

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023/2024

Alžběta Holá

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií

Nanoradioprotekce  
Bakalářská práce

2023/2024

Alžběta Holá

Univerzita Pardubice  
Fakulta zdravotnických studií  
Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Alžběta Holá**  
Osobní číslo: **Z21201**  
Studijní program: **B0914P360014 Radiologická asistence**  
Téma práce: **Nanoradioprotekce**  
Téma práce anglicky: **Nanoradioprotection**  
Zadávající 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 výzkumného 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. Praha: Grada Publishing, a.s. 184 s. ISBN 978-80-271-1350-7.
- LIANCHANG, L. et al., 2023. Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review). *Molecular Medicine Reports* [online]. 27(3), 1-14 [cit. 2024-02-19]. ISSN: 1791-3004. DOI: 10.3892/mmr.2023.12953.
- PETERS, Micah D.J., Casey MARNIE, Andrea C. TRICCO et al., 2020. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis* [online]. 18(10), 2119-2126. [cit. 2024-02-20]. ISSN: 2689-8381. Dostupné z: doi:10.11124/JBIES-20-00167.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023 National stockpiles for radiological and nuclear emergencies: policy advice. WHO. 66 s. ISBN 978-92-4-006787-5.
- XIE, J. et al., 2018. Application of Multifunctional Nanomaterials in Radioprotection of Healthy Tissues. *Adv Healthc Mater.* [online]. Weinheim : Wiley-VCH, 2012-, 7(20), [cit. 2024-02-19] ISSN: 2192-2659. DOI: 10.1002/adhm.201800421.

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

Datum zadání bakalářské práce: **1. prosince 2022**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **24. dubna 2024**

**doc. RNDr. ThLic. Karel Sládek, Ph.D., MBA v.r.**  
děkan

L.S.

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

V Pardubicích dne 1. března 2024

## PROHLÁŠENÍ AUTORA

Prohlašuji:

Práci s názvem Nanoradioprotekce

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 22. 4. 2024

Alžběta Holá v. r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Mé poděkování patří paní Mgr. Anně Carrillo, Ph.D., za všechnu pomoc, odborné rady a doporučení k vypracování této bakalářské práce.

## **ANOTACE**

Nanoradioprotektiva jsou v současné době v oblasti zvýšeného zájmu pro své unikátní vlastnosti. Jako velmi slibný směr se jeví využití nanočástic oxidu ceričitého (CONPs), které se v současnosti řadí mezi nejintenzivněji studované radioprotektivní nanomateriály. Práce za využití metody scoping review kriticky hodnotí aktuální stav a trendy panující ve výzkumu těchto nanočástic se zaměřením na experimentální postupy, konceptuální směry a perspektivu dalšího vývoje.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Oxid ceričitý, radioprotektor, nanočástice, nanocerium, scoping review

## **TITLE**

Nanoradioprotection

## **ANNOTATION**

Nanoprotectants are currently of interest for their unique properties. The use of cerium oxide (CONPs) nanoparticles, which are currently among the most intensively studied radioprotective nanomaterials, appears to be a very promising direction. Using the scoping review method, this thesis critically evaluates the current status and trends in the research of these nanoparticles, focusing on experimental procedures, conceptual directions and the perspective of further development.

## **KEYWORDS**

Cerium oxide, radioprotector, nanoparticles, nanocerium, scoping review

# OBSAH

Úvod.....	11
1 Cíle a metody práce .....	12
1.1 Cíle práce .....	12
1.2 Metody k dosažení cíle.....	12
Teoretická část .....	13
2 Ionizující záření .....	13
2.1 RTG záření .....	14
2.2 Radioaktivita .....	14
2.2.1 Typy radioaktivních přeměn.....	14
2.3 Základní veličiny a jednotky .....	16
3 Účinky ionizujícího záření.....	18
3.1 Systémové účinky ionizujícího záření .....	18
3.1.1 Účinky přímé a nepřímé .....	19
3.1.2 Nepříznivé tkáňové reakce.....	19
3.1.3 Stochastické účinky – kancerogeneze.....	20
4 Radioprotekce .....	21
4.1 Základní mechanismy působení radioprotektiv .....	22
4.2 Požadavky na radioprotektivní látky.....	23
4.3 Chemická radioprotekce.....	23
4.3.1 Chemická radioprotektiva.....	23
4.4 Fyzikální radioprotekce.....	25
4.4.1 Ochrana stíněním .....	25
4.4.2 Ochrana vzdáleností.....	26
4.4.3 Ochrana časem.....	26
4.5 Biologická radioprotekce .....	26
5 Úvod do nanotechnologií a nanočástic .....	28



5.1	Výroba nanomateriálů.....	28
5.1.1	Top-down.....	28
5.1.2	Bottom-up.....	28
5.2	Rizika spojená s medicinským využitím nanomateriálů.....	29
5.3	Klasifikace a druhy nanomateriálů.....	29
5.3.1	Druhy nanomateriálů.....	29
5.3.2	Typy nanomateriálů.....	30
5.4	Vlastnosti nanomateriálů.....	30
5.5	Nanomateriály a jejich využití v medicíně.....	31
5.5.1	Doprava léčiv.....	31
5.5.2	Diagnostika.....	33
5.5.3	Tkáňové inženýrství.....	33
5.5.4	Antimikrobiální látky.....	33
5.5.5	Biosenzory.....	34
6	Nanoradioprotekce.....	35
6.1	Nanočásticové formy amifostinu.....	35
6.2	Fullereny.....	35
6.3	Kovové nanočástice.....	36
6.4	Nanočástice oxidu ceričitého.....	36
7	Průzkumná část.....	37
7.1	Scoping review otázka.....	37
7.1.1	Dílčí scoping review otázky.....	37
7.2	Metodika výzkumné části.....	37
7.2.1	Stanovení scoping review otázky.....	37
7.2.2	Podmínky pro zařazení či vyřazení studie (článku).....	38
7.2.3	Vyhledávání a výběr zdrojů.....	39
8	Prezentace Výsledků.....	42

8.1	Přehled zařazených studií.....	43
8.2	Sylaby zařazených studií.....	44
8.2.1	Studie č. 1 – McDonagh et al. (2023).....	44
8.2.2	Studie č. 2 – Wei et al. (2020).....	45
8.2.3	Studie č. 3 – Kadivar et al. (2019).....	46
8.2.4	Studie č. 4 – Das et al. (2018).....	47
8.2.5	Studie č. 5 – Xu et al. (2016).....	48
8.2.6	Studie č. 6 – Madero-Visbal et al. (2012).....	49
8.2.7	Studie č. 7 – Colon et al. (2010).....	51
8.2.8	Studie č. 8 – Colon et al. (2009).....	53
9	Diskuze.....	54
9.1	Limity bakalářské práce.....	56
9.2	Doporučení.....	56
10	Závěr.....	58
11	Použité zdroje.....	59
11.1	Knižní.....	59
11.2	Internetové.....	59

## SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1 - PRISMA diagram.....	41
Tabulka 1 – Vzorec PCC.....	38
Tabulka 2 – Zařazovací kritéria (IC).....	38
Tabulka 3 – Vyřazovací kritéria (EC).....	38
Tabulka 4 – klíčová slova – Koncept.....	39
Tabulka 5 – klíčová slova – Kontext.....	39
Tabulka 6 – přehled zařazených studií.....	43

## SEZNAM ZKRATEK

AgNPs	stříbrné nanočástice (silver nanoparticles)
CONPs	nanočástice oxidu ceričitého (cerium oxide nanoparticles)
CuNPs	nanočástice mědi (copper nanoparticles)
DNA	deoxyribonukleová kyselina
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnost (human immunodeficiency virus)
IMRT	radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiotherapy)
LET	lineární přenos energie (linear energy transfer)
MR	magnetická rezonance
PAA	polymer kyseliny akrylové (polymer of acrylic acid)
PET	pozitronová emisní tomografie
RTG	rentgenové záření
SOD	suberoxid dismutáza
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
WR-1065	thiolový metabolit amifostinu
WR-2721	Amifostin.

## ÚVOD

Moderní medicínské přístupy využívají ionizující záření ve výrazně větší míře než kdy předtím. Ionizující záření se stalo nepostradatelným nástrojem pro diagnostiku a léčbu mnoha onemocnění. Ale i přes veškerý pozitivní přínos, které jeho užití přináší, nelze opomenout ani rizika s ním související. Ionizující záření prokazatelně ovlivňuje buněčné procesy a tím i celé tkáně. Což bezesporu vede k vzniku stochastických účinků nebo nepříznivých tkáňových reakcí.

V poslední době se zvýšená pozornost věnuje výzkumu a vývoji radioprotektivních látek. Radioprotektiva představují chemické sloučeniny se schopností omezovat či modulovat nežádoucí efekty ionizujícího záření na biologické systémy. Paralelně dochází k významnému rozvoji nanotechnologií, přičemž nanočástice vykazují unikátní fyzikálně-chemické vlastnosti a vysokou propustnost přes buněčné membrány. Tato skutečnost iniciovala intenzivní výzkum potenciálního využití nanočástic vybraných radioprotektivních látek pro účely radioprotekce. Pro tyto nanočásticové formy radioprotektiv se vžil termín "nanoradioprotektiva" či souhrnný pojem "nanoradioprotekce".

Nanoradioprotektiva využívají příznivých charakteristik nanočástic jako je vysoká reaktivita, zvýšená propustnost do buněk a tkání a schopnost akumulace v cílových oblastech. Díky tomu mohou nanoradioprotektiva vykazovat vyšší účinnost a sníženou systémovou toxicitu ve srovnání s konvenčními formami radioprotektiv. Současný výzkum se zaměřuje na optimalizaci fyzikálně-chemických vlastností nanoradioprotektiv, studium jejich mechanismů účinku a hodnocení bezpečnostního profilu za účelem translace do klinické praxe.

Ultimátním cílem práce je shrnutí nejnovějších poznatků a výzkumů v oblasti radioprotektiv založených na nanočásticích oxidu ceričitého.

V teoretické části práce jsou přehledně shrnuty základní poznatky o radioprotekci, nanoradioprotekci a souvisejících odborných tématech.

Praktická část je pak zaměřuje na využití metody scoping review ve zmiňované oblasti.

# 1 CÍLE A METODY PRÁCE

## 1.1 Cíle práce

1. Zpracování přehledu určeného pro uvedení do problematiky nanoradioprotekce.
2. Zpracovat dostupné informace o nanoradioprotekci, popsat aktuální možnosti a používané nanočástice.
3. Zpracovat rešerši dostupných zdrojů vyhledaných ve vědeckých databázích.

## 1.2 Metody k dosažení cíle

V teoretické části bakalářské práce byla představena problematika nanoradioprotekce. Tato sekce také zahrnovala charakteristiku fyzikální a biologické podstaty ionizujícího záření při interakci s lidským organismem. Dále se zaměřovala na popis doposud známých konvenčních radioprotektivních látek.

Metodika průzkumné části spočívala v provedení rešerše, jejímž cílem bylo zmapování dostupné literatury zabývající se radioprotektivním účinkem nanočástic oxidu ceričitého. Pro zpracování získaných dat a jejich následné zhodnocení byla aplikována metoda scoping review, která zahrnuje rešerši článků z odborných databází. Zařazení či vyřazení studií do výzkumu bylo prováděno na základě předem stanovených zařazovacích a vyřazovacích kritérií.

## TEORETICKÁ ČÁST

Teoretická část je složena z pěti kapitol. První kapitola se věnuje základním poznatkům o ionizujícím záření, druhá popisuje jeho účinky a ve třetí kapitole je čtenáři představen pojem radioprotekce. Čtvrtá kapitola je zaměřena na problematiku nanočástic a nanotechnologií a kapitola pátá, poslední, objasňuje koncept nanoradioprotekce.

## 2 IONIZUJÍCÍ ZÁŘENÍ

Elektromagnetické záření se schopností vyvolat ionizaci atomů a excitaci jejich jader je označováno jako ionizující záření. Jde o proud částic nebo fotonů, který vzniká při jaderných procesech. Během těchto procesů dochází k excitaci jádra (nebo obalu) atomu, což způsobuje jeho energetickou nestabilitu. Pro dosažení stabilního stavu jádro vyžáří nadbytečnou energii ve formě částic nebo fotonů elektromagnetického záření. (Rosina, 2022, s. 209)

Proto lze pojem Ionizující záření použít pro označení přenosu energie formou částic nebo elektromagnetických vln. Ale to pouze za předpokladu, že jejich vlnová délka je rovna, případně menší než, 100 nanometrů nebo takové vlnění disponuje frekvencí  $3 \times 10^{15}$  Hz a vyšší. Jestliže je alespoň jedna z těchto podmínek splněna, tak je záření schopno vyvolat přímou i nepřímou ionizaci. (Podzimek, 2013, s. 122)

Ionizující záření lze dělit dle fyzikální podstaty na záření korpuskulární a elektromagnetické (fotonové). Korpuskulární záření je proudem částic disponujících klidovou hmotností, kinetickou energií a elektrickým nábojem. Zatímco záření fotonové se vyznačuje svým duálním charakterem. To znamená, že u tohoto záření je možné pozorovat jak vlastnosti typické pro elektromagnetické záření, tak vlastnosti částic majících nulovou hmotnost. (Rosina, 2022, s. 209–210, Podzimek, 2013, s. 122)

Způsob, jakým dochází k ionizaci v látce, je další kritérium, podle kterého je možné záření dělit. Proud nabitých hmotných částic, jako jsou např. protony, elektrony a částice alfa, se nazývá přímo ionizující záření. Nabité částice lze rozdělit podle jejich hmotnosti, a to na částice těžké (protony, alfa částice, deuterony atd.) a lehké (pozitrony, elektrony atd.). Nepřímou ionizující záření může být tvořeno jak zářením korpuskulárním tak elektromagnetickým, a to za předpokladu, že částice nebo foton nenesou žádný náboj. Fotony už ze své podstaty náboj nenesou. Příkladem částice bez náboje je jeden z nukleonů, neutron. K ionizaci dochází v látce vystavené tomuto záření sekundárně, kdy vedlejším efektem interakce s látkou je přímo ionizující záření. (Podzimek, 2013, s. 123)

## 2.1 RTG záření

V medicíně se nejčastěji používá právě RTG záření. Jde o elektromagnetické vlnění s vlnovou délkou od  $10^{-10}$  až  $10^{-12}$  m podobné záření gama. Vzniká při interakci letícího elektronu s hmotou. Volně se vyskytuje pouze jako produkt záření hvězd a také lze naměřit jeho nepatrné množství i při úderu blesku. Prakticky jej lze vyrobit v rentgence, popřípadě v betatronu. RTG záření lze dělit dle mechanismu vzniku na dva typy. A to na brzdné a charakteristické rentgenové záření. (Rosina, 2022, s. 219)

Brzdné rentgenové záření vzniká při dopadu urychleného elektronu na absorbátor. Elektron ztrácí svou kinetickou energii, která je vyzařována právě v podobě elektromagnetického záření (1%) a tepelné energie (99%). Brzdné záření se vyznačuje svým spojitým spektrem energie, ve kterém jsou obsaženy fotony mající energii od nuly až po hodnotu kinetické energie brzděných elektronů. Energií brzděného záření určuje kinetická energie dopadajících elektronů a atomové číslo absorbátoru. (Navrátil, 2019, s. 253)

Pokud má urychlený elektron dostatečnou energii, kterou vyrazí elektron z nižší energetické vrstvy elektronového obalu, vznikne tzv. díra, která je vzápětí zaplněna elektronem z vyšší vrstvy. Při přeskoku elektronu je uvolňováno kvantum charakteristického záření. Energetické spektrum charakteristického záření je čárové. Energie vyzařovaných fotonů se odvíjí od materiálu absorbátoru. (Rosina, 2022, s. 220)

## 2.2 Radioaktivita

Radioaktivita (tj. radioaktivní přeměna) je souhrnný název pro schopnost energeticky nestabilních jader emitovat ionizující záření. Radioaktivní přeměna probíhá prakticky nezávisle na fyzikálním či chemickém stavu nuklidů. (Podzimek, 2013, s. 71–76)

### 2.2.1 Typy radioaktivních přeměn

Při radioaktivních přeměnách dochází ke změně protonového ( $Z$ ) či nukleonového ( $A$ ) čísla. Mezi základní přeměny patří  $\alpha$  přeměna,  $\beta^+$  přeměna,  $\beta^-$  přeměna, elektronový záchyt, emise neutronů, emise protonů. (Podzimek, 2013, s. 76)

#### Přeměna alfa

Tento typ přeměny se označuje řeckým písmenem  $\alpha$ . Alfa částice má totožnou strukturu jako jádro hélia, skládá se tedy ze dvou protonů a dvou neutronů. Částice vznikají jako důsledek radioaktivního rozpadu těžkých prvků jako je radium, thorium, uran a plutonium. Díky jejich pozitivnímu náboji mají silné ionizační schopnosti, ale zároveň kvůli jejich vysoké hmotnosti

mají velice krátký dolet. Vyzářením jádra hélia dojde ke snížení  $A$  o dva a  $Z$  o čtyři. Proto dceřiný (výsledný) nuklid bude v periodické tabulce o dvě místa vlevo. (Podzimek, 2013, s. 82)

### **Přeměna beta**

Další základní radioaktivní přeměnou je přeměna beta, která se značí druhým písmenem řecké abecedy, tedy písmenem  $\beta$ . Jsou známé tři typy rozpadu. A to přeměna  $\beta^+$ ,  $\beta^-$  a elektronový záchyt.

Při  $\beta^+$  přeměně dochází k emisi pozitronů (kladně nabitá antičástice elektronu). K této přeměně dochází za předpokladu, že se v jádře atomu nachází přebytek protonů. Jeden z protonů se změní na neutron a dojde k vyzáření částice  $\beta^+$  a elektronového neutrina (částice bez náboje). Celkový počet nukleonů se v jádře atomu nezmění, dojde ke zmenšení počtu protonů, a tedy zmenšení  $A$  o jedna. Proto nuklid, který je výsledkem této přeměny, bude v periodické soustavě prvků o jedno políčko vlevo. (Podzimek, 2013, s. 88)

Vyzařování elektronů z jádra atomů je označováno jako záření  $\beta^-$ . Spolu s elektronem je z jádra vyzářeno elektronové antineutrino. Stejně jako u přeměny  $\beta^+$  se  $Z$  nezmění, ale  $A$  se tentokrát o jednu zvětší. Výsledný prvek je pak v periodické tabulce vpravo od mateřského nuklidu. (Podzimek, 2013, s. 86)

Elektronový záchyt je obdoba přeměny  $\beta^+$ . Jak už sám název napovídá, jde o proces, při kterém jádro atomu zachytí elektron z vrstvy K a následně ho pohltí. Elektron je záporně nabitá částice a po spojení s protonem vznikne neutron. Tudíž číslo  $Z$  se zmenší o jedna a  $A$  zůstane stejné. Projevem elektronového záchytu je vznik charakteristického záření, nejčastěji vzniká záření  $\gamma$ , které je doprovodným jevem deexcitace jádra atomu. (Podzimek, 2013, s. 91–92)

### **Emise nukleonů**

Mezi nukleony neboli částice tvořící jádro atomu, řadíme protony a neutrony. (Podzimek, 2013, s. 50)

Pokud má atom přebytek neutronů, například u excitovaných jader, které prošly radioaktivní přeměnou, může dojít k emisi neutronů. Zástupce nuklidů schopných vyzařovat neutrony je možné nalézt přirozeně v přírodním prostředí. Toto tvrzení ovšem neplatí o emisi protonů. Ta byla poprvé popsána v roce 1970 u jádra kobaltu, které bylo v energeticky nestabilním stavu.



Protonové zářiče vznikají jako produkt jaderných reakcí, které ve většině případů probíhají za využití urychlovače částic. (Podzimek, 2013, s. 93–95)

### **Přeměna Gama**

Produktem kterékoliv jaderné přeměny obvykle nebývá nuklid, jehož jádro je energeticky stabilní. Proto často dochází k sekundární přeměně, kdy je vyzářena přebytečná energie v podobě fotonů záření gama, takže nedochází ke změně prvku. Přeměna gama je tedy vždy doprovodným jevem jiné jaderné přeměny. Přejchod jádra z metastabilního stavu na stav základní je označován jako izomerický přechod. Záření gama má charakter elektromagnetického záření. Jeho vlnová délka je velmi krátká ( $10^{-13}$ – $10^{-16}$  m) a se snižující se vlnovou délkou jeho energie roste. Fotony záření gama nenesou náboj, proto nelze jejich směr magneticky ani elektricky vychýlit. Pohybují se rychlostí světla a šíří se prostorem čárově. Gama záření ve srovnání s ostatními jadernými přeměnami má poměrně nízké ionizační účinky, ale má zdaleka největší dosah (ve vzduchu řádově několik set metrů). (Navrátil, 2019, s. 246, Rosina, 2022, s. 218)

## **2.3 Základní veličiny a jednotky**

Pro popsání fyzikálních jevů je potřeba zavést systém veličin a jednotek. Veličin využívaných k popisu ionizujícího záření, jeho interakce s prostředím a zdrojů je mnoho. Veličina má vždy unikátní symbol, kterým se označuje, a pak jednotku, která může být pro více veličin společná. K porozumění problematiky, kterou se zabývá tato práce, však postačí níže uvedené.

**Energie** je základní veličinou charakterizující kvanta ionizujícího záření. Hodnota této veličiny zásadně určuje některé jejich vlastnosti při interakci s látkou. Energie je značena v systému SI jednotek značkou *E* a její jednotkou je joule [J], která se využívá v oblastech přírodních věd zabývajících se jevy makrosvěta. Jednotka joule je však pro měření energie subatomárních částic a kvant příliš velká, a proto byla zavedena jednotka elektronvolt [eV]. Jeden elektronvolt odpovídá  $1,6 \times 10^{-19}$  J.

Počet radioaktivních přeměn za jednotku času určitého radionuklidu označuje veličina **Aktivita A**. Její jednotkou je Becquerel (Bq). V radionuklidu o aktivitě 1 Bq dochází právě k jedné radioaktivní přeměně za jednu sekundu.

**Poločas rozpadu ( $T_{1/2}$ )** je označení střední doby, během které dojde k rozpadu poloviny celkového množství radionuklidu. Jeho délka je specifická pro každý nuklid. Jelikož jde o veličinu určující dobu, tak jednotky, ve kterých je poločas udáván, jsou jednotky časové.

**Lineární přenos energie (LET)** je charakteristická veličina pro různé druhy ionizujícího záření. Udává energii, kterou urychlená částice nebo foton ztratí v důsledku interakce s okolním prostředím, kterým proniká. Hodnota LET není závislá na celkové dráze, kterou částice či foton urazí. Základní jednotkou pro lineární přenos energie je J/m. Nicméně, hodnoty LET jsou velmi malé, proto se mnohem častěji udávají v keV/ $\mu\text{m}$ .

**Absorbovaná dávka  $D$**  určuje množství energie v určité hmotnosti ozařované látky. Její jednotkou je gray [Gy].

Pokud je látka ozařována nepřímo ionizujícím zářením, dochází k emisi nabitých částic z materiálu. Je jim předána kinetická energie. **Kerma  $K$**  určuje celkové počáteční množství kinetické energie uvolňovaných nabitých částic. Její jednotkou je gray [Gy].

**Dávkový příkon  $\dot{D}$**  (též někdy označován jako dávková rychlost) charakterizuje nárůst dávky v závislosti na čase. Jeho jednotkou je gray za sekundu [ $\text{Gy s}^{-1}$ ].

**Ekvivalentní dávka  $H$**  je veličina, která vychází z absorbované dávky. Ekvivalentní dávka nejen že určuje množství předané energie, ale zohledňuje i účinnost jednotlivých typů záření. Její jednotkou je sievert [Sv].

**Efektivní dávka  $E$**  se používá k vyjádření biologického účinku ionizujícího záření na lidský organismus. Vychází ze součinu dávky ekvivalentní a tkáňového váhového faktoru  $w_T$ . Tkáňový váhový faktor určuje radiosenzitivitu konkrétní tkáně. Efektivní jednotka využívá stejnou jednotku jako dávka ekvivalentní, tedy sievert [Sv]. (Podzimek, 2022, s. 231-238)

### 3 ÚČINKY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ

Ionizující záření je hojně využíváno v medicíně, a to především v radiodiagnostice a pak při terapii nádorových onemocnění. Dále je důležitým nástrojem biomedicínského výzkumu živé hmoty. Ionizující záření je též přítomné v životním prostředí člověka. Proto nelze opominout i jeho účinky na živou hmotu. Tyto účinky jsou rizikovým faktorem při využití radiodiagnostických modalit a zároveň jsou základním předpokladem pro využití ionizujícího záření v radioterapii. (Mornstein, 2018, s. 258)

Mechanismus biologického účinku ionizujícího záření lze rozdělit do **čtyř fází**.

1. Během **fyzikální fáze** dochází k pohlcení energie záření živou hmotou. Je ze všech fází nejkratší, její délka je  $10^{-13}$  s.
2. **Fyzikálně-chemická fáze** je typická mezimolekulárními interakcemi, které jsou následkem přebytku energie v biologické struktuře. Délka této fáze je  $10^{-10}$  s.
3. V **biochemické fázi** se vytváří volné radikály, které pak interagují s nukleovými kyselinami a bílkovinami obsaženými v ozařované buňce. Délka této fáze je asi  $10^{-6}$  s
4. Poslední fází je **fáze biologická**, která svou délkou předčí všechny fáze předchozí. A to díky složitosti probíhajících metabolických procesů obsahující produkty předešlých fází. (Rosina, 2022, s. 223)

#### **Radiosenzitivita**

Každý organismus je citlivý na ozáření. Jeho odolnost se odvíjí od celkového stavu organismu. Jednotlivé orgány a tkáně lze rozdělit do pěti stupňů podle jejich citlivosti, řazeno od nejsenzitivnějších tkání a orgánů po ty nejodolnější.

1. Střevo, pohlavní žlázy, kostní dřeň, lymfatická tkáň
2. Oční čočka, močový měchýř, žaludek, jícn, hltan, kůže a epitel
3. Rostoucí kost a chrupavka, malé cévy
4. Endokrinní žlázy, játra, slinivka břišní, kost a chrupavka, dýchací orgány
5. Svalová a nervová tkáň (Rosina, 2022, s. 222–224)

#### **3.1 Systémové účinky ionizujícího záření**

Účinky, které má ionizující záření na lidský organismus, lze třídit dle mnoha charakteristik, jednotlivá pojetí dělení se vzájemně překrývají. Účinky je možno dělit na: přímé a nepřímé, stochastické (bezprahové) a nepříznivé tkáňové reakce (prahové), genetické a somatické, časně a pozdní. (Mornstein, 2018, s. 264)

### 3.1.1 Účinky přímé a nepřímé

Přímý účinek záření lze pozorovat ve větší míře u buněk s nízkým obsahem vody. Změny jsou patrné na enzymech a v bílkovinách buněk. V některých případech mohou vést až rozpadu jejich molekul a smrti buňky. Produkty ionizace vody, volné radikály H a OH, jsou silně reaktivní částice vyvolávající nepřímé účinky ionizujícího záření. Oba dva typy účinků jsou v ozářené živé hmotě přítomné. Přímý účinek tvoří 20–30 % celkového účinku ionizujícího záření a zbývajících 70–80 % připadá účinkům nepřímým. (Rosina, 2022, s. 222–224)

### 3.1.2 Nepříznivé tkáňové reakce

Výskyt nepříznivých tkáňových reakcí lze předpokládat po překročení dávkového prahu. Podle doby nástupu jsou děleny na reakce akutní (nemoc z ozáření) a na pozdní změny. Nepříznivé tkáňové reakce byly dříve označovány jako deterministické účinky.

#### Akutní nemoc z ozáření

Akutní nemoc z ozáření se objevuje jako následek jednorázového ozáření celého těla vysokými dávkami záření a má typický klinický obraz probíhajících ve čtyřech fázích.

První fáze je obdobím první manifestace příznaků, trvá krátkou dobu. Objevuje se po intervalu od ozáření. Doba, která je mezi ozářením a prvními projevy, se zkracuje se zvyšující se dávkou, nejpozději však do několika hodin. Postižení trpí celkovou slabostí, nevolností, zažívacími potížemi jako je průjem, žízň, pocity na zvracení až zvracení a bolestmi hlavy. U dávek vyšších než 6 Gy je vývoj nemoci z ozáření značně urychlen a dochází k rozsáhlému poškození organismu vedoucím k funkčním poruchám vybraných orgánových soustav.

Ve druhé fázi onemocnění ustupují, a někdy úplně vymizí prvotní příznaky. Je nazývána fází latentní. Postižení se zdánlivě zotavují, nicméně onemocnění se dále rozvíjí. Čím nižší byla obdržená dávka, tím déle toto období trvá. Při ozáření velmi vysokou dávkou tuto fázi nelze pozorovat, zasažený rovnou přechází do fáze třetí.

Ve fázi třetí dochází k rozvoji příznaku jedné ze tří forem, a to:

1. Hematologická (dřeňová) forma – prahovou dávkou pro její vznik jsou 2 Gy. Po ozáření kostní dřeň dochází k poškození krvetvorby. Zralé krevní buňky jsou o něco méně radiosenzitivní a proto efekt, které má ozáření, lze pozorovat až po odumření již diferenciovaných buněk. Nejdříve umírají leukocyty, proto je postižený náchylnější k infekcím. Následuje pokles krevních destiček, který způsobuje vyšší krvácivost.
2. Gastrointestinální syndrom (forma) – objevuje se u dávek 10 Gy a vyšších. Latentní fáze trvá 4–6 dní, což je období, v průběhu kterého dojde k odumření epitelu střevních klků. Proto

dochází k poruše absorpce vody a elektrolytů z obsahu střev. Typickým projevem tohoto syndromu jsou velmi silné průjmy vedoucí k velkým ztrátám tekutin.

3. Neurovaskulární forma – je pozorována u dávek vyšších než 30 Gy. Latentní fáze není u této formy pozorována. Objevuje se zhoršování vědomí vedoucí až k jeho ztrátě. Následně postižený přechází do komatózního stavu. Často se objevují i tonicko-klonické křeče. V čase po ozáření dochází k postupnému zvyšování intrakraniálního tlaku. Tato forma není současnými prostředky léčitelná, vždy vede ke smrti postiženého.

Čtvrtá fáze je obdobím rekonvalescence. Postižený se do této fáze dostane pouze za předpokladu, že nedostal smrtelnou dávku. V této fázi dochází k částečnému nebo u menších dávek i úplnému uzdravení organismu. O tom, do jaké míry se postižený zotaví, rozhoduje velikost obdržené dávky a celkový zdravotní stav před ozářením. (Mornstein, 2018, s. 264–265)

### **Nestochastické pozdní účinky**

Pozdní účinky jsou takové účinky, které je možno pozorovat až po delší době po ozáření (měsíce až roky). Pozdní nestochastické účinky jsou typické tím, že se objevují až po dosažení prahové dávky. Míra, kterou se projeví na organismu, je závislá na konkrétní obdržené dávce.

Tyto účinky je možné běžně pozorovat u pacientů, kteří podstoupili radioterapii pro nádorové onemocnění. Frakcionace dávky při ozařování zabraňuje vzniku akutní nemoci z ozáření nikoliv však vzniku pozdních reakcí.

Pro vysvětlení vzniku nestochastických pozdních účinků se používají zejména tyto dvě teorie:

1. První teorie předpokládá, že jako následek ozáření dojde k postupné depleci (vyčerpání) buněk schopných se řádně dělit.
2. Druhá teorie tvrdí, že vlivem působení záření dojde k poškození vaskularizace (prokrvení, prostoupení krevními cévami), na který tkáň reaguje fibrotizací (patologické znásobení množství kolagenu v extracelulárním prostoru). (Mornstein, 2018, s. 266)

### **3.1.3 Stochastické účinky – kancerogeneze**

Vztah mezi vznikem nádorových onemocnění a expozicí ionizujícího záření byl poprvé prokázán v roce 1911. Stochastické účinky jsou účinky pravděpodobnostní. To znamená, že pro jejich výskyt neexistuje prahová dávka. Pouze je známo, že se zvyšující se dávkou se zvyšuje i pravděpodobnost jejich výskytu. Mezi stochastické účinky je zařazována kancerogeneze (vznik malignit) nebo jiné poškození genetické výbavy buněk. (Mornstein, 2018, s. 266)

## 4 RADIOPROTEKCE

Hned na začátku je třeba definovat rozdíl mezi radioprotekcí a radiační ochranou. Radioprotekce a radiační ochrana jsou dva rozdílné obory. Radioprotekce se zabývá specifickými prostředky a metodami zacílenými na zvýšení odolnosti organismů vůči ionizujícímu záření. Jedná se o využití látek různého charakteru (radioprotektorů) nebo jiných ochranných postupů ještě před samotným ozářením. Smyslem radioprotekce je snížení negativního účinku radiační dávky absorbované organismem. Cílem radioprotekce je zmírnit poškození způsobené ionizujícím zářením posílením reparačních mechanismů v buňkách. Radiační ochrana naproti tomu představuje soubor legislativních, technických a organizačních opatření zaměřených na omezení ozáření osob a životního prostředí pod stanovené limitní hodnoty. Zahrnuje principy odůvodnění, optimalizace a limitování ozáření s využitím stínění, zvyšování vzdálenosti od zdrojů záření, zkracování doby ozáření a další standardní postupy radiační ochrany. Oba obory se vzájemně doplňují v úsilí minimalizovat zdravotní rizika spojená s ionizujícím zářením pro pracovníky, pacienty i širokou veřejnost. (Havránková, 2020, s. 120, Baatout, 2023 s. 572–573)

Pro přehlednost je třeba zavést tři pojmy, a to radioprotektor, radiomitigátor a radiosenzibilizátor. Radioprotektory a radiomitigátory jsou látky, které zvyšují odolnost organismu vůči účinku IZ zvýšením účinnosti antioxidačních mechanismů. Jsou však mezi nimi zásadní rozdíly. Radioprotektory v ozařovaných buňkách působí na fyzikálně-chemické a biochemické úrovni prostřednictvím částečné neutralizace radiosenzibilizačního účinku. Chrání buňky před primárně indukovaným poškozením způsobeným volnými radikály. Společná vlastnost většiny radioprotektiv je tedy schopnost snižovat koncentraci volných radikálů. Radioprotektory významně snižují radiosenzitivitu zdravých buněk a zároveň nemají žádný vliv na buňky nádorové. Radioprotektory jsou účinné pouze za předpokladu, že byly aplikovány před ozářením. Zatímco působení radiomitigátorů spočívá v podpoře a urychlení obnovy zasažených radiosenzitivních tkání po expozici ionizujícím zářením. Proto je radiomitigátory vhodné aplikovat až po ozáření, slouží tedy k tzv. profylaxi. Na druhé straně jsou látky, které způsobují zvýšenou citlivost vůči IZ. Pro tyto látky je používán pojem radiosenzibilizátory. Radiosenzibilizátory podporují procesy vedoucí k poškození DNA (nádorových) buněk a zároveň nepřímě generují volné kyslíkové radikály. Tento účinek lze využít při radioterapii nádorových onemocnění pro snížení aplikované dávky potřebné k docílení léčebného záměru. (Singh, 2019)

Celkově lze konstatovat, že je známo mnoho kritérií, podle nichž by bylo možné dělit radioprotektivní látky. Například, budeme-li zkoumat počet nutných podání radioprotektivní látky, pak k navození ochranné účinnosti v savčím organismu postačuje většinou jediné podání. Existují však i radioprotektivní látky, které zvýší radiorezistenci až po opakovaném podání. Dalším kritériem dělení těchto látek může být i stupeň poskytované ochrany. (Kuna, 1983, s. 19, Baatout, 2023 s. 572–573)

Z hlediska praxe je ale vhodné rozdělit radioprotektivní látky dle doby trvání jejich účinku na:

1. Radioprotektivní látky nebo kombinace protektiv s **krátkodobým účinkem**, které jsou určeny k jednorázové ochraně před akutním zevním ozářením. Krátkodobým účinkem rozumíme řádově minuty až hodiny. Tyto látky nebo jejich kombinace je možné aplikovat témuž jedinci opakovaně.

Použití těchto prostředků jako individuální ochrany připadá v mírových podmínkách v úvahu před každým radioterapeutickým lokálním ozářením, či v případě technologických procesů před vstupem do radioaktivní zóny jaderného reaktoru.

2. Radioprotektivní látky s **dlouhodobým účinkem** jsou určeny k navození déle trvajících zvýšené radiorezistence organismu. Nástup ochranné účinnosti zpravidla vyžaduje prodloužení intervalu mezi podáními takové látky přibližně na 24 hodin. Někdy je nutné opakované podání látky.

Praktická aplikace je možná u profesionálních pracovníků s ionizujícím zářením nebo u kosmonautů při dlouhodobých kosmických letech, popřípadě při dlouhodobé radioterapii.

Protože nositeli krátkodobých radioprotektivních účinků jsou z velké většiny látky chemické povahy, hovoříme o **chemické radioprotekci**, zatímco dlouhodobé ochranné účinky vznikají po podání látek velmi často biologického původu, hovoříme o **biologické radioprotekci**. (Kuna, 1983, s. 19)

#### 4.1 Základní mechanismy působení radioprotektiv

1. Vychytávání volných radikálů (buď potlačením jejich tvorby, nebo detoxikací volných radikálů vyvolaných zářením).
2. Navození hypoxie v buňkách, tím se zabrání syntéze volných kyslíkových radikálů.
3. Zvýšení hladiny antioxidačních obranných látek, jako je GSH (redukovaný glutathion) anebo antioxidační enzymy (superoxiddismutáza, glutathionperoxidáza, thioreduktáza, kataláza atd.)
4. Spuštění jednoho nebo více mechanismů vedoucí k reparaci poškození DNA v buňce.
5. Restrikce dělení buněk nebo inhibice apoptotické buněčné smrti.
6. Modulace genů citlivých na změny v redoxním prostředí.

7. Modulační růstových faktorů a produkce cytokinů.
8. Řízení zánětlivé reakce.
9. Chelatace nebo dekonstrukce radionuklidů. (Využívá se u vnitřní kontaminace radionuklidů.)
10. Podpora regenerace tkání, genová terapie nebo terapie kmenovými buňkami. (Ve většině případů se tyto molekuly podávají po expozici záření, proto jsou současně považovány také za radiomitigátory.) (Baatout, 2023, s. 574–575)

## 4.2 Požadavky na radioprotektivní látky

1. látka nesmí být toxická; terapeutický index, tj. poměr mezi letální dávkou ( $LD_{50}$  – dávka po jejímž obdržení zemře 50 % ozářených) a účinnou dávkou ( $ED_{50}$ ) by měl dosáhnout alespoň hodnoty 3,0;
2. látka nemá být organismu škodlivá ani při opakovaném podávání a nemá mít kumulativní účinky;
3. látka musí být dostatečně účinná bez závažných nežádoucích účinků;
4. je požadován rychlý nástup účinku do 30 minut po vhodném podání a délka trvání účinku alespoň 2 hodiny;
5. podání radioprotektivní látky nesmí ani krátkodobě negativně ovlivnit průceschopnost člověka či oslabit jím získané návyky.

Co se týče forem podání, pak z lékových forem je nejvhodnější aplikace per os (ústí), případně i aplikace nitrosvalová. Při aplikaci radioprotektiv v radioterapii připadá v úvahu i aplikace nitrožilní. Léková forma by měla zaručit stabilitu protektivní látky po dobu 3 let. (FVMI ČVUT)

## 4.3 Chemická radioprotekce

Chemická radioprotekce vychází z předpokladu, že u celé řady látek nejrozmanitější chemické struktury byla po jejich aplikaci do savčího organismu popsána radioprotektivní účinnost. Je zřejmé, že tak různorodé sloučeniny budou mít celou řadu odlišných i protichůdných účinků. Z tohoto hlediska je obtížné jednoduše rozdělit známé radioprotektivní látky se zřetelem na jejich farmakologické vlastnosti. (FVMI ČVUT)

### 4.3.1 Chemická radioprotektiva

Je známo mnoho látek majících radioprotektivní účinky. Avšak jen některé jsou vhodné k použití v medicíně.



## **Amifostin**

Amifostin, známý také jako WR-2721, je jediné schválené širokospektré radioprotektivum. Dokáže zmírnit poškození krvetvorby způsobenému ionizujícím zářením a používá se jako protinádorové adjuvans a buněčný protektor při chemoterapii a radioterapii malignit. (King, 2019, Ji, 2023)

Amifostin je fosforothionát, který je buňkami přijímán až po defosforylaci. Po defosforylaci pak aktivní volný thiol snadno proniká do buněk. Rychlost defosforylace a absorpce buňkami je ovlivněna hodnotou pH, přičemž maximum je při fyziologické hodnotě 7,4 pH. Bylo prokázáno, že amifostin se rychle hromadí ve tkáních a orgánech jako jsou ledviny, slinné žlázy, kostní dřeň, játra, srdce, plíce a sliznice trávicího traktu, ale nikoli v mozku nebo míše (neprochází hematoencefalickou bariérou). Předpokládá se, že velká část terapeutického přínosu amifostinu je důsledkem dosahování vyšší koncentrace v normálních buňkách než v buňkách nádorových. (King, 2019, Ji, 2023)

Tato rozdílná absorpce je výsledkem dvou faktorů:

1. Cévní zásobení nádorů bývá ve srovnání s normální tkání relativně snižené, což snižuje množství léčiva v nádorech.
2. Kyselé prostředí mnoha nádorů snižuje rychlost defosforylace léčiva a jeho vychytávání.  
V důsledku toho bylo prokázáno mnohonásobné snížení koncentrace v nádorových buňkách.

Mechanismus, kterým amifostin způsobuje radioprotekci, jakmile se dostane do buňky, je složitý a není zcela objasněn. Předpokládá se, že k hlavnímu účinku patří vychytávání volných radikálů jeho volným thiolovým metabolitem WR-1065. Amifostin též snižuje spotřebu kyslíku normálními buňkami a navozuje buněčnou hypoxii. (King, 2019, Ji, 2023)

Amifostin se prakticky přestal používat s nástupem radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT). Tato technika vedla k výraznému omezení vzniku závažných vedlejších účinků radioterapie nádorových onemocnění. Ale radioterapie stále má vedlejší účinky, které komplikují léčbu a negativně ovlivňují kvalitu života pacienta, proto je žádoucí nalézt další způsob, jak dále omezit jejich výskyt. Amifostin je obvykle podáván intravenózně před chemoterapií nebo radioterapií. Své využití našel především při léčbě maligních nádorů hlavy a krku. U intravenózního podání amifostinu byly pozorovány nežádoucí vedlejší účinky, jako je hypotenze, které značně omezily jeho další použití v klinické praxi. S cílem snížit vedlejší účinky jsou nadále vyvíjeny různé metody podávání amifostinu. (King, 2019, Ji, 2023)

## **Benzydamin**

Benzydamin je léčivo s protizánětlivým účinkem nesteroidního charakteru. Zároveň má antipyretické a analgetické účinky. Bylo prokázáno, že užívání benzydaminové ústní vody před a v průběhu podstupování radioterapie v oblasti hlavy a krku významně snižuje výskyt radioterapií indukované orální mukozitidy (zánět sliznice v ústech). Ta představuje 80 % komplikací radioterapie v této krajině. (Liu, 2023)

## **Glutamin**

Ke zlepšení tolerance a zmírnění nežádoucích účinků radioterapie organismem lze využít podání Glutaminu. Glutamin napomáhá při obnově střevní sliznice a tím mírní projevy radioenteritidy (zánětlivé poškození střev způsobené radioterapií). (Liu, 2023)

## **Pentoxifyllin**

Pentoxifyllin je metylxantinový derivát s protizánětlivými a imunomodulačními účinky, který lze použít při prevenci a léčbě kožních reakcí na radioterapii (fibróza, nekróza). Nebo při podání per os (ústí) ke snížení rizika výskytu radiačně indukované mukozitidy v dutině ústní. (Liu, 2023)

## **4.4 Fyzikální radioprotekce**

Mezi metody fyzikální radioprotekce patří mechanické stínění svazku, zvýšení vzdálenosti od zdroje, frakcionovaná expozice a distribuce dávky v organismu. (FVMI ČVUT)

### **4.4.1 Ochrana stíněním**

Ionizující záření je možno odstínit. Pro každý druh záření je vhodný jiný stínicí materiál. Tento materiál je pak ve vhodné formě umístěn mezi zdroj záření a objekt, který je potřeba odstínit (pacient, personál atd.) (Podzimek, 2022, s. 249)

#### **Stínění alfa záření**

Samotné alfa záření má díky svému vysokému LET velice krátký dosah, proto ho lze odstínit např. listem papíru nebo dostatečnou vrstvou vzduchu. Alfa přeměna je často doprovázena emisí fotonů gama, proto je nutné použít odpovídající stínění pro gama záření, které je schopné dokonale odstínit i částice alfa. (Podzimek, 2022, s. 249)

#### **Stínění beta záření**

K zastavení částic  $\beta^-$  (elektronů) postačí lehký materiál např. plexisklo, hliník nebo plast o tloušťce několika mm. V materiálu, kde jsou elektrony brzděny, však dochází ke vzniku brzdného gama záření, proto je opět žádoucí doplnit vrstvou, která je schopná jej odstínit.

Pokud je snaha o odstínění pozitronového záření, je nutno doplnit materiál schopný pohltit anihilační záření o energii 511 keV (anihilační záření vzniká po anihilaci pozitronu s volným elektronem látky). (Podzimek, 2022, s. 249)

### **Stínění gama, RTG záření a anihilačního záření**

RTG a anihilační záření mají prakticky identické vlastnosti jako záření gama, proto jsou používané stejné materiály pro realizaci jejich stínění jako pro stínění záření gama.

Pro stínění gama záření a jemu podobným je třeba využít materiál, který disponuje vysokým protonovým číslem např. olovo, železo, přírodní uran, barytový beton atd. Záření gama není nikdy možné plně odstínit, vždy nějaké množství záření projde i za stínicí materiál. (Podzimek, 2022, s. 249)

### **Stínění neutronového záření**

Stínění urychlených neutronů vyžaduje tři vrstvy materiálu, a to:

1. **Materiál bohatý na vodík** slouží ke zpomalení neutronů, vhodný je např. parafín, voda, plast atd.
2. **Absorbátor** je potřeba k pohlcení samotných neutronů, nejvhodnější jsou látky obsahující velké množství boru nebo kadmia.
3. **Materiál vhodný pro stínění záření gama**, které vzniká při zachytu neutronů (Podzimek, 2022, s. 249).

#### **4.4.2 Ochrana vzdáleností**

Větší vzdálenost od zdroje záření snižuje dávkový příkon. Velikost absorbované dávky je nepřímo úměrná druhé mocnině vzdálenosti. To znamená, že dvojnásobná vzdálenost od zdroje záření sníží dávku na 1/4. (Podzimek, 2022, s. 248–249).

#### **4.4.3 Ochrana časem**

Absorbovaná dávka záření je přímo úměrná době pobytu u zdroje ionizujícího záření. Tato skutečnost je uplatňována v mnoha oborech. V nukleární medicíně je snaha omezit dobu, po kterou probíhá manipulace s otevřenými zářiči či jednání s naaplikovanými pacienty. Další ukázkou využití nalezneme v diagnostice, kde je při skiaskopickém perioperačním vyšetření používán pulzní režim. (Podzimek, 2022, s. 248)

### **4.5 Biologická radioprotekce**

Dalším způsobem, jak je možné navodit vyšší odolnost organismu vůči působení ionizujícího záření, je aplikace zdraví neškodných látek, které v organismu spustí patofyziologické děje,

zajišťující zvýšení radiorezistence. Mezi metody biologické radioprotekce je možno zařadit např. hypotermii, hypoxii, aplikaci vitamínu E, kyseliny nikotinové (Niacin) a pantotenové (vitamín B<sub>5</sub>), heparinu, insulinu či využití endotoxinů izolovaných z bakterií *Salmonely tyfy*. (Liu, 2023)

## 5 ÚVOD DO NANOTECHNOLOGIÍ A NANOČÁSTIC

Nanotechnologie přispívají k rozvoji širokého spektra vědních oborů jako je fyzika, chemie, biologie a informační technologie. V posledních letech jsou nanotechnologie se slibnými výsledky uplatňovány v oblasti humánní medicíny, zejména v oblasti diagnostiky, terapie malignit a jak už název této práce napovídá, též je pozorována možnost jejich využití k radioprotekci zdravých tkání. Nanotechnologie představují dynamickou oblast výzkumu, která zahrnuje studium struktur, zařízení a systémů s novými vlastnostmi a funkcemi, které získaly díky jejich charakteristickému uspořádání atomů. (Bayda, 2019)

Předpona nano ( $10^{-9}$ ) pochází k řečtiny, kde významem odpovídá slovu trpaslík. Lze tedy konstatovat, že označuje něco velmi malého. Je třeba rozlišit rozdíl mezi nanovědou a nanotechnologií. Nanověda je vědní disciplína zabývající se studiem struktur a molekul o velikosti v rozmezí 1 až 100 nm (tedy nanočásticemi), zatímco nanotechnologie využívá jejich poznatků v praktické aplikaci.

### 5.1 Výroba nanomateriálů

Ve výrobě nanomateriálů jsou rozlišovány dva základní přístupy, top-down a bottom-up.

#### 5.1.1 Top-down

Metoda top-down spočívá v oddělování jednotlivých částic z hmoty materiálu. Jde především o zmenšené litografické procesy, které nachází své využití při výrobě počítačových čipů, v některých typech inkoustového tisku nebo při výrobě polymerních vláken (elektrospinning). Polymerní vlákna, která jsou vyrobena touto metodou, mohou být i dutá, což dovoluje do jejich dutiny aplikovat farmaceutika. Díky této vlastnosti mají potenciál např. k terapii defektů chrupavky. Tento přístup je vhodný i pro průmyslovou výrobu. Dovoluje však pouze výrobu materiálů, jejichž částice se pohybují rozměry mezi 10–100 nm. (Navrátil, 2019, s. 398)

#### 5.1.2 Bottom-up

Za využití procesů majících chemický charakter lze docílit samovolného skládání molekul do nanočásticové formy. Tato metoda je označována bottom-up. Bottom-up metody vyžadují velmi stálé reakční podmínky, díky kterým jsou schopné vytvořit homogenní nanomateriály, ale při změně těchto podmínek dochází ke změně velikosti částic. Proto tento přístup dovoluje přímou regulaci velikosti produkovaných částic. Tyto technologie principiálně vycházejí

z procesů využívaných při přípravě koloidů a dalších biologických procesů. Obecně je možno prohlásit, že tato metoda dovoluje výrobu velmi malých částic. (Navrátil, 2019, s. 398)

## **5.2 Rizika spojená s medicinským využitím nanomateriálů**

Nanomateriály našly své uplatnění i v prostředcích každodenní potřeby, lze je nalézt např. v kosmetice. Rizika spojená s těmito materiály však nejsou ještě zdaleka dostatečně prozkoumána. Klasická toxikologie vyhodnocuje pouze samotnou toxicitu látky zohledňující především dávku a dobu působení. Při studiu toxicity nanočásticových forem látek je nutno zohlednit ještě velikost zkoumaných částic. Nemalé množství nanočástic je schopné procházet hematoencefalickou bariérou, epiteli, mitochondriální, jadernou a buněčnou membránou. Nanočástice se vyznačují svojí silnou chemickou reaktivitou. Ta je schopná vyvolat chemické pochody vedoucí k poškození funkce proteinů a defektu genetické informace. (Navrátil, 2019, s. 401)

Obecně lze říci, že nanočástice mají značný potenciál pro využití ve zdravotnictví a jsou aktivně zkoumány pro různé aplikace. Je však nezbytné pečlivě zvážit potenciální rizika a přínosy jejich použití. (Altammar, 2023)

## **5.3 Klasifikace a druhy nanomateriálů**

Nanočástice tvořící nanomateriály jsou velice různorodá skupina, vyznačují se především svou velikostí 1–100 nm. (Navrátil, 2019, s. 396) V praxi jsou využívány dva základní typy klasifikace nanomateriálů. Dělení dle jejich morfologie a dle jejich rozměrů. (Alshammari, 2023)

### **5.3.1 Druhy nanomateriálů**

Rozlišují se následující druhy nanomateriálů:

- Organické
  - Micely, dendrimery, liposomy, nanogely, polymerní nanočástice
- Anorganické
  - Kovové nanočástice, nanočástice oxidů kovů
- Keramické
  - Oxid titaničitý ( $\text{TiO}_2$ ), hydroxyapatit (HA), oxid hlinitý ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), oxid křemičitý ( $\text{SiO}_2$ ), oxid zirkoničitý ( $\text{ZrO}_2$ )
- Uhlíkové (Carbon-based)
  - Fullereny, uhlíková nanovlákná a nanotrubičky, uhlíková čern (saze), grafen
- Bionanočástice
  - Exosomy, magnetosomy, lipoproteiny, viry, feritin, amifostin (Alshammari, 2023)

### 5.3.2 Typy nanomateriálů

#### One-dimension

One-dimension nanomateriály mají právě jeden rozměr větší než 100 nm. Příkladem jsou hierarchické nanostruktury, jako jsou uhlíková nanovlákna a nanotrubičky. (Alshammari, 2023)

#### Two-dimension

Materiály spadající do této skupiny mají dva rozměry větší než 100 nm. Tuto podmínku splňuje grafen, nanofilmy, nanodisky a nanopláty. (Alshammari, 2023)

#### Tree-dimension

Pro materiály, jejichž všechny rozměry přesahují 100 nm, se používá pojem tree-dimension. Do této skupiny jsou zařazovány kvantové tečky, dendromery a fullereny. (Alshammari, 2023)

## 5.4 Vlastnosti nanomateriálů

Nanomateriály představují novou revoluční kategorii látek. U nanočásticové formy látky se projevují zcela nové fyzikální a chemické vlastnosti, které se zásadně liší od charakteristik, která má tato látka v makroskopické formě. Tyto vlastnosti jsou uvedeny níže. (Altammar, 2023)

1. **Malá velikost** (1–100 nm) umožňuje nanočásticím prostoupit biologickými bariérami a prostoupit tak do buněk.
2. **Vysoký poměr plochy povrchu a objemu částice** dovoluje navázat velké množství léčiva nebo zobrazovacích činidel na danou částici.
3. **Povrch nanočástic lze snadno upravovat** a tím je možné efektivně modifikovat interakce s biologickými systémy jakou cílené liganty nebo ochranné povlaky.
4. Nanočástice je možné chemicky upravit tak, aby byly mimořádně kompatibilní s biologickými systémy. **Biokompatibilní** částice jsou pak méně toxické a představují výrazně nižší riziko pro vznik imunitních reakcí.
5. Některé nanočástice kovů vykazují **magnetické vlastnosti**.
6. Nanočástice (především kovové) vykazují vysokou **stabilitu** za různých skladovacích podmínek.

7. Nanočástice mají modulovatelné **optické vlastnosti**, které se odvíjí od jejich velikosti a tvaru. (Altammar, 2023, Abedin, 2024)

## **5.5 Nanomateriály a jejich využití v medicíně**

Nanočástice a jejich využití je velmi široké a dynamicky se rozvíjející se téma. V oblasti zdravotnictví se nanomateriály stávají nepostradatelným pomocníkem při vývoji nových diagnostických metod, cílenější a efektivnější dopravě léčiv či pokročilých terapeutických postupů. (Altammar, 2023)

### **5.5.1 Doprava léčiv**

Nanočástice mohou být navrženy tak, aby účinně dopravovaly léčiva přímo do požadovaných tkání a buněk v těle. Nanočástice mohou být navrženy jako nosiče léčiv, které je uvolňují buď postupně kontrolovanou difuzí nebo erozí svého povrchu, nebo jako systémy citlivé na specifické podněty jako je změna pH, přítomnost enzymů, změna teploty či ozáření světlem. Touto cestou lze přesně navádět uvolňování léčiv v požadovaném místě a čase. Mimo přesného cílení umožňují nanočástice zároveň šetrnější podávání léčiv. Díky své velikosti a kontrolovanému uvolňování nepůsobí plošně a neohrožují tak zdravé tkáně. To slibuje účinnější a zároveň bezpečnější léčbu. (Altammar, 2023, Minakshi, 2018)

### **Micely**

Ukázkou nanočástic využívaných k dopravě léčiv jsou micely, které již byly použity i v klinické praxi. Micely jsou koloidní částice kulatého tvaru. Jejich povrch se strukturou přizpůsobuje rozpouštědлу, ve kterém se micely zrovna nacházejí. Proto bude částice vždy v energeticky nejvýhodnějším stavu. Ve vodném roztoku (polární prostředí) bude tedy povrch micel hydrofilní a vnitřek hydrofobní. V prostředí nepolárním vznikají tzv. reverzní micely, které mají hydrofilní složku uvnitř a hydrofobní zvnějšku. Příklady nepolárních rozpouštědel jsou benzen a hexen. Nanomicely (micely menší než 100 nm) vykazují vysokou optickou průhlednost, mimořádnou chemickou stabilitu, dobrou biokompatibilitu a současně poměrně nízkou toxicitu. Micely je též možné snadno povrchově modifikovat. (He, 2023)

Vzhledem k tomu, že lidský organismus je tvořen z nemalého procenta vodou, která je polárním rozpouštědlem, pak micely pohybující se v tomto prostředí budou mít povrch hydrofilní a vnitřek hydrofobní. Tato skutečnost dovoluje využít micely jako systém k dopravě léčiv. Do hydrofobního jádra lze vložit léčiva, která se jen velmi obtížně rozpouští ve vodě, zatímco hydrofilní slupka micely prodlužuje dobu cirkulace léčiva. Způsob, kterým dochází k uvolňování léčiva, závisí na charakteru provedené povrchové modifikace a většinou



k němu dochází povrchovou difusí či rozpouštěním samotných micel. Příkladem farmaceutika, které se dá přepravovat pomocí micel, je Rapamycin, který je běžně používán k potlačení růstu nádorových buněk u onkologicky nemocných pacientů. (He, 2023)

### **Nanočástice zlata**

Vlastnosti nanočástic zlata jsou posuzovány ze dvou hledisek: fyzikálního a chemického. Mezi fyzikální vlastnosti patří lokalizovaná povrchová plazmonová rezonance (LSPR), radioaktivita a vysoký koeficient absorpce rentgenového záření. Zlaté nanočástice vytváří stabilní chemické vazby s chemickými strukturami obsahující síru a dusík. Tato skutečnost dovoluje zlatým nanočásticím navázat se k široké škále organických ligandů nebo polymerů se specifickou funkcí. Tyto povrchové modifikace propůjčují nanočásticím vynikající biokompatibilitu. (Liu, 2021, Ielo, 2021, Bai, 2020)

Účinky, které mají zlaté nanočástice na živou hmotu, se řídí převážně jejich velikostí. Částice menší než 2 nm jsou schopné vyvolat buněčný oxidační stres, poškození mitochondrií a interakce s DNA vedoucí ke změně genetické informace. Větší částice tyto účinky při stejné koncentraci nevykazovaly. Zlaté nanočástice o velikosti částic přibližně 5 nm mohou selektivně interagovat s glykoproteiny vázajícími heparin na povrchu endoteliálních buněk a následně inhibovat nádorovou aktivitu. Kromě toho bylo také zjištěno, že tyto částice zvyšují apoptózu a inhibují proliferaci nádorových buněk. Bylo též prokázáno, že dochází k jejich selektivnímu hromadění v mitochondriích nádorových buněk. Díky čemuž dochází ke snížení mitochondriálního elektrického potenciálu a zvýšení koncentrace reaktivní formy kyslíku. To vede k apoptóze nádorových buněk, zatímco u zdravých buněk k tomuto účinku nedochází. (Liu, 2021, Ielo, 2021, Bai, 2020)

Zlaté nanočástice je možné využít k fototermální terapii nádorových onemocnění. Při ozáření zlatých nanočástic světlem o vlnové délce 700–800 nm, začnou částice generovat teplo. Tohoto jevu lze využít, pokud jsou nanočástice naaplikované v nádorové buňce, kde vzniklé teplo vyvolá smrt buňky. Nanočástice zlata jsou používány též k názornému zobrazení subcelulárních jednotek, což může být využito pro přesnější diagnostiku. Nádorové tkáně jsou bohaté na mitochondrie, protože se jejich buňky často dělí. Jak je uvedeno výše, zlaté nanočástice se akumulují právě v mitochondriích nádorových buněk. A proto jsou významné především pro diagnostiku onkologických onemocnění. Velikost, tvar a funkčnost zlatých nanočástic se dají upravit a jsou skvělým nosičem pro přenos dalších sloučenin. Jsou proto

vhodným prostředkem pro selektivní dopravu léčivých látek. (Liu, 2021, Ielo, 2021, Bai, 2020)

### **5.5.2 Diagnostika**

Jednou z hlavních aplikací nanočástic v diagnostice jsou kontrastní látky pro magnetickou rezonanci (MR). Nanočástice oxidů železa mohou zvýšit citlivost a kontrast MR snímků, což umožňuje lepší detekci a charakterizaci nádorů, zánětu a dalších patologických procesů. Tyto nanočástice se akumuluji především v místech se zvýšenou propustností cév. Je též studována možnost využití nanočástic oxidu železitého k cílené terapii malignit (např. leukemie), a to díky vlastnostem, které dovolují tyto nanočástice využít pro selektivní dopravu léčiv. (Ali, 2016, Wang 2023)

Další modalitou využívající nanočástice jako kontrastní látky je ultrazvuk. Nanočástice mohou být navrženy tak, aby silně odrážely ultrazvukové vlny a umožňovaly tak lepší vizualizaci cévního řečiště, perfúze tkání a dalších struktur. Příkladem látky, kterou lze v nanočásticové formě použít k tomuto záměru, je poly(vanilin-oxalát). (Kim, 2024)

### **5.5.3 Tkáňové inženýrství**

Růst a obnova tkání a orgánů může být podpořena využitím nanomateriálů. Jako příklad lze uvést nanočástice oxidu titaničitého, které vykazují potenciál pro aplikace v oblasti tkáňového inženýrství. Tyto nanočástice mají schopnost stimulovat proliferaci a diferenciaci kostních buněk, čímž napomáhají procesu regenerace a novotvorby kostní tkáně. (Altammar, 2023, Kim, 2014)

### **5.5.4 Antimikrobiální látky**

Některé nanočástice, jako jsou nanočástice stříbra (AgNPs) a nanočástice mědi (CuNPs), mají silné antimikrobiální vlastnosti a zkoumají se pro použití v různých lékařských výrobcích, jako jsou obvazy na rány a zdravotnické prostředky. (Altammar, 2023, Hoseinzadeh, 2017)

#### **Nanočástice stříbra**

Nanočástice stříbra mají strukturu krystalu, nejsou však tvořeny pouze stříbrem. Stříbro, ačkoliv je ušlechtilým kovem, podléhá oxidaci, a proto se na jejich povrchu vyskytuje oxid stříbrný ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ). V procesu výroby nanočástic lze snadno ovlivnit jejich výsledný tvar. Nejčastěji se používají částice kulovitého tvaru, ale raritou nejsou ani částice romboické, oktogonální či ploché. Povrch stříbrných nanočástic obsahuje velké množství tzv. ligandů (atom či molekula mající schopnost navázat se na buněčný receptor či jinou molekulu).

Nanočástice stříbra mají vzhledem ke svému objemu poměrně velký povrch. (Zhang, 2016, Burdusel, 2018)

U stříbrných nanočástic byly pozorovány antibakteriální, antimykotické, antivirové a protizánětlivé účinky. Stříbrné nanočástice mají též slibné protinádorové účinky, které jsou prozatím pouze předmětem výzkumu. Obecně jsou tyto částice prezentovány jako vysoce účinné antimikrobiální látky s minimálními toxickými účinky na zdravé savčí buňky. (Zhang, 2016, Burdusel, 2018)

Nanočástice stříbra našly své využití v medicíně především díky svým antiseptickým účinkům a netoxické povaze. Jsou hojně využívány v obvazových materiálech a tkáňových scaffoldech (scaffoldy jsou struktury podporující uchycení buněk a následný vývoj tkáně), které usnadňují hojení i hlubokých chronických ran. Nanočástice stříbra mohou být i součástí tkanin, ze kterých jsou ušity ochranné pomůcky. Stříbrné nanočástice díky svému antibakteriálnímu účinku mají nemalý potenciál se stát alternativou k antibiotikům, jelikož u nich nebyl pozorován vznik rezistence. Farmakokinetika a farmakodynamika léčiv je stejně důležitá jako terapeutické účinky. Specifické a selektivní podávání a působení terapeutických látek se stalo jedním z hlavních témat pro zlepšení současné praxe v oblasti zdravotní péče. Proto je nanočásticím věnována značná pozornost. Zejména nanosystémy na bázi stříbrných nanočástic byly hodnoceny jako vhodné nosiče farmaceutik. (Zhang, 2016, Burdusel, 2018)

### **5.5.5 Biosenzory**

Biosenzory jsou analytická zařízení schopná selektivně detekovat biologické prvky. Využívají nanomateriály jako zlato, magnetické částice nebo kvantové tečky pro zvýšení senzitivity a specifity detekce. Nanočástice zlata a magnetické nanočástice se často využívají v testech pro detekci patogenů jako je filovirus ebola. Biosenzory založené na nanoelektrochemii poskytují přesné digitální výsledky detekce s minimálním objemem vzorku. Příkladem je elektrochemický senzor pro měření hladiny glukózy. (Kim, 2014)

## 6 NANORADIOPROTEKCE

V oblasti konvenčních radioprotektiv bylo dosaženo významného pokroku, ale jejich poměrně vysoká toxicita a nízká biologická dostupnost zatím zabraňuje jejich uvedení do klinické praxe. Nicméně rychle rozvíjející se technologie nanomateriálů poskytuje spolehlivé nástroje k odstranění těchto nedostatků. Nová generace radioprotektiv (nanoradioprotektiv), která je zatím jen předmětem výzkumu, se vyznačuje vysokou účinností, nízkou toxicitou a prodlouženou dobou setrvání v krvi. (Ji, 2023, Howard, 2020)

### 6.1 Nanočásticové formy amifostinu

Nanočásticové formy amifostinu představují inovativní a nadějný přístup k doručování tohoto cytoprotektivního léčiva do cílových buněk a tkání. Enkapsulace amifostinu do nanočástic, jako jsou lipozomy, polymerní nanočástice nebo nanočástice na bázi kovů, může přinést řadu výhod. Takto upravený amifostin je odolnější vůči metabolické degradaci. To může vést ke zvýšení terapeutické účinnosti a snížení nežádoucích účinků. Nanočásticové systémy pro doručování amifostinu jsou intenzivně zkoumány a vyvíjeny s cílem optimalizovat jejich velikost, složení a povrchové vlastnosti pro dosažení maximální účinnosti a minimalizaci toxicity. Přestože je výzkum v této oblasti stále ve vývoji, nanočásticové formy amifostinu představují slibnou možnost pro zlepšení cytoprotektivního potenciálu tohoto léčiva a zvýšení bezpečnosti a účinnosti protinádorové terapie. (Ji, 2023)

### 6.2 Fullereny

Fullereny jsou molekuly uhlíku považované za trojrozměrné analogy benzenu. Tvar těchto molekul je zkrácený ikosaedr (dvacetistěn), který by se dal přirovnat k fotbalovému míči, který je složen z pětiúhelníků a šestiúhelníků. Všechny fullereny splňují Eulerův teorém, který říká, že pokud má polyedr (mnohostěn) tvořit uzavřenou strukturu složenou pouze z pětiúhelníků a šestiúhelníků, musí obsahovat přesně 12 pětiúhelníků. Nejmenším a zároveň nejstabilnějším fullerenem je  $C_{60}$ , který nemá žádné dva pětiúhelníky vedle sebe.  $C_{60}$  je též známý pod pojmem Buckyball nebo Buckminsterfulleren. (Anilkumar, 2011)

Fullereny mají řadu účinků, některé z nich mají silný potenciál k medicínskému využití. Fullereny jsou schopné velmi účinně odstraňovat volné radikály, jsou podstatně účinnější než konvenčně požívané antioxidanty. Dalším potencionálním využitím fullerenů je použití  $C_{60}$  k inhibici HIV (Human Immunodeficiency Virus).  $C_{60}$  brání HIV v jeho replikaci a dalšímu šíření. (Anilkumar, 2011)

### **6.3 Kovové nanočástice**

Kovové nanočástice, zejména nanočástice stříbra a zlata, jsou v posledních letech předmětem intenzivního výzkumu pro jejich potenciální využití v oblasti radioprotekce. Kovové nanočástice vychytávají volné radikály a chrání tak buňky před oxidativním stresem. Mohou stimulovat produkci antioxidantních enzymů, jako je superoxid dismutáza (SOD) a kataláza, které neutralizují volné radikály. Kovové nanočástice mohou ovlivňovat signální dráhy a expresi genů zapojených do buněčné odpovědi na poškození DNA, buněčného cyklu a apoptózy. Tím mohou přispívat k opravě poškozené DNA. (Howard, 2020)

### **6.4 Nanočástice oxidu ceriitého**

Nanočástice oxidu ceriitého, často označované jako nanocerium, jsou tepelně stabilní, mají výhodné mechanické vlastnosti a jsou schopné akumulovat kyslík (včetně kyslíkových radikálů). (Singh, 2020)

Nanočástice oxidu ceriitého jsou netoxické a biologicky kompatibilní s živými buňkami a tkáněmi. Nanocerium má díky svým unikátním vlastnostem antioxidantní, protizánětlivé a antibakteriální účinky. Nanočástice oxidu ceriitého mají cytoprotektivní účinky na zdravé buňky a zároveň jsou toxické pro buňky nádorové. (Singh, 2020)

Nanocerium díky své schopnosti akumulovat volné kyslíkové radikály snižuje oxidační stres, který vzniká ve zdravých tkáních po ozáření ionizujícím zářením, a tím snižuje pravděpodobnost výskytu stochastických účinků. Dále lze tyto nanočástice využít také jako prostředek pro dopravu léků. Nanočástice oxidu ceriitého našly své uplatnění též v oblasti hojení ran, a to díky svým antibakteriálním a protizánětlivým účinkům. (Singh, 2020)

## **7 PRŮZKUMNÁ ČÁST**

### **7.1 Scoping review otázka**

Jaké jsou prezentované postupy a směry řešení používané při výzkumu radioprotektivních nanočástic CeO<sub>2</sub>?

#### **7.1.1 Dílčí scoping review otázky**

Jaké jsou uváděné nanomolární koncentrace a velikosti nanočástic?

Jaké dávky jsou nejčastěji aplikované v rámci výzkumu radioprotektivního účinku nanočástic CeO<sub>2</sub>?

### **7.2 Metodika výzkumné části**

Tato bakalářská práce si dala za cíl provést mapování dostupných informací v oblasti nanoradioprotekce, která se v posledních letech stala předmětem nemála studií. Pro naplnění tohoto cíle byla zvolena metoda scoping review, též označovaná jako mapping review.

Scoping review je typem systematické literární rešerše, jejíž principy byly využity ke sběru, zpracování a hodnocení odborných studií. Průzkumná část této bakalářské práce se věnuje pouze těm studiím a odborným článkům, které splnily podmínky k jejich zařazení a zároveň pro ně není platná žádná podmínka vyřazovací.

Metodologii, která doprovází tvorbu scoping review, je možno rozdělit do sedmi fází, a to:

1. Stanovení scoping review otázky a průzkumného cíle
2. Deskripce strategie vyhledání dat
3. Samotné vyhledávání relevantních zdrojů odborné literatury
4. Aplikace podmínek pro zařazení na vyhledané zdroje
5. Získávání a hodnocení dat
6. Prezentace výsledků
7. Diskuse

#### **7.2.1 Stanovení scoping review otázky**

Scoping review otázka určuje a usměrňuje stanovení kritérií (podmínek) pro výběr zdrojů. Správně a jasně stanovená otázka zvyšuje efektivitu vyhledávání odborné literatury a poskytuje oporu pro vypracování literárního přehledu. Scoping otázka obsahuje prvky standardně používaného vzorce PCC. Ty slouží nejen jako prostředek k správnému stanovení otázky, ale také jako kritéria pro vyhledávání. Jednotlivá písmena ve vzorci označují: P – population (populace), C – concept (koncept) a C – context (kontext). (Peters, 2020) Je třeba

zdůraznit, že vzorec PCC je obecný a ve specifických případech jej není vhodné použít celý. To je právě případ této práce. Vzhledem k tomu, že se průzkumná část této práce věnuje studiím zabývajícím se radioprotektivním účinkem nanočástic oxidu ceričitého, jejichž účinek byl zatím testován a pozorován pouze na laboratorních modelech, je prvek P – populace záměrně vynechán.

**Tabulka 1 - Vzorec PCC**

Prvek vzorce	Kritérium
P – Populace	-
C – Koncept	Užití nanočástic oxidu ceričitého
C – Kontext	Radioprotekce

### 7.2.2 Podmínky pro zařazení či vyřazení studie (článku)

Podmínky (kritéria) pro zařazení studie, inclusion criteria (IC), jsou jedním ze základních prostředků pro selekci získaných záznamů. Pro potřebu této práce definují vhodný typ publikace, určují odpovídající koncept a zodpovídají za dodržení náležitého kontextu. Tyto podmínky musí být splněny všechny a jsou uvedeny v tabulce č. 2.

**Tabulka 2 - Zařazovací kritéria (IC)**

Označení	Doména	Znění podmínky
IC1	Koncept	Studie zabývající se nanočásticemi oxidu ceričitého.
IC2	Kontext	Studie zabývající se radioprotekcí.
IC3	Publikace	Studie provádějící praktický výzkum.
IC4	Publikace	Studie publikované v českém nebo anglickém jazyce.
IC5	Publikace	Studie vydané v recenzovaných odborných časopisech.
IC6	Téma	Studie odpovídající scoping review otázce.

IC, inclusion criteria

Vyřazovací podmínky (kritéria), exclusion criteria (EC), přímo vychází z podmínek zařazovacích a zároveň si neprotiřečí. Správně stanovená vyřazovací kritéria zvýší přehlednost vyřazením nerelevantních nebo málo relevantních zdrojů a současně vyloučí nepřesnosti při hodnocení studií.

**Tabulka 3 - Vyřazovací kritéria (EC)**

Označení	Doména	Znění podmínky
EC1	Kontext	Studie zabývající se materiály ke stínění ionizujícího záření.
EC2	Kontext	Studie zabývající se dopravou léčiv.
EC3	Kontext	Studie zabývající se ochranou před účinky jiného záření než ionizujícího.
EC4	Kontext	Studie zabývající se radiosenzibilizací.
EC5	Kontext	Studie zabývající se využitím nanočástic k zobrazování.

EC6	Koncept	Studie nevyužívající izolovaných nanočástic oxidu ceričitého.
EC7	Kontext	Studie nezabývají se radioprotekcí.
EC8	Kontext	Studie zabývající se pouze toxicitou nanočástic oxidu ceričitého.

EC, exclusion criteria

### 7.2.3 Vyhledávání a výběr zdrojů

Strategie, která byla využita k vyhledání záznamů, je rozložena do dvou fází. V první fázi bylo provedeno prvotní hledání v databázi PubMed, které sloužilo pro analýzu názvů, abstraktů a indexových pojmů. Výsledkem této fáze jsou klíčová slova, která byla použita pro hlavní hledání. Klíčová slova, spolu s jejich ekvivalenty v anglickém a českém jazyce, jsou uvedena v tabulce č. 4 a č. 5. V druhé fázi byla vybraná klíčová slova využita k vyhledávání ve všech zvolených databázích (PubMed, Scopus a Science Direct). Hledání bylo provedeno dvakrát, a to v březnu a prosinci 2023. Volba konkrétních databází se řídila doporučením vedoucí práce.

**Tabulka 4 - klíčová slova – Koncept**

Číslo	EN	CZ
1	DNA damage	Poškození DNA
2	Reactive oxygen species	Volné kyslíkové radikály
3	Genotoxicity	Genotoxicita
4	Cerium oxide nanoparticles	Nanočástice oxidu ceřičitého
5	CONPs	CONPs
6	Nanoceria	Nanocerium
7	Cerium oxide	Oxid ceřičitý
8	CeO2	CeO2
9	Nanoparticles	Nanočástice
11	((1 OR 2 OR 3) AND ((4 OR 5 OR 6) OR (7 AND 9) OR (8 OR 9)))	

**Tabulka 5 - klíčová slova – Kontext**

Číslo	EN	CZ
1	Radioprotection	Radioprotekce
2	Radiation protection	Radiační ochrana
3	Radioprotectors	Radioprotektory
4	Radioprotectants	Radioprotektiva
5	Radioprotective effect	Radioprotektivní účinek
6	Radioresistant	Radiorezistentní
7	Radiation	Radiace
8	Protection	Ochrana
9	Radiosensitisation	Radiosenzibilizace
10	(((1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) OR (7 AND 8)) NOT 9)	



Samotné vyhledání zdrojů probíhalo dle výše uvedené strategie za využití klíčových slov, která byla spojena do vyhledávacích řetězců za použití Booleovských operátorů. Byly využity celkem tři operátory a to:

„AND“ také označován jako logický součin je používán ke spojení dvou klíčových slov, které se liší svým významem.

„OR“ též známý pod označením logický součet slouží k vyhledání výsledků obsahující alespoň jeden ze zadaných termínů. Své využití nachází při spojování slov významově příbuzných a synonym.

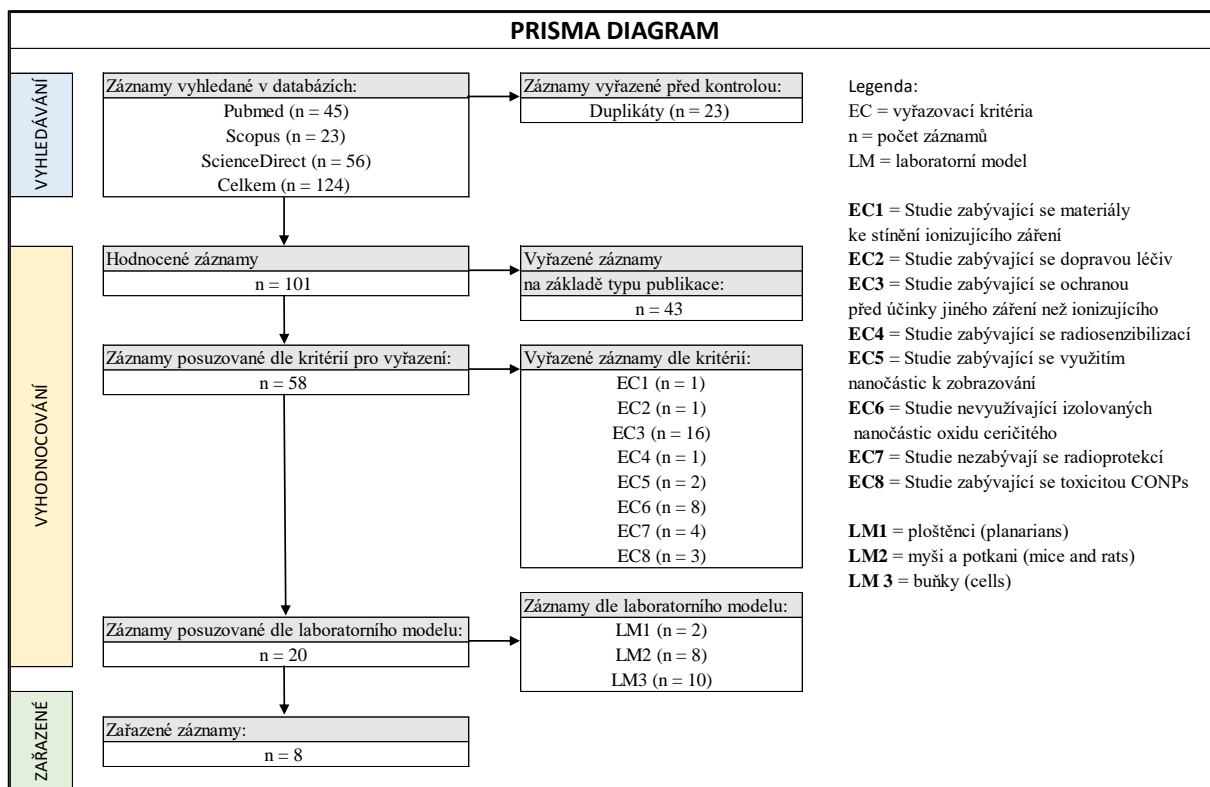
„NOT“ je operátor, který vyloučí záznamy obsahující uvedený pojem.

Vyhledávací řetězec použitý pro všechny databáze:

((cerium oxide AND nanoparticles) OR (cerium oxide nanoparticles)) AND ((radioprotection) OR (radiation protection) OR (radioprotectors))

Výběrem vhodných zdrojů se zabývali dva na sobě nezávislí hodnotitelé (recenzenti). Vzniklé neshody byly řešeny domluvou. Záznamy ze všech tří zvolených databází (Pubmed, Scopus a Sciencedirect) byly nejprve porovnány za účelem vyřazení duplicitních záznamů. Pro tento účel bylo využito číslo DOI, které je stejné pro všechny databáze. Celkem bylo nalezeno 23 záznamů, které se opakovaly ve dvou nebo ve všech třech databázích. V dalších kroku byly vyřazeny záznamy článků, které nebyly vhodným typem publikace. K dalšímu hodnocení se tedy dostaly pouze články obsahující praktický výzkum. Následně byla aplikována zařazovací a vyřazovací kritéria - viz tabulka č. 2 a 3. Po této selekci zbylo 20 záznamů studií.

Posledním krokem byla separace studií dle laboratorního modelu. Studie využívaly čtyři druhy laboratorních modelů, a to buňky (cells), myši (mice), potkany (rats) a ploštěnci (planarians). Pro tento průzkum byly zvoleny pouze ty studie, které používaly myši nebo potkany. Celý proces selekce zařazených studií je graficky znázorněn v PRISMA diagramu viz obrázek č. 1.



Obrázek 1 - PRISMA diagram

## **8 PREZENTACE VÝSLEDKŮ**

Do průzkumu bylo na základě předem definovaných zařazovacích a vyřazovacích kritérií zahrnuto celkem 8 relevantních studií, jejichž bibliografické údaje jsou přehledně uvedeny v tabulce č. 6, řazené dle roku publikace příslušného vědeckého článku. V kapitole 8.2 jsou prezentovány sylaby jednotlivých zařazených studií. U každé studie je uveden český překlad názvu spolu s originálním anglickým zněním, dále stanovený cíl studie, popis aplikovaných metod a použitého materiálu, a v poslední řadě závěry, ke kterým autoři dospěli.

## 8.1 Přehled zařazených studií

Tabulka 6 - přehled zařazených studií

Číslo	Název	Autor	Rok	Publikováno v:	Laboratorní model
1	Molecular Imaging Investigations of Polymer-Coated Cerium Oxide Nanoparticles as a Radioprotective Therapeutic Candidate	McDonagh et al.	2023	Pharmaceutics	female C57BL/6 mice
2	A novel approach for the prevention of ionizing radiation-induced bone loss using a designer multifunctional cerium oxide nanozyme	Wei et al.	2022	Bioactive materials	9-week-old SAS Sprague-Dawley rats
3	Protection effect of cerium oxide nanoparticles against radiation-induced acute lung injuries in rats	Kadivar et al.	2019	Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznań and Polish Society of Radiation Oncology	male Sprague-Dawley rats
4	Engineered nanocerium cytoprotection in vivo: mitigation of reactive oxygen species and double-stranded DNA breakage due to radiation exposure	Das et al.	2018	Nanoscale	8-weeks old C57BL/6J male mice
5	Cerium Oxide Nanoparticles: A Potential Medical Countermeasure to Mitigate Radiation-Induced Lung Injury in CBA/J Mice	Xu et al.	2016	Radiation research.	female CBA/J mice (8–10 weeks of age, 21–25 g)
6	Harnessing nanoparticles to improve toxicity after head and neck radiation	Madero-Visbal et al.	2012	Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine	female athymic nude mice (NCI-nu)
7	Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epithelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2	Colon et al.	2010	Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine	male athymic nude mice (NCI-nu)
8	Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles	Colon et al.	2009	Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine	athymic nude mice (NCI-nu)

## 8.2 Sylaby zařazených studií

### 8.2.1 Studie č. 1 – McDonagh et al. (2023)

**Název:** Výzkum molekulárního zobrazování nanočástic oxidu ceričitého potažených polymerem jako potencionální radioprotektivní léčivo [Molecular Imaging Investigations of Polymer-Coated Cerium Oxide Nanoparticles as a Radioprotective Therapeutic Candidate]

**Cíl:** Tato studie si dala za cíl posoudit bezpečnost a biodistribuci polymerem kyseliny akrylové (PAA) potažených CONPs pomocí neinvazivních zobrazovacích metod (pozitronové emisní tomografie a jednofotonové emisní výpočetní tomografie).

**Metody a materiál:** K výrobě CONPs (částic bez povrchové úpravy) byla využita metoda koprecipitace (co-precipitation). Pro syntézu PAA-CONPs byly nanočástice přidány do roztoku hydroxidu amonného, čímž vznikla polymerová povrchová úprava. Charakteristika nanočástic byla určena pomocí transmisní elektronové mikroskopie. Amifostin byl pro potřebu studie zakoupen.

Laboratorním modelem pro tuto studii byly samice myši s vyvolaným kolorektálním karcinomem.

Studie k ozáření laboratorních modelů využívala dva systémy. První systém obsahoval cerium 137 (Gammacell 40 research irradiator, MDS Nordion, Toronto, ON, Canada), který byl využíván k celotělovému ozáření. Druhý systém sloužil k lokálnímu stereotaktickému ozáření (SARRP, Xstrahl Inc., Suwanee, GA, USA). Laboratorní modely byly vystaveny celotělovému ozáření o dávce 10 Gy.

Účinná celková dávka činila pro oba typy užívaných nanočástic dle výsledků studie 1 mg/kg.

**Závěr:** Polymerem potažené nanocerium vykazovalo sníženou toxicitu, prodlouženou cirkulaci v krvi a přednostní akumulaci v orgánech citlivých na radiaci (játra a slezina). Studie zdůrazňuje potenciál nanoceria jako možného radioprotektiva.

Tato studie dokazuje, že PAA-CONP disponují srovnatelným radioprotektivním účinkem jako amifostin a současně nižší toxicitou než CONPs bez povrchové úpravy. Tato práce rovněž prokazuje, že PAA-CONPs nevykazují ochranu nádorové tkáně.

### 8.2.2 Studie č. 2 – Wei et al. (2020)

**Název:** Moderní přístup k prevenci ztráty kostní hmoty způsobené ionizujícím zářením pomocí designového multifunkčního nanozymu oxidu ceričitého [A novel approach for the prevention of ionizing radiation-induced bone loss using a designer multifunctional cerium oxide nanozyme]

**Cíl:** Prevence radiačně indukovaného úbytku kostní hmoty za využití nanozymů CeONP<sup>60/40</sup> a CeONP<sup>20/80</sup> (nanočástice oxidu ceričitého modifikované kyselinou gallovou).

**Metody a materiál:** Syntéza nanozymu CeONP<sup>60/40</sup> probíhala následovně: do 50 ml deionizované vody byl přidán hexahydrát dusičnanu ceritého a nechal se zcela rozpustit. Ionty Ce<sup>3+</sup> byly tímto převedeny na vysoce hydratovaný oxid ceru. Po přidání 3% peroxidu vodíku se pH snížilo (pod 3,5), což vedlo ke vzniku částic nanozymu. Tento proces je nazýván kyselou hydrolyzou, produktem je kyselina gallová. K syntéze nanozymu CeONP<sup>20/80</sup> byla využita metoda nucené hydrolyzy.

Charakteristika nanozymů byla určena pomocí rentgenové fotoelektronové spektroskopie a transmisní elektronové mikroskopie s vysokým rozlišením.

Studie využívala dva laboratorní modely – mezenchymální stromální buňky a samce potkanů.

Celková aplikovaná dávka IZ činila 24 Gy a byla rozdělena do tří frakcí po 8 Gy. Touto dávkou byly ozářeny zadní končetiny samců potkana.

**Závěr:** Tato studie představuje nový přístup k prevenci ztráty kostní hmoty indukované ionizujícím zářením pomocí nanočástic oxidu ceria. V rámci studie syntetizovány CONPs modifikované kyselinou gallovou, které vykazují schopnost účinně potlačovat oxidační stres a zánětlivé procesy vyvolané ionizujícím zářením. V *in vitro* experimentech nanočástice prokázaly účinnou ochranu před oxidačním poškozením a zánětlivými procesy v osteoblastech vystavených ionizujícímu záření. *In vivo* studie na myších potvrdila, že tyto nanočástice mohou účinně zmírňovat ztrátu kostní hmoty indukovanou ozářením.

Autoři studie se domnívají, že modifikované CeO<sub>2</sub> nanočástice (nanozymy) představují slibnou strategii pro prevenci nežádoucích účinků ionizujícího záření na kostní tkáň během ozařování. Podle autorů by tato nanozymová terapie mohla zlepšit kvalitu života pacientů s nádorovými onemocněními.

### 8.2.3 Studie č. 3 – Kadivar et al. (2019)

**Název:** Ochranný účinek nanočástic oxidu ceričitého proti akutnímu poškození plic způsobenému zářením u potkanů [Protection effect of cerium oxide nanoparticles against radiation-induced acute lung injuries in rats]

**Cíl:** Prevence akutního radiačně indukovaného poškození plic pomocí CONPs.

**Metody a materiál:** Nanočástice oxidu ceričitého byly pro potřebu studie zakoupeny v podobě prášku od společnosti US research nanomaterials, inc. (Houston, TX77084, USA). Velikost CONPs se pohybovala v rozmezí 10–30 nm.

*In vivo* studie byla provedena na potkanech (samci potkanů Sprague-Dawley), kteří byli vystaveni celotělovému ozáření dávkou 18 Gy. Jedna skupina potkanů dostávala nanočástice CeO<sub>2</sub> inhalační cestou před ozářením, druhá skupina sloužila jako kontrolní. Byly sledovány parametry poškození plic, jako je tvorba zánětu, míra oxidačního stresu a změny v plicní tkáni.

Velikost nanočástic používaných v této studii se pohybovala v rozmezí 10–30 nm.

Laboratorní modely byly vystaveny jednorázovému ozáření oblasti hrudníku dávkou 18 Gy. Takto ozářeným potkanům bylo aplikováno 14,5 nM (0,00001 mg/kg) CONPs.

**Závěr:** Podávání nanočástic CeO<sub>2</sub> před ozářením významně omezilo vznik zánětlivých změn v plicích, tato skutečnost byla ověřena histologickým vyšetřením. Nanočástice CeO<sub>2</sub> také snížily počet apoptotických buněk v plicní tkáni. Studie tedy poukazuje na skutečnost, že nanočástice CeO<sub>2</sub> mohou chránit plicní parenchym před akutním poškozením způsobeným ionizujícím zářením díky svým antioxidačním a protizánětlivým účinkům.

Celkově tato studie poukazuje na slibný radioprotektivní účinek nanočástic oxidu ceria, který by mohl mít potenciální klinické aplikace v budoucnosti.

#### 8.2.4 Studie č. 4 – Das et al. (2018)

**Název:** Inovovaná cytoprotekce nanoceriem in vivo: mitigace volných kyslíkových radikálů a dvouřetězcových zlomů DNA v důsledku ozáření [Engineered nanoceria cytoprotection in vivo: mitigation of reactive oxygen species and double-stranded DNA breakage due to radiation exposure]

**Cíl:** Cílem této studie byla analýza potenciálu nanoceria jako radioprotektivního prostředku pro zmírnění poškození způsobeného ionizujícím zářením *in vivo*.

**Metody a materiál:** Syntéza CONPs probíhala následovně: Dusičnan ceritý (hexahydrát) byl rozpuštěn v destilované vodě. Poté byl po kapkách přidán peroxid vodíku a následně byl roztok míchán po dobu 2 minut.

Charakteristika nanočástic byla určena pomocí transmisní elektronové mikroskopie s vysokým rozlišením, elektronové difrakce a rentgenové fotoelektronové spektroskopie.

Laboratorním modelem této studie byli samci myši, kterým byla ozařována oblast šourku. Myši byly náhodně rozděleny do sedmi skupin (každá skupina obsahovala 5 myší):

1. kontrolní skupina bez ozáření,
2. skupina ozářená dávkou 2,5 Gy a ošetřená fyziologickým roztokem
3. skupina ozářená dávkou 5 Gy a ošetřená fyziologickým roztokem
4. skupina ozářená dávkou 10 Gy a ošetřená fyziologickým roztokem
5. skupina ozářená dávkou 2,5 Gy a ošetřená 100 nM roztokem CONPs
6. skupina ozářená dávkou 5 Gy a ošetřená 100 nM roztokem CONPs
7. skupina ozářená dávkou 10 Gy a ošetřená 100  $\mu$ M roztokem CONPs.

**Závěr:** Studie prokázala, že nanočástice oxidu ceričitého disponují výraznými antioxidačními a radioprotektivními účinky v živých organizmech. Aplikace nanoceria u ozářených myší vedla k významnému snížení oxidačního poškození. Nanocerium účinně neutralizovalo volné kyslíkové radikály. Mimořádně přínosným zjištěním bylo, že podávání nanoceria výrazně omezilo vznik dvouřetězcových zlomů DNA.

Ochranný účinek nanoceria přetrvával i při opakované aplikaci v průběhu několika dnů po ozáření. Toto zjištění dovedlo autory k závěru, že nanočástice oxidu ceričitého představují slibnou novou strategii pro zmírnění nežádoucích účinků ionizující záření. Jejich využití by mohlo nalézt uplatnění v klinických oborech jako je radioterapie nebo při prevenci a terapii radiačního poškození v důsledku radiačních nehod. Celkově tak studie prokázala *in vivo* antioxidační a radioprotektivní vlastnosti nanocerií a jejich přínos pro ochranu buněk a tkání před poškozením způsobeným ionizujícím zářením.



### 8.2.5 Studie č. 5 – Xu et al. (2016)

**Název:** Nanočástice oxidu ceričitého: Potenciální lékařské kroky ke zmírnění radiací způsobeného poškození plic u myši CBA/J [Cerium Oxide Nanoparticles: A Potential Medical Countermeasure to Mitigate Radiation-Induced Lung Injury in CBA/J Mice]

**Cíl:** Cílem této studie bylo zhodnotit potenciál aplikace nanočástic oxidu ceričitého jako možné ochranné opatření proti poškození plic způsobeného ionizujícím zářením u myši kmene CBA/J.

**Metody a materiál:** Nanočástice oxidu ceru byly syntetizovány dvěma různými metodami: mikroemulzací (CNP-ME) a mokrou chemickou přípravou (CNP-18). Charakteristika nanočástic byla určena pomocí transmisní elektronové mikroskopie. Velikost částic se pohybovala v rozmezí 3–5 nm. Laboratorním modelem této studie byly samice myši kmene CBA/J.

Samice myši kmene CBA/J byly náhodně rozděleny do 8 skupin po 10 myších následovně:

1. Skupina ozářená 15 Gy (ozáření hrudníku) + injekce fyziologického roztoku
2. Skupina ozářená 15 Gy + ošetřená nízkou dávkou CNP-18 (100 nM, odpovídající 0,00007 mg/kg)
3. Skupina ozářená 15 Gy + ošetřená vysokou dávkou CNP-18 (10  $\mu$ M, odpovídající 0,007 mg/kg)
4. Skupina ozářená 15 Gy + ošetřená nízkou dávkou CNP-ME (100 nM, odpovídající 0,00007 mg/kg)
5. Skupina ozářená 15 Gy + ošetřená vysokou dávkou CNP-ME (10  $\mu$ M, odpovídající 0,007 mg/kg)
6. Kontrolní skupina ošetřená pouze 10  $\mu$ M CNP-18 bez ozáření
7. Kontrolní skupina ošetřená pouze 10  $\mu$ M CNP-ME bez ozáření
8. Neozářená kontrolní skupina (pouze injekce fyziologického roztoku)

**Závěr:** Tato preklinická studie poukazuje na to, že nanočástice oxidu ceričitého CNP-18, podávaná dvakrát týdně po dobu 4 týdnů dvě hodiny po letální dávce (15 Gy), významně snížily akutní úmrtnost způsobenou zářením, zlepšila funkci plic a snížila poškození plic u ozářených myši.

Podávání CONPs tedy vedlo ke zvýšení aktivity antioxidantních enzymů a snížení tvorby reaktivních forem kyslíku v plicní tkáni ozářených myši a prodloužilo střední dobu přežití těchto myši. Na základě těchto výsledků autoři dospěli k závěru, že CONPs mají významný potenciál pro využití jako účinné ochranné opatření proti radiačnímu poškození plic po radiačních nehodách nebo při radioterapii s rizikem plicních komplikací.

### 8.2.6 Studie č. 6 – Madero-Visbal et al. (2012)

**Název:** Využití nanočástic ke zlepšení toxicity po ozařování hlavy a krku [Harnessing nanoparticles to improve toxicity after head and neck radiation]

**Cíl:** Cílem této studie je představit možnosti využití nanočástic oxidu ceričitého k omezení toxicity a vzniku nežádoucích účinků radioterapie v oblasti hlavy a krku.

**Metody a materiál:** Nanočástice oxidu ceričitého byly syntetizovány mikroemulzací. Charakteristika nanočástic byla určena pomocí transmisní elektronové mikroskopie s vysokým rozlišením.

Tato studie provedla dva na sobě nezávislé experimenty, které oba používaly jako laboratorní model athymické nahé myši. Těm byla ozařována oblast hlavy a krku.

První experiment spočíval v hodnocení tvorby slin a účelem charakterizace účinků ozáření v oblasti hlavy a krku na slinné žlázy. Ozařované myši byly rozděleny do pěti desetičlenných skupin.

1. Kontrolní skupina bez ozáření
2. Jednotlivá dávka 12,5 Gy ozáření
3. Jednotlivá dávka 15 Gy ozáření
4. Jednotlivá dávka 17,5 Gy ozáření
5. Jednotlivá dávka 20 Gy ozáření

Ve druhém experimentu byly nejprve rozděleny do dvou skupin:

- A. Bez ozáření (myši byly uvedeny do anestezie a umístěny do ozařovače, ale nebyly ozářeny)
- B. Ozáření dávkou 30 Gy rozdělenou do 6 dávek (5 Gy/dávka) podávaných ob den během 2 týdnů

Poté byla každá skupina dále náhodně rozdělena do tří podskupin (n = 10 myši v podskupině):

1. Kontrolní podskupina – dostávala dvakrát týdně intraperitoneální injekce fyziologického roztoku po dobu 2 týdnů před ozářením a během ozařování.
2. Podskupina ošetřená nízkou dávkou nanočástic CeO<sub>2</sub> – dostávala dvakrát týdně intraperitoneální injekce 15 nM (0,000001 mg/kg) nanočástic CeO<sub>2</sub> po dobu 2 týdnů před ozářením a během ozařování.
3. Podskupina ošetřená vysokou dávkou nanočástic CeO<sub>2</sub> – dostávala dvakrát týdně intraperitoneální injekce 15 μM (0,00001 mg/kg) nanočástic CeO<sub>2</sub> po dobu 2 týdnů před zahájením ozařování a během ozařování.

**Závěr:** Tato studie představuje využití nanočástic oxidu ceričitého jako slibný přístup pro omezení toxicity radioterapie v oblasti hlavy a krku. Zároveň poukazuje na to, že nanočástice umožňují cílený transport radiosenzibilizujících látek přímo do nádorových buněk, což zvyšuje jejich citlivost k ozáření. Studie též poukazuje na nedořešení výzvy spojené s bezpečností, cíleným transportem a klinickým testováním.

### 8.2.7 Studie č. 7 – Colon et al. (2010)

**Název:** Nanočástice oxidu ceričitého chrání gastrointestinální epitel před poškozením způsobeným zářením pomocí snížení množství volných kyslíkových radikálů a regulací superoxidodismutázy 2 [Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epithelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2]

**Cíl:** Studie se zabývá radioprotektivními vlastnostmi nanočástic oxidu ceričitého (CONPs). Zaměřuje se na ochranu gastrointestinálního epitelu *in vitro* a *in vivo*.

**Metody a materiál:** Nanočástice oxidu ceričitého byly syntetizovány mikroemulzací. Ke změření velikosti částic byla využita transmisní elektronová mikroskopie s vysokým rozlišením. Laboratorním modelem pro *in vivo* studii byli samci athymických nahých myší. Pro *in vitro* studii byly použity normální lidské střevní buňky (linie CRL 1541). Pozorování produkce ROS probíhalo pomocí fluorescenčního mikroskopu a k měření ROS byl využit Image-iT LIVE green ROS detection kit od společnosti Molecular Probes (Eugene, Oregon). A současně byla sledována produkce SOD2 proteinu, jehož přítomnost byla prokazována pomocí polyklonální protilátky vůči tomuto proteinu. Systémem využívaným k ozáření laboratorních modelů byl IC160 X-ray irradiation system (Kimtron Inc.) a aplikovaná dávka byla 20 Gy.

Myši byly rozděleny do následujících 4 skupin (n = 10):

1. Kontrolní skupina – dostávala 2x týdně po dobu 2 týdnů intraperitoneální (IP) injekce fyziologického roztoku
2. Skupina ošetřená nízkou dávkou nanočástic CeO<sub>2</sub> – dostávala 2x týdně po dobu 2 týdnů IP injekce 15 nM (0,00001 mg/kg) nanočástic CeO<sub>2</sub>
3. Ozářená skupina – obdržela pouze jednorázovou dávku 20 Gy ozáření na oblast střev
4. Skupina kombinovaného ošetření – dostávala 2x týdně po dobu 2 týdnů IP injekce 15 nM (0,00001 mg/kg) nanočástic CeO<sub>2</sub> a následně obdržela jednorázovou dávku 20 Gy ozáření

Čtyři hodiny po ozáření byly myši utráceny a jejich tlusté střevo bylo odebráno a zpracováno pro barvení hematoxylinem a eosinem a pro imunohistochemické vyšetření.

**Závěr:** Tato studie prokázala, že nanočástice oxidu ceričitého mají významný ochranný účinek na gastrointestinální epitel před poškozením způsobeným ionizujícím zářením. Jejich protektivní role spočívá v redukci reaktivních forem kyslíku a zároveň v navýšení exprese enzymu superoxidodismutázy 2, který hraje klíčovou roli v antioxidačních mechanismech.

Výsledky naznačují, že podávání nanočástic oxidu ceričitého by mohlo být slibnou strategií pro zmírnění negativních dopadů radioterapie na trávicí trakt a předcházení nežádoucím vedlejším účinkům, jako jsou zánět, vředy či narušení integrity střevní bariéry. Jejich využití by potenciálně mohlo přispět k vyšší bezpečnosti a toleranci radioterapeutických postupů při léčbě nádorových onemocnění v oblasti gastrointestinálního traktu.

### 8.2.8 Studie č. 8 – Colon et al. (2009)

**Název:** Ochrana před radiací indukovanou pneumonitidou pomocí nanočástic oxidu ceričitého [Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles]

**Cíl:** Tato studie se zabývá použitím nanočástic oxidu ceričitého (nanoceria) jako ochranného prostředku proti radiačně indukované pneumonitidě (zánětu plic).

**Metody a materiál:** Nanočástice oxidu ceričitého byly syntetizovány mikroemulzací. Ke změření velikosti částic byla využita transmisní elektronová mikroskopie s vysokým rozlišením a rentgenová fotoelektronová spektroskopie. Tato studie pracuje se dvěma laboratorními modely. Pro *in vivo* testování byli samci athymických nahých myší a pro *in vitro* normální plicní fibroblasty (CCL 135).

Studie prováděla dva experimenty:

V prvním experimentu byly myši vystaveny jednorázové dávce záření (12, 15 nebo 18 Gy) v oblasti hrudníku a pak byla provedena následná histologická analýza plic po 9 týdnech.

Pro druhý experiment byly myši rozděleny do 6 skupin:

1. Kontrolní skupina – týdenní injekce fyziologického roztoku
2. Skupina podstupující ozařování 3x týdně dávkou 5 Gy
3. Skupina podstupující 2x týdně injekce nanočástic CeO<sub>2</sub> (15 nM)
4. Skupina podstupující 2x týdně injekce amifostinu (150 mg/kg)
5. Skupina podstupující ozařování + 2x týdenní injekce nanočástic CeO<sub>2</sub>
6. Skupina podstupující ozařování + injekce amifostinu 30 min před ozářením

Tato léčba trvala 2 týdny s celkovou dávkou 30 Gy záření. Sledovala se hmotnost, úmrtnost a medián přežití myší.

V rámci této studie bylo také provedeno zkoumání toxicity nanočástic CeO<sub>2</sub> podáváním denních intraperitoneálních injekcí po dobu 4 dnů v 5 dávkových skupinách: 0, 0,135, 1,35, 13,5 a 135 mg/kg. Sledovala se úmrtnost myší po dobu 3 týdnů.

**Závěr:** Výsledky ukázaly, že myši léčené nanoceriem vykazovaly výrazně nižší míru respiračního poškození a zánětlivé reakce plicní tkáně ve srovnání s kontrolní skupinou. Analýzy plicní tkáně odhalily snížené hladiny oxidačního stresu, zánětu a fibrózy (jizvení) u myší léčených nanoceriem. Mechanismus ochranného účinku nanoceria spočívá v jeho antioxidačních a protizánětlivých vlastnostech.

## 9 DISKUZE

Cílem průzkumné části bakalářské práce bylo zmapovat dostupné informační zdroje týkající se využití nanočástic oxidu ceričitého k radioprotekci, která se v poslední době stala velice zkoumanou oblastí. K naplnění tohoto cíle byla využita metoda scoping review. Scoping review je typ přehledové studie, která umožňuje komplexně zmapovat téma v rámci zvoleného výzkumného pole bez nutnosti hodnocení kvality zahrnutých studií. Při zpracování průzkumné části bylo klíčovým krokem výběr relevantních studií, které byly zahrnuty do analýzy. Tento proces vycházel ze předem stanovených zařazovacích (tab. č. 2) a vyřazovacích kritérií (tab. č.3), která jasně definovala typ, téma, koncept a kontext hledaných studií.

Vyhledávání v databázích Pubmed, Scopus a Sciencedirect identifikovalo celkem 124 studií, z nichž po aplikaci kritérií pro výběr bylo do finální analýzy zahrnuto 8. Studie pocházejí z let 2009–2023, což naznačuje, že se jedná o relativně nové téma. Všechny zařazené studie využívají jako laboratorní model buď myši nebo potkany. Tyto druhy hlodavců se vyznačují poměrně krátkou dobou života a dobře prostudovanou fyziologií. Jsou proto ideální volbou pro prováděné typy experimentů. Zároveň velikost těchto zvířat dovoluje provádět ozáření a sledování radioprotektivních účinků v různých orgánových systémech těla.

Vedle hlavní scoping otázky hodnotící celkový potenciál nanoceria jako radioprotektivního činidla byly stanoveny dvě dílčí otázky, které se zaměřovaly na specifické aspekty nezbytné pro komplexní posouzení využitelnosti těchto nanomateriálů – zveřejněné způsoby ověřování radioprotekce a uváděné nanomolární koncentrace a velikosti nanočástic.

Při vývoji nových radioprotektiv je klíčovým aspektem posouzení jejich bezpečnosti a biodistribuce v živém organismu. Biodistribuce, neboli rozložení látky v různých orgánech a tkáních, může značně ovlivnit její účinnost a nežádoucí účinky. Pro neinvazivní sledování biodistribuce se využívají moderní zobrazovací techniky, jako je pozitronová emisní tomografie (PET) a jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT). Tyto metody umožňují vizualizovat a kvantifikovat distribuci značených léčiv nebo jejich metabolitů v reálném čase, aniž by bylo nutné provádět opakované invazivní odběry tkání. Nedávná studie McDonagh et al. (2023) využila PET a SPECT k vyhodnocení biodistribuce a bezpečnosti nanočástic oxidu ceričitého. Po podání značených nanočástic oxidu ceričitého laboratornímu modelu byly pomocí PET a SPECT pořízeny časosběrné zobrazovací snímky, které odhalily jejich akumulaci v různých oblastech těla v průběhu času. Naproti tomu ostatní

zařazené studie, Wei et al. (2022), Kadivar et al. (2019), Das et al. (2018), Xu et al. (2016), Madero-Visbal et al. (2012), Colon et al. (2010) a Colon et al. (2009), prováděly sledování účinků a bezpečnosti nanoceriových částic pomocí histologického vyšetření tkání a sledováním klinických projevů toxicity, jako je úbytek hmotnosti a mortalita.

Nicméně je třeba zmínit, že neinvazivní zobrazovací techniky mají také své limity. Například mohou poskytovat informace s nižším prostorovým rozlišením než histologické metody. Přestože mají zobrazovací techniky své limity, jejich využití může významně urychlit a zpřesnit proces vývoje bezpečných a účinných radioprotektiv tím, že se identifikují potenciální rizika související s biodistribucí již v raných fázích vývoje. Kombinace různých přístupů, včetně histologických analýz, může přinést komplexnější pohled na bezpečnostní profil zkoumaných látek.

Studie používaly poměrně širokou škálu koncentrací nanoceria, od velmi nízkých nanomolárních koncentrací (5 nM a 14,5 nM) až po mikromolární koncentrace (10  $\mu$ M a 15  $\mu$ M). Všechny studie prokázaly radioprotektivní účinek nanoceria. Tato skutečnost naznačuje, že nanocerium je slibným radioprotektivním materiálem, který může poskytovat ochranu před škodlivými účinky ionizujícího záření i při poměrně nízkých koncentracích.

Studie používaly nanočástice o různých velikostech. Studie Kadivar et al. (2019) se zabývala nanočásticemi o velikosti 10–30 nm, zatímco studie Xu et al. (2016), Madero-Visbal et al. (2012), Colon et al. (2010) a Colon et al. (2009) zkoumaly nanočástice o menších velikostech v rozmezí 3–5 nm.

V experimentech zařazených studií bylo použito několik různých jednorázových i frakcionovaných dávek záření. Jednorázové dávky se pohybovaly v rozmezí od 5 Gy do 25 Gy, přičemž nejčastěji byla použita dávka 15 Gy (Xu et al. (2016), Madero-Visbal et al. (2012), Colon et al. (2009)) a 20 Gy (Madero-Visbal et al. (2012), Colon et al. (2010)). V případě frakcionovaných dávek byly uvedeny hodnoty 24 Gy (Wei et al. (2022)) a 30 Gy (Madero-Visbal et al. (2012)). Jednorázové dávky byly využity pro vyvolání akutní radiační odpovědi umožňující studium časných účinků záření. Naproti tomu frakcionované dávky lépe simulují terapeutické ozáření, které je užíváno u pacientů podstupující radioterapii.

I přes cenné poznatky získané z experimentů na hlodavcích je nutné mít na paměti určitá omezení těchto zvířecích modelů. Existují anatomické, fyziologické a metabolické rozdíly mezi hlodavci a člověkem, které mohou ovlivňovat biodistribuci a účinky nanočástic v organismu. Proto je třeba výsledky těchto studií interpretovat obezřetně a ověřovat je



v následných klinických studiích na lidských subjektech před eventuálním zavedením nanoceria do klinické praxe. Pro umožnění přechodu do fáze klinického testování musí nanoradioprotektiva splňovat přísné požadavky na bezpečnost, stabilitu, reprodukcibilitu přípravy a účinnost. Z tohoto důvodu se současný výzkum zaměřuje také na vývoj optimalizovaných struktur a forem nanoceria se zvýšenou biologickou dostupností, specifickou distribucí v cílových tkáních a prodlouženou dobou cirkulace v organismu.

Celkově je zřejmé, že cesta k případnému klinickému využití bude vyžadovat rozsáhlý výzkum s cílem ověřit bezpečnost, optimalizovat dávkování a plně pochopit mechanismy účinku nanočástic oxidu ceričitého. Pro plné využití těchto slibných nových technologií je nutná další intenzivní mezioborová spolupráce odborníků z oblastí nanotechnologií, radiační onkologie, farmacie a medicíny.

## 9.1 Limity bakalářské práce

Všechny zahrnuté studie využívaly pouze laboratorních modelů, konkrétně myši a potkanů. Přestože tyto modely jsou vhodné pro sledování radioprotektivních účinků, přenositelnost získaných poznatků na lidskou populaci má svá úskalí. Dalším limitem je značná heterogenita ve zvolených koncentracích a velikostech nanočástic oxidu ceričitého mezi jednotlivými studii. Tato variabilita ztěžuje přímé srovnání výsledků mezi studii a může tak snížit konzistentnost prezentovaných výsledků.

Pouze jedna ze zahrnutých studií využila moderní zobrazovací techniky, jako je PET a SPECT, pro hodnocení biodistribuce a bezpečnosti nanoceria v organismu. Ostatní studie spoléhaly na histologické analýzy, které mají nižší rozlišovací schopnost a neumožňují sledovat biodistribuci v reálném čase *in vivo*. Omezené využití moderních zobrazovacích technik v drtivé většině studií představuje limit v získání komplexního vhledu do biodistribuce nanoceria v organismu.

V neposlední řadě je nutné vzít v úvahu, že celkový počet zahrnutých studií byl poměrně nízký (8), což je způsobeno tím, že se jedná o relativně novou oblast výzkumu. Malý počet dostupných studií může představovat omezení pro vyvozování obecnějších závěrů.

## 9.2 Doporučení

Přehled vytvořený v rámci bakalářské práce odhalil značnou variabilitu v koncentracích a velikostech používaných nanočástic mezi jednotlivými studii. Standardizace protokolů pro přípravu a charakterizaci nanočástic oxidu ceričitého by umožnila lepší porovnatelnost

a zobecnitelnost výsledků napříč studii. Studie se soustředily pouze na krátkodobé účinky nanoceria. Pro vyhodnocení dlouhodobých rizik spojených s jejich použitím jsou zapotřebí dlouhodobé studie zkoumající možné chronické toxické účinky. Tyto poznatky jsou klíčové pro posouzení celkové bezpečnosti nanoradioprotektiv na bázi oxidu ceričitého.

## 10 ZÁVĚR

Bakalářská práce si klade za cíl vytvořit přehled aktuálně dostupných vědeckých poznatků v relativně novém a rychle se rozvíjejícím multidisciplinárním oboru nanoradioprotekce. Důraz je kladen na zmapování současných možností radioprotekce s využitím nanočástic vykazujících radioprotektivní účinky. Pro naplnění stanovených cílů byla zvolena metoda scoping review, která umožňuje komplexní explorativní průzkum vybraného tématu.

V teoretické části byla pozornost věnována základním konceptům nezbytným pro uvedení čtenáře do dané problematiky. Byly zde presentovány klíčové informace týkající se ionizujícího záření, jeho fyzikálních a biologických účinků na živé organismy, radioprotekce, a v neposlední řadě také stručný úvod do nanomateriálů a jejich specifických vlastností. Závěrečná kapitola teoretické části byla pak věnována aktuálním poznatkům o radioprotektivních nanočásticích, mechanismech jejich účinku a aplikačním potenciálu.

Průzkumná část práce se zaměřila na detailnější rozbor výzkumu nanočástic oxidu ceričitého (CONPs), které se v současnosti řadí mezi nejintenzivněji studované radioprotektivní nanomateriály. Cílem bylo kriticky zhodnotit aktuální stav a trendy panující ve výzkumu těchto nanočástic se zaměřením na experimentální postupy, konceptuální směry a perspektivu dalšího vývoje. Zvláštní pozornost byla věnována popisu a interpretaci klíčových *in vivo* studií zkoumajících radioprotektivní vlastnosti nanočástic  $\text{CeO}_2$  v závislosti na jejich fyzikálně-chemických charakteristikách. Výsledky provedené rešerše a analýzy naznačují, že nanočástice  $\text{CeO}_2$  vykazují značný radioprotektivní potenciál, který je dán jejich jedinečnými antioxidačními, materiálovými a dalšími specifickými vlastnostmi v nanometrickém měřítku.

Získané výsledky jsou založeny na poměrně komplexní rešeršní činnosti zhruba stovky publikací v prestižních časopisech. Metodami popsány v práci bylo postupně vyselektováno osm článků, které mají nejužší vztah ke zkoumanému tématu. V diskuzi jsou pak přehledně shrnuta zjištěná pozitiva a negativa. Cíle práce byly splněny.

Práce tak splňuje všechny body zadání a její výsledky by mohly být dobrým „odrazovým můstkem“ pro proniknutí do této velmi úzce vymezené odborné oblasti.

## 11 POUŽITÉ ZDROJE

### 11.1 Knižní

1. BAATOUT, Sarah ed., 2023, Radiobiology Textbook. Institute of Nuclear Medical Applications, Belgian Nuclear Research Centre (SCK CEN), Mol, Belgium, 667 s. ISBN 978-3-031-18809-1
2. HAVRÁNKOVÁ, Renata, 2020. Klinická radiobiologie. Praha: Grada Publishing, a.s. 184 s. ISBN 978-80-271-1350-7
3. KUNA, Pavel, 1983. Chemická radioprotekce. Praha: Avicem, 148 s.
4. MORNSTEIN, Vojtěch, 2018. Lékařská fyzika a biofyzika. Brno: Masarykova univerzita, 339 s. ISBN 978-80-210-8984-6.
5. NAVRÁTIL, Leoš a ROSINA, Jozef, 2019. Medicínská biofyzika. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 432 s. ISBN 978-80-271-0209-9.
6. PODZIMEK, František, 2013. Radiologická fyzika: fyzika ionizujícího záření. České vysoké učení technické. 336 s. ISBN 9788001053195.
7. PODZIMEK, František, 2022. Radiologická fyzika: Ochrana před ionizujícím zářením 393 s. České vysoké učení technické, ISBN 978-80-01-06971-4.
8. ROSINA, Jozef, 2022. Základy lékařské biofyziky: pro studenty lékařských fakult. Praha: Grada Publishing, 320 s. ISBN 978-80-271-2574-6.

### 11.2 Internetové

1. ABEDIN, Saba a Oluwatoyin A. ADELEKE, 2024. State of the art in pediatric nanomedicines. *Drug Delivery and Translational Research* [online]. Springer, [cit. 2024-02-19], ISSN: 2190-3948. DOI: 10.1007/s13346-024-01532-x
2. ALI, A. et al., 2016. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. *Nanotechnology, science and applications* [online]. Auckland, N.Z.: Dove Medical Press, 9, 49–67 [cit. 2024-02-19]. ISSN: 1177-8903. DOI: 10.2147/NSA.S99986.
3. ALSHAMMARI, BH. et al., 2023. Organic and inorganic nanomaterials: fabrication, properties and applications. *RSC advances* [online]. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 13 (20), 13735-13785 [cit. 2024-02-10]. ISSN: 2046-2069. DOI: 10.1039/d3ra01421e.

4. ALTAMMAR K. A., 2023. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. *Frontiers in Microbiology* [online]. Frontiers, 11 (14), 1–20 [cit. 2024-02-19], ISSN: 1664-302X. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1155622
5. ANILKUMAR, P. et al., 2011. Fullerenes for applications in biology and medicine. *Current medicinal chemistry* [online]. Schiphol, The Netherlands: Bentham Science Publishers, 18 (14), 2045-2059 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 1875533X. DOI: 10.2174/092986711795656225.
6. BAI, X. et al., 2020. The Basic Properties of Gold Nanoparticles and their Applications in Tumor Diagnosis and Treatment. *International journal of molecular sciences* [online]. Basel, Switzerland: MDPI, 21 (7), 2480 [cit. 2024-02-17]. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms21072480.
7. BAYDA, S. et al., 2019. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules* [online]. Basel, Switzerland: MDPI, 25 (1), 112 [cit. 2024-01-30]. ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules25010112
8. BURDUSEL, AC. et al., 2018. Biomedical Applications of Silver Nanoparticles: An Up-to-Date Overview. *Nanomaterials* [online]. Basel, Switzerland: MDPI AG, 8 (9), 681 [cit. 2024-02-11]. ISSN: 2079-4991. DOI: 10.3390/nano8090681.
9. COLON, J. et al., 2009. Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine* [online]. Elsevier, 5(2), 225–231 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 1549-9642. DOI: 10.1016/j.nano.2008.10.003
10. COLON, J. et al., 2010. Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epithelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine* [online]. Elsevier, 6(5), 698–705 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 1549-9642. DOI: 10.1016/j.nano.2010.01.010
11. DAS, S. et al., 2018, Engineered nanoceria cytoprotection in vivo: mitigation of reactive oxygen species and double-stranded DNA breakage due to radiation exposure. *Nanoscale* [online]. Royal Society of Chemistry, 10(45), 21069–21075 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 2040-3372. DOI:10.1039/c8nr04640a
12. FVMI ČVUT. Fyzikální radioprotekce. In: *fbmi.sirdik.org* [online]. [cit. 2024-04-03]. Dostupné z: <https://fbmi.sirdik.org/10-kapitola/102.html>
13. FVMI ČVUT. Úvod. In: *fbmi.sirdik.org* [online]. [cit. 2024-04-03]. Dostupné z: <https://fbmi.sirdik.org/10-kapitola/101.html>
14. HE, K. et al., 2023. Nanomedicine for cancer targeted therapy with autophagy regulation. *Frontiers in immunology* [online]. Lausanne: Frontiers Research Foundation, 14, [cit. 2024-02-11]. ISSN: 1664-3224. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1238827.

15. Howard, D. et al., 2020. Chemical Mechanisms of Nanoparticle Radiosensitization and Radioprotection: A Review of Structure-Function Relationships Influencing Reactive Oxygen Species. *International journal of molecular sciences* [online]. 21(2), 579-593 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms21020579
16. IELO, I. et al., 2021. Synthesis, Chemical–Physical Characterization, and Biomedical Applications of Functional Gold Nanoparticles: A Review. *Molecules* [online]. Basel, Switzerland: MDPI, 26 (19), 5823 [cit. 2024-02-17]. ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules26195823.
17. JI, L. et al., 2023. Advances of Amifostine in Radiation Protection: Administration and Delivery. *Molecular pharmaceuticals* [online]. Washington, DC: American Chemical Society, 20 (11), 5383-5395 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 1543-8392. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00600
18. KADIVAR, F. et al., 2020. Protection effect of cerium oxide nanoparticles against radiation-induced acute lung injuries in rats. *Reports of practical oncology and radiotherapy : journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology* [online]. Elsevier, 25(2), 206–211 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 2083-4640. DOI: 10.1016/j.rpor.2019.12.023
19. KIM D. S. et al., 2024. Ultrasonographic Contrast and Therapeutic Effects of Hydrogen Peroxide-Responsive Nanoparticles in a Rat Model with Sciatic Neuritis. *International journal of nanomedicine* [online]. 19: 3031-3044 [cit. 2024-02-19]., ISSN: 1178-2013. DOI: 10.2147/IJN.S447691
20. KIM J. et al., 2014. 3D silk fibroin scaffold incorporating titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticle (NPs) for tissue engineering, *International Journal of Biological Macromolecules* [online]. Elsevier, (68), 158-168 [cit. 2024-02-19], ISSN: 0141-8130. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.04.045.
21. KING, M. et al., 2019. Use of Amifostine for Cytoprotection during Radiation Therapy: A Review. *Oncology* [online]. Basel, New York, Karger, 98 (2), 61-80 [cit. 2024-02-20] ISSN: 1423-0232. DOI: 10.1159/000502979.
22. LIU, L. et al., 2023. Radioprotective countermeasures for radiation injury (Review). *Molecular medicine reports* [online]. Athens, Greece: D. A. Spandidos, 27 (3), 66. [cit. 2024-04-03]. ISSN: 1791-3004. DOI:10.3892/mmr.2023.12953.
23. LIU, XY. et al., 2021. Gold nanoparticles: synthesis, physiochemical properties and therapeutic applications in cancer. *Drug discovery today* [online]. Kidlington, Oxford:

- Irvington, NJ: Elsevier Science Ltd., 26 (5), 1284-1292 [cit. 2024-02-17]. ISSN: 1878-5832. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.01.030.
24. MADERO-VISBAL, R. A. et al., 2012. Harnessing nanoparticles to improve toxicity after head and neck radiation. *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine* [online]. Elsevier 8(7), 1223–1231 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 1549-9642. DOI: 10.1016/j.nano.2011.12.011
  25. McDONAGH, P. R. et al., 2023. Molecular Imaging Investigations of Polymer-Coated Cerium Oxide Nanoparticles as a Radioprotective Therapeutic Candidate. *Pharmaceutics* [online]. Basel, Switzerland: MDPI, 15(8), 2144 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 1999-4923. DOI:10.3390/pharmaceutics15082144
  26. PETERS, M. et al., 2020. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIE Evidence Synthesis* [online]. 96 18(10), 2119-2126 [cit. 2024-02-20]. ISSN 2689-8381. DOI: 10.11124/JBIES-20–00167
  27. PRASAD, M. et al., 2018. Nanotherapeutics: An insight into healthcare and multi-dimensional applications in medical sector of the modern world. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [online]. Elsevier, (97), 1521-1537 [cit. 2024-02-19]., ISSN: 0753-3322. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.11.026.
  28. SINGH, KRB. et al., 2020. Cerium oxide nanoparticles: properties, biosynthesis and biomedical application. *RSC advances* [online]. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 10 (45), 27194–27214 [cit. 2024-02-19]. ISSN: 2046-2069. DOI: 10.1039/d0ra04736h.
  29. 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. 2024-03-30]. ISSN 1474-0338. DOI:10.1080/14740338.2019.1666104
  30. WANG, Y. et al., 2023. Application of iron oxide nanoparticles in the diagnosis and treatment of leukemia. *Frontiers in pharmacology* [online]. Lausanne: Frontiers Media, 14, 1177068 [cit. 2024-02-19]. ISSN: 1663-9812. DOI: 10.3389/fphar.2023.1177068.
  31. WEI, F. et al., 2022. A novel approach for the prevention of ionizing radiation-induced bone loss using a designer multifunctional cerium oxide nanozyme. *Bioactive materials* [online]. Elsevier, 21, 547–565 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 2452199X. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.09.011
  32. XU P. T. et al., 2016. Cerium Oxide Nanoparticles: A Potential Medical Countermeasure to Mitigate Radiation-Induced Lung Injury in CBA/J Mice. *Radiation research* [online]. BioOne Complete. 185(5), 516–526 [cit. 2024-02-20]. ISSN: 1938-5404. DOI:10.1667/RR14261.1

33. ZHANG, XF. et al., 2016. Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *International journal of molecular sciences* [online]. Basel, Switzerland: MDPI, 17 (9), 1534 [cit. 2024-02-11]. ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms17091534.