-06]. ISSN 0253-6269. Dostupné z: doi:10.1007/s12272-018-1083-6
- MUNN, Zachary, Micah D. J. PETERS, Cindy STERN et al., 2018. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology* [online]. **18**(1) [cit. 2023-03-27]. ISSN 1471-2288. Dostupné z: doi:10.1186/s12874-018-0611-x
- NAIR, Anroop B. a Shery JACOB, 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* [online]. **7**(2), 27-31 [cit. 2023-02-09]. ISSN 0976-0105. Dostupné z: doi:10.4103/0976-0105.177703
- NAIR, Velu, D.N. KARAN a C.S. MAKHANI, 2017. Guidelines for medical management of nuclear/radiation emergencies. *Medical Journal Armed Forces India* [online]. **73**(4), 388-393 [cit. 2023-02-02]. ISSN 03771237. Dostupné z: doi:10.1016/j.mjafi.2017.09.015
- NARASIMHAMURTHY, Rekha K., Kamalesh D. MUMBREKAR a B.S. SATISH RAO, 2022. Effects of low dose ionizing radiation on the brain- a functional, cellular, and molecular perspective. *Toxicology* [online]. **465** [cit. 2023-04-05]. ISSN 0300483X. Dostupné z: doi:10.1016/j.tox.2021.153030
- National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice. Geneva: World Health Organization; 2023. ISBN: 978-92-4-006787-5
- NGWA, Wilfred, Omoruyi Credit IRABOR, Jonathan D. SCHOENFELD et al., 2018. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nature Reviews Cancer* [online]. **18**(5), 313-322 [cit. 2023-04-05]. ISSN 1474-175X. Dostupné z: doi:10.1038/nrc.2018.6
- NISHIYAMA, Yuichi, Akinori MORITA, Bing WANG et al., 2021. Evaluation of sodium orthovanadate as a radioprotective agent under total-body irradiation and partial-body irradiation conditions in mice. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **97**(9), 1241-1251 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2021.1941377
- OBRADOR, Elena, Rosario SALVADOR, Juan I. VILLAESCUSA et al., 2020. Radioprotection and Radiomitigation: From the Bench to Clinical Practice. *Biomedicines* [online]. **8**(11) [cit. 2022-11-28]. ISSN 2227-9059. Dostupné z: doi:10.3390/biomedicines8110461

PACHECO, Rafael a Harlan STOCK, 2013. Effects of Radiation on Bone. *Current Osteoporosis Reports* [online]. **11**(4), 299-304 [cit. 2023-02-02]. ISSN 1544-1873. Dostupné z: doi:10.1007/s11914-013-0174-z

PAN, Jianru, Huocong HE, Ying SU et al., 2017. In Vivo Radioprotective Activity of Cell-Permeable Bifunctional Antioxidant Enzyme GST-TAT-SOD against Whole-Body Ionizing Irradiation in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [online]. 1-9 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1942-0900. Dostupné z: doi:10.1155/2017/2689051

PANNKUK, Evan L., Evagelia C. LAIAKIS, Albert J. FORNACE et al., 2018. A Metabolomic Serum Signature from Nonhuman Primates Treated with a Radiation Countermeasure, Gamma-tocotrienol, and Exposed to Ionizing Radiation. *Health Physics* [online]. **115**(1), 3-11 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1538-5159. Dostupné z: doi:10.1097/HP.0000000000000776

PARKER S.D., N. KING, T. F. JACOBS, 2022. *Pegfilgrastim*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30422488.

PEARN, John, 2022. Bystander rescue and cute thermal injury teaching: training and ethical implications. *Burns* [online]. **48**(4), 737-743 [cit. 2023-04-05]. ISSN 03054179. Dostupné z: doi:10.1016/j.burns.2022.03.017

PEFFAULT DE LATOUR, Régis, Austin KULASEKARARAJ, Simona IACOBELLI et al., 2022. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *New England Journal of Medicine* [online]. **386**(1), 11-23 [cit. 2023-03-25]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa2109965

PENG, Renjun, Wenting ZHANG, Zongchao ZUO et al., 2020. Dimethyl sulfoxide, a potent oral radioprotective agent, confers radioprotection of hematopoietic stem and progenitor cells independent of apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine* [online]. **153**, 1-11 [cit. 2023-04-09]. ISSN 08915849. Dostupné z: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.021

PERECKO, Tomas, Zuzana HOFEROVA, Michal HOFER et al., 2022. Administration of nitro-oleic acid mitigates radiation-induced hematopoietic injury in mice. *Life Sciences* [online]. **310** [cit. 2023-04-09]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2022.121106

PETERS, Micah D.J., Casey MARNIE, Andrea C. TRICCO et al., 2020. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIC Evidence Synthesis* [online].



18(10), 2119-2126 [cit. 2023-03-27]. ISSN 2689-8381. Dostupné z: doi:10.11124/JBIES-20-00167

POUGET, Jean-Pierre, Alexandros G. GEORGAKILAS a Jean-Luc RAVANAT, 2018. Targeted and Off-Target (Bystander and Abscopal) Effects of Radiation Therapy: Redox Mechanisms and Risk/Benefit Analysis. *Antioxid Redox Signal* [online]. 29(15), 1447-1487 [cit. 2022-11-29]. ISSN 1523-0864. Dostupné z: doi:10.1089/ars.2017.7267

POUGET, Jean-Pierre, Catherine LOZZA, Emmanuel DESHAYES et al., 2015. Introduction to Radiobiology of Targeted Radionuclide Therapy. *Frontiers in Medicine* [online]. 2 [cit. 2023-04-05]. ISSN 2296-858X. Dostupné z: doi:10.3389/fmed.2015.00012

Promacta (eltrombopag) Information, 2015. *U. S. Food and Drug Administration* [online]. USA: U. S. FDA, [cit. 2023-04-16]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/promacta-eltrombopag-information>

SATYAMITRA, Merriline M., David R. CASSATT a Lanyn P. TALIAFERRO, 2021. A Poly-Pharmacy Approach to Mitigate Acute Radiation Syndrome (ARS). *Radiation Research* [online]. 196(4), 423-428 [cit. 2023-02-08]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RADE-21-00053.1

SEIDENSTICKER, Max, Ricarda SEIDENSTICKER, Robert DAMM et al., 2014. Prospective Randomized Trial of Enoxaparin, Pentoxifylline and Ursodeoxycholic Acid for Prevention of Radiation-Induced Liver Toxicity. *PLoS ONE* [online]. 9(11) [cit. 2023-04-17]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0112731

SEN, Cigdem Cebi, Nihat YUMUSAK, Hasan Ikbal ATILGAN et al., 2017. Effect of amifostine on sperm DNA fragmentation and testes after radioiodine treatment. *Journal of Veterinary Research* [online]. 61(4), 509-515 [cit. 2023-03-23]. ISSN 2450-8608. Dostupné z: doi:10.1515/jvetres-2017-0064

SEYMOUR, Colin B. a Carmel MOTHERSILL, 2004. Radiation-induced bystander effects — implications for cancer. *Nature Reviews Cancer* [online]. 4(2), 158-164 [cit. 2023-04-05]. ISSN 1474-175X. Dostupné z: doi:10.1038/nrc1277

SHAINER, Reut, Osnat ALMOGI-HAZAN, Arye BERGER et al., 2016. PreImplantation factor (PIF) therapy provides comprehensive protection against radiation induced pathologies. *Oncotarget* [online]. 7(37), 58975-58994 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1949-2553. Dostupné z: doi:10.18632/oncotarget.10635

- SHARMA, Guru Prasad a Heather A. HIMBURG, 2022. Organ-Specific Endothelial Dysfunction Following Total Body Irradiation Exposure. *Toxics* [online]. **10**(12) [cit. 2023-01-31]. ISSN 2305-6304. Dostupné z: doi:10.3390/toxics10120747
- SHARMA, Neel K., Gregory P. HOLMES-HAMPTON, Vidya P. KUMAR et al., 2020. Delayed effects of acute whole body lethal radiation exposure in mice pre-treated with BBT-059. *Scientific Reports* [online]. **10**(1) [cit. 2023-04-09]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-020-63818-7
- SHI, Jing, Lan WANG, Yan LU et al., 2017. Protective effects of seabuckthorn pulp and seed oils against radiation-induced acute intestinal injury. *Journal of Radiation Research* [online]. **58**(1), 24-32 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0449-3060. Dostupné z: doi:10.1093/jrr/rrw069
- SHI, Yi, Wei WU, Huiping QIAO et al., 2016. The protein PprI provides protection against radiation injury in human and mouse cells. *Scientific Reports* [online]. **6**(1) [cit. 2023-04-11]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep26664
- SHIVAPPA, Pooja a GrisildaVidya BERNHARDT, 2022. Natural radioprotectors on current and future perspectives: A mini-review. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences* [online]. **14**(2), 57-71 [cit. 2023-03-10]. ISSN 0975-7406. Dostupné z: doi:10.4103/jpbs.jpbs\_502\_21
- SHURYAK, Igor a David J BRENNER, 2020. REVIEW OF QUANTITATIVE MECHANISTIC MODELS OF RADIATION-INDUCED NON-TARGETED EFFECTS (NTE). *Radiation Protection Dosimetry* [online]. **192**(2), 236-252 [cit. 2023-03-07]. ISSN 0144-8420. Dostupné z: doi:10.1093/rpd/ncaa207
- SINGH, Vijay K, Victoria L NEWMAN, Allison N BERG et al., 2015. Animal models for acute radiation syndrome drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery* [online]. **10**(5), 497-517 [cit. 2023-02-11]. ISSN 1746-0441. Dostupné z: doi:10.1517/17460441.2015.1023290
- SINGH, Vijay K. a Ayodele O. OLABISI, 2017. Nonhuman primates as models for the discovery and development of radiation countermeasures. *Expert Opinion on Drug Discovery* [online]. **12**(7), 695-709 [cit. 2023-02-10]. ISSN 1746-0441. Dostupné z: doi:10.1080/17460441.2017.1323863

SINGH, Vijay K. a Thomas M SEED, 2020. BIO 300: a promising radiation countermeasure under advanced development for acute radiation syndrome and the delayed effects of acute radiation exposure. *Expert Opinion on Investigational Drugs* [online]., **29**(5), 429-441 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1354-3784. Dostupné z: doi:10.1080/13543784.2020.1757648

SINGH, Vijay K. a Thomas M. SEED, 2019. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome. *Expert Opinion on Drug Safety* [online]. **18**(11), 1077-1090 [cit. 2023-02-09]. ISSN 1474-0338. Dostupné z: doi:10.1080/14740338.2019.1666104

SINGH, Vijay K., Oluseyi O. FATANMI, Amit VERMA et al., 2016. Progenitor Cell Mobilization by Gamma-tocotrienol. *Health Physics* [online]. **111**(2), 85-92 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0017-9078. Dostupné z: doi:10.1097/HP.0000000000000458

SOKOLOVA, Alexandra B, Klara G SUSLOVA a Scott C MILLER, 2021. URINARY EXCRETION OF PLUTONIUM IN MAYAK WORKERS DURING AND AFTER CA-DTPA ADMINISTRATION. *Radiation Protection Dosimetry* [online]. 197(3-4), 154-162 [cit. 2023-03-31]. ISSN 0144-8420. Dostupné z: doi:10.1093/rpd/ncab176

SONI, Dharmendra Kumar, Vidya P. KUMAR, Shukla BISWAS, 2022. CDX-301 prevents radiation-induced dysregulation of miRNA expression and biogenesis. *Molecular Therapy - Nucleic Acids* [online]. **30**, 569-584 [cit. 2023-04-09]. ISSN 21622531. Dostupné z: doi:10.1016/j.omtn.2022.11.010

SRIDHARAN, Vijayalakshmi, Kristin A. JOHNSON, Reid D. LANDES et al., 2021. Sex-dependent effects of genetic upregulation of activated protein C on delayed effects of acute radiation exposure in the mouse heart, small intestine, and skin. *PLOS ONE* [online]. **16**(5) [cit. 2023-04-09]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0252142

SRIVASTAVA, Anjali, Ximena LEIGHTON, Ofer EIDELMAN et al., 2015. Personalized Radioproteomics: Identification of a Protein Biomarker Signature for Preemptive Rescue by Tocopherol Succinate in CD34 Irradiated Progenitor Cells Isolated from a Healthy Control Donor. *Journal of proteomics & bioinformatics*. [online]. **08**(02), 23-30 [cit. 2023-04-11]. ISSN 0974276X. Dostupné z: doi:10.4172/jpb.1000349

SUNDARAMOORTHY, Pasupathi, Qinhong WANG, Zhihong ZHENG et al., 2017. Thioredoxin mitigates radiation-induced hematopoietic stem cell injury in mice. *Stem cell research & therapy*. [online]. **8**(1), 263 [cit. 2023-04-10]. ISSN 1757-6512. Dostupné z: doi:10.1186/s13287-017-0711-2

- SUREBAN, Sripathi M., Randal MAY, Dongfeng QU et al., 2015. Dietary Pectin Increases Intestinal Crypt Stem Cell Survival following Radiation Injury. *PLOS ONE* [online]. **10**(8) [cit. 2023-04-09]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0135561
- TANIGAWA, Koichi, 2021. Case review of severe acute radiation syndrome from whole body exposure: concepts of radiation-induced multi-organ dysfunction and failure. *Journal of Radiation Research* [online]. **62**(Supplement\_1), i15-i20 [cit. 2023-01-31]. ISSN 0449-3060. Dostupné z: doi:10.1093/jrr/rraa121
- TONNESSEN, Britt H. a Lori POUNDS, 2011. Radiation physics. *Journal of Vascular Surgery* [online]. **53**(1), 6S-8S [cit. 2023-02-02]. ISSN 07415214. Dostupné z: doi:10.1016/j.jvs.2010.05.138
- TORTI J. F. a R. CORREA, 2022. *Potassium Iodide*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31194460.
- TRIPATHI, Akanchha Mani, SHAHANSHAH Khan a Nabo Kumar CHAUDHURY, 2022. Radiomitigation by Melatonin in C57BL/6 Mice: Possible Implications as Adjuvant in Radiotherapy and Chemotherapy. *In Vivo* [online]. **36**(3), 1203-1221 [cit. 2023-04-09]. ISSN 0258-851X. Dostupné z: doi:10.21873/invivo.12820
- U.S. Food and Drug Administration*, 2012. Frequently Asked Questions on Potassium Iodide (KI) [online]. USA: FDA, [cit. 2023-03-23]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/bioterrorism-and-drug-preparedness/frequently-asked-questions-potassium-iodide-ki>
- U.S. Food and Drug Administration*, 2015. [online]. USA: FDA, [cit. 2023-03-23]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/bioterrorism-and-drug-preparedness/fda-approves-drugs-treat-internal-contamination-radioactive-elements>
- U.S. Food and Drug Administration*, 2015. FDA Approves Drugs to Treat Internal Contamination from Radioactive Elements [online]. USA: FDA, [cit. 2023-03-23]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/bioterrorism-and-drug-preparedness/questions-and-answers-calcium-dtpa-and-zinc-dtpa-updated>
- U.S. Food and Drug Administration*, 2018. [online]. USA: FDA, [cit. 2023-03-23]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/bioterrorism-and-drug-preparedness/fda-approves-first-new-drug-application-treatment-radiation-contamination-due-cesium-or-thallium>

*U.S. Food and Drug Administration*, 2018. FDA approves Leukine for Acute Radiation Syndrome [online]. USA: FDA, [cit. 2023-03-24]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/112441/download>

*U.S. Food and Drug Administration*, 2018. The Drug Development Process [online]. USA: FDA, [cit. 2023-03-26]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-5-fda-post-market-drug-safety-monitoring>

*U.S. Food and Drug Administration*, 2019. FDA Approves Radiation Medical Countermeasure [online]. USA: FDA, [cit. 2023-03-24]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/about-mcemi/fda-approves-radiation-medical-countermeasure>

*U.S. Food and Drug Administration*, 2023. [online]. USA: FDA, [cit. 2023-03-23]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>

*U.S. Food and Drug Administration*, 2023. Radiological and Nuclear Emergency Preparedness Information from FDA [online]. USA: FDA, [cit. 2023-03-24]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/radiological-and-nuclear-emergency-preparedness-information-fda>

UENO, Megumi, Shingo MATSUMOTO, Atsuko MATSUMOTO et al., 2017. Effect of amifostine, a radiation-protecting drug, on oxygen concentration in tissue measured by EPR oximetry and imaging. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* [online]. **60**(3), 151-155 [cit. 2023-03-23]. ISSN 0912-0009. Dostupné z: doi:10.3164/jcbrn.15-130

UNTHANK, Joseph L., Miguel ORTIZ, Hina TRIVEDI et al., 2019. Cardiac and Renal Delayed Effects of Acute Radiation Exposure: Organ Differences in Vasculopathy, Inflammation, Senescence and Oxidative Balance. *Radiation Research* [online]. **191**(5), 383-397 [cit. 2023-03-11]. ISSN 0033-7587. Dostupné z: doi:10.1667/RR15130.1

VELARDI, Enrico, Jennifer J. TSAI, Stefan RADTKE et al., 2018. Suppression of luteinizing hormone enhances HSC recovery after hematopoietic injury. *Nature Medicine* [online]. **24**(2), 239-246 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1078-8956. Dostupné z: doi:10.1038/nm.4470

VENKATESWARAN, Kavya, Anju SHRIVASTAVA, Paban K. AGRAWALA et al., 2022. Immune-modulation by 7, 8-diacetoxy-4-methylthiocoumarin in total body-irradiated mice: Implications for the mitigation of radiation-induced hematopoietic injury. *Life*

*Sciences* [online]. **311** [cit. 2023-04-11]. ISSN 00243205. Dostupné z: doi:10.1016/j.lfs.2022.121140

VOICU, Victor, Marilena JIQUIDI, Constantin MIRCIOIU et al., 2021. Experimental Evaluation of <sup>65</sup>Zn Decorporation Kinetics Following Rapid and Delayed Zn-DTPA Interventions in Rats. Biphasic Compartmental and Square-Root Law Mathematical Modeling. *Pharmaceutics* [online]. 13(11), 1830 [cit. 2023-03-31]. ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics13111830

WANG, Caixia, Meixun ZHOU, Ting LI et al., 2015. Effects of Scorpion venom peptide B5 on hematopoietic recovery in irradiated mice and the primary mechanisms. *Scientific Reports* [online]. **5**(1) [cit. 2023-04-09]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/srep15363

WANG, Hong, Gautam SETHI, Weng-Keong LOKE et al., 2015. Des-Aspartate-Angiotensin I Attenuates Mortality of Mice Exposed to Gamma Radiation via a Novel Mechanism of Action. *PLOS ONE* [online]. **10**(9) [cit. 2023-04-11]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0138009

WANG, Kyle a Joel E. TEPPER, 2021. Radiation therapy-associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]., **71**(5), 437-454 [cit. 2023-02-01]. ISSN 0007-9235. Dostupné z: doi:10.3322/caac.21689

WANG, Xinxin, Renbin YUAN, Longfei MIAO et al., 2023. Protective mechanism of a novel aminothiols compound on radiation-induced intestinal injury. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **99**(2), 259-269 [cit. 2023-04-10]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2022.2074163

WANG, Ying, Robyn BRANICKY, Alycia NOË et al., 2018. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology* [online]. **217**(6), 1915-1928 [cit. 2023-02-08]. ISSN 0021-9525. Dostupné z: doi:10.1083/jcb.201708007

WANG, Zhimin, Weng Lang YANG, Asha JACOB et al., 2015. Human Ghrelin Mitigates Intestinal Injury and Mortality after Whole Body Irradiation in Rats. *PLOS ONE* [online]. **10**(2) [cit. 2023-04-09]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0118213

- WIJERATHNE, Harshani, Jordan C. LANGSTON, Qingliang YANG et al., 2021. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: Emerging models and technologies. *Radiotherapy and Oncology* [online]. **158**, 21-32 [cit. 2023-04-06]. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2021.02.007
- WU, Tiancong, Wen LIU, Ting FAN et al., 2020. 5-Androstenediol prevents radiation injury in mice by promoting NF- $\kappa$ B signaling and inhibiting AIM2 inflammasome activation. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomédecine & pharmacothérapie*. [online]. **121** [cit. 2023-04-09]. ISSN 07533322. Dostupné z: doi:10.1016/j.biopha.2019.109597
- WU, Tong a Christie M. ORSCHELL, 2023. The Delayed Effects of Acute Radiation Exposure (DEARE): characteristics, mechanisms, animal models, and promising medical countermeasures. *International Journal of Radiation Biology* [online]. 1-39 [cit. 2023-03-08]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2023.2187479
- XU, Guoshun, Hongying WU, Junling ZHANG et al., 2015. Metformin ameliorates ionizing irradiation-induced long-term hematopoietic stem cell injury in mice. *Free Radical Biology and Medicine* [online]. **87**, 15-25 [cit. 2023-04-09]. ISSN 08915849. Dostupné z: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.045
- XU, Wenqing, Fujun YANG, Xiu SHEN et al., 2014. Polysaccharide isolated from *Parmelia tinctorum* ameliorates ionizing irradiation-induced damage in mice. *Journal of Radiation Research* [online]. **55**(4), 641-647 [cit. 2023-04-09]. ISSN 1349-9157. Dostupné z: doi:10.1093/jrr/rrt224
- YAHYAPOUR R., A. SALAJEGHEH, A. SAFARI, et al., 2018. *Radiation-induced Non-targeted Effect and Carcinogenesis; Implications in Clinical Radiotherapy*. *J Biomed Phys Eng*. Dec 1;8(4):435-446. PMID: 30568933; PMCID: PMC6280111.
- YANAGI, Shigehisa, Takahiro SATO, Kenji KANGAWA, et al., 2018. The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metabolism* [online]. **27**(4), 786-804 [cit. 2023-04-11]. ISSN 15504131. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmet.2018.02.008
- YANG, Eunsol, Hyejung CHOI, Jin-Sol PARK et al., 2021. A first-in-human study of KMRC011, a potential treatment for acute radiation syndrome, to explore tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Clinical and Translational Science* [online]. **14**(6), 2161-2170 [cit. 2023-03-25]. ISSN 1752-8054. Dostupné z: doi:10.1111/cts.13073

- YANG, Chao, Hongwei TANG, Limei WANG et al., 2018. Dimethyl Sulfoxide Prevents Radiation-Induced Oral Mucositis Through Facilitating DNA Double-Strand Break Repair in Epithelial Stem Cells. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics* [online]. **102**(5), 1577-1589 [cit. 2023-04-09]. ISSN 03603016. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijrobp.2018.07.2010
- YAVUZ Sahzene a Yana PUCKETT, 2022. *Iodine-131 Uptake Study*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32644709.
- YIN, Zhongyuan, Guanghai YANG, Sisi DENG et al., 2019. Oxidative stress levels and dynamic changes in mitochondrial gene expression in a radiation-induced lung injury model. *Journal of Radiation Research* [online]. **60**(2), 204-214 [cit. 2023-02-11]. ISSN 0449-3060. Dostupné z: doi:10.1093/jrr/try105
- YU, Lin, Fanhua MENG, Miao GUO et al., 2018. Developing a robust LC-MS/MS method to quantify Zn-DTPA, a zinc chelate in human plasma and urine. *Biomedical Chromatography* [online]. **32**(10) [cit. 2023-03-09]. ISSN 02693879. Dostupné z: doi:10.1002/bmc.4298
- ZHANG, Chen, Kequan CHEN, Jinghua WANG et al., 2020. Protective Effects of Crocetin against Radiation-Induced Injury in Intestinal Epithelial Cells. *BioMed Research International* [online]. 1-8 [cit. 2023-04-09]. ISSN 2314-6133. Dostupné z: doi:10.1155/2020/2906053
- ZHANG, Xiaohong, Mengxin TIAN, Xin LI et al., 2021. Hematopoietic protection and mechanisms of ferrostatin-1 on hematopoietic acute radiation syndrome of mice. *International Journal of Radiation Biology* [online]. **97**(4), 464-473 [cit. 2023-04-11]. ISSN 0955-3002. Dostupné z: doi:10.1080/09553002.2021.1876956
- ZHU, Jiawei, Madhurendra SINGH, Galina SELIVANOVA et al., 2020. Pifithrin- $\alpha$  alters p53 post-translational modifications pattern and differentially inhibits p53 target genes. *Scientific Reports* [online]. **10**(1), 1049 [cit. 2023-02-09]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-020-58051-1