



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Působení radioprotektorů na buněčné úrovni

Effect of radioprotectors at the cellular level

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: Ing. Yulia Efremova

Vít Zlonický

Kladno 2017

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem:

Působení radioprotektorů na buněčné úrovni

vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně 19. května 2017

.....

Vít Zlonický

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych rád poděkoval své vedoucí práce za vstřícnost a rady k bakalářské práci. Dále pak rodině a přátelům za podporu i ve chvílích, kdy jsem si jí podle mého mínění nezasloužil.

ABSTRAKT:

Ozáření organismů ionizujícím zářením může vést k jejich poškození. Pro omezení těchto účinků se využívají různé metody. Jednou z vyvíjených metod, které mají omezit negativní dopady ionizujícího záření, jsou radioprotektivní chemické látky.

Práce popisuje základními druhy ionizujícího záření a jejich interakce. Dále se věnuje účinkům na buněčné úrovni. Pozornost se zaměřuje na radioprotektory a jejich účinky, to jest, které děje ovlivňují.

Praktická část se zabývá články popisujícími experimenty na lymfocytech. Brány jsou z databáze PubMed s vyhledávacím dotazem „radioprotector lymphocyte“. Vybrány byly pouze články zahrnující pokusy s radioprotektorem zahrnující jednu frakci záření.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Radioprotektor, lymfocyt, ionizující záření

ABSTRACT:

Irradiation of organisms by ionizing radiation can lead to their damage. Various methods are used to limit these effects. The use of radioprotective chemicals represents one of these methods being developed to reduce the negative effects of ionizing radiation.

The thesis describes the basic types of ionizing radiation and their interactions. It also deals with the effects on a cellular level. Attention is being focused on radioprotectors and their effects, that is, which actions they affect.

The practical part deals with articles describing experiments on lymphocytes. They are abstracted from the PubMed database using the search term "radioprotector lymphocyte". Only articles involving experiments with a radioprotector comprising one fraction of radiation were selected.

KEY WORDS:

Radioprotector, lymphocyte, ionizing radiation

Obsah

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Úvod | 3 |
| 2 | Teoretická část | 4 |
| 2.1 | Ionizující záření | 4 |
| 2.2 | Interakce ionizujícího záření | 5 |
| 2.2.1 | Nepřímo ionizující záření | 5 |
| 2.2.2 | Přímo ionizující záření | 8 |
| 2.3 | Účinky ionizujícího záření | 9 |
| 2.3.1 | Vliv na subcelulární úrovni | 9 |
| 2.3.2 | Ovlivnění buňky | 14 |
| 2.3.3 | Účinky ionizujícího záření na organismus | 16 |
| 2.4 | Ochrana před ionizujícím zářením | 18 |
| 2.5 | Radioprotektory | 20 |
| 2.5.1 | Účinky radioprotektorů | 20 |
| 2.5.1 | Chemické radioprotektory | 21 |
| 3 | Cíle práce | 23 |
| 4 | Metodika | 24 |
| 5 | Výsledky | 25 |
| 5.1 | Hodnocení radioprotektivního efektu Hesperidinu proti akutnímu radiačnímu poškození v plicní tkáni krys (Rezaeyan, a další, 2016) | 25 |
| 5.2 | Polyfenolycké glykokonjugáty z rostlin rodiny Rosaceae/Asteraceae chrání lidské lymfocyty proti radiačnímu poškození (Szejka, a další, 2016) | 25 |
| 5.3 | Radioprotektivní efekt metforminu proti cytotoxicitě a genotoxicitě způsobené ionizujícím zářením v kultivovaných buňkách lidských krevních lymfocytů (Cheki, a další, 2016) | 26 |
| 5.4 | Radioprotektivní efekt selenia a vitamínu E proti 6MV RTG záření v lidských lymfocytech skrze mikronukleový test (Rostami, a další, 2016)A | 26 |
| 5.5 | Mikronukleové hodnocení radioprotektivních účinků melatoninu a vitamínu C v lidských lymfocytech (Rostami, a další, 2016)B | 27 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5.6 | Účinky kombinace podofylotoxinu, podofylotoxinu b-D-glukosidu a hydrátu rutinu v minimalizaci chromozomálního poškození vyvolaného radiací, ROS a apoptózy v lymfocytech lidské krve (Dutta, a další, 2016) | 28 |
| 5.7 | Sezamol tlumí genotoxicitu v buňkách kostní dřeně u celotělově ozářených myši (Kumar, a další, 2015) | 28 |
| 5.8 | Ochrana před radiačně indukovaným poškozením DNA a membrán celkovými triterpeny izolovanými z Ganoderma lucidum (P.) P. Karst (Smina, a další, 2015) | 29 |
| 5.9 | Curcumin a trans-resveratrol vykazují radioprotektivní nebo radiosenzitizující účinky závislé na buněčném cyklu, jak bylo objasněno posouzením PCC a G2 (Sebastià, a další, 2014)..... | 29 |
| 5.10 | Dendro[C60]fulleren DF-1 poskytuje radioprotekci citlivým savčím buňkám (Theriot, a další, 2010) | 30 |
| 5.11 | Ochrana lidských periferních krevních lymfocytů proti buněčnému poškození způsobenému rentgenovým zářením pomocí aminothiazolového derivátu dendrodoinu (Kalpana, a další, 2010)..... | 30 |
| 5.12 | Vyšetření radioprotektivní efektivity hesperidinu proti buněčnému poškození indukovanému zářením gama v kultivovaných lidských lymfocytech periferní krve (Kalpana, a další, 2009) | 31 |
| 5.13 | Lycopene: antioxidant a radioprotektor vůči poškození buněk zářením gama v kultivovaných lymfocytech (Srinivasan, a další, 2009)..... | 32 |
| 6 | Diskuze | 33 |
| 7 | Závěr..... | 37 |
| | Seznam použité literatury | 38 |
| | Seznam symbolů a zkratk | 40 |
| | Seznam obrázků..... | 41 |
| | Seznam tabulek | 42 |
| | Seznam příloh | 43 |
| | Vlastní přílohy..... | 1 |

1 Úvod

V současné době se rozvíjí možnosti a využití techniky zobrazující vnitřní struktury lidského těla a jiné techniky využívající ionizující záření. Tím se také stupňuje potřeba se před účinky ionizujícího záření chránit.

Tato práce bude věnována radioprotektorům – látkám, které omezují negativní dopady vystavení ionizujícímu záření. Dále pak popíše principy účinků ionizujícího záření, pro lepší pochopení funkce radioprotektivních látek.

Praktická část se bude věnovat popsání proběhlých výzkumů potenciálních radioprotektorů za posledních deset let. Téma se omezí pouze na účinky na lymfocyty, které jsou radiosenzitivní, lze je poměrně snadno získat i od lidí a jsou tedy vhodným indikátorem radioprotektivní funkce látek.

Stručný obsah:

- Ionizující záření a jeho interakce
- Účinky ionizujícího záření
- Ochrana před ionizujícím zářením
- Radioprotektory
- Rešerše článků
- Porovnání výsledků

2 Teoretická část

2.1 Ionizující záření

Ionizující záření (IZ) lze definovat jako proud hmotných částic nebo fotonů elektromagnetického záření, které mají dostatečnou energii k ionizaci atomů prostředí nebo excitaci jejich jader. Vznik se popisuje jako průvodní jev jaderných procesů, s výjimkou rentgenového záření, které pochází z procesů odehrávajících se v elektronovém obalu atomů. Zmíněnými procesy se míní excitace jádra nebo elektronového obalu atomu, která jej učiní energeticky nestabilním. Energetickou stabilitu atom získává právě vyzářením fotonů elektromagnetického záření nebo částic (například elektronů u záření beta).

Hranicí pro to, aby se dalo záření považovat za ionizující, se udává energie 5 keV (Podzimek, 2013 str. 122) pro záření α , fotonové záření i elektronové záření β . Pro dosažení takovéto energie je u elektromagnetického záření potřeba frekvence rovnající se $3 \cdot 10^{15}$ Hz (Podzimek, 2013 str. 122) nebo vyšší, anebo vlnová délka rovnající se 100 nm (Podzimek, 2013 str. 122) nebo nižší.

Ionizující záření se ve zdravotnictví a jiných oborech využívá pro svou schopnost pronikat pevnými látkami. Díky tomuto jevu v případě terapie s využitím IZ často není nutné provádět rizikové invazivní zákroky.

Ionizující záření členíme do různých kategorií podle fyzikální podstaty, způsobu ionizace a hmotnosti částic. Podle fyzikální podstaty jej rozdělujeme na:

- elektromagnetické – lze na něj pohlížet jako na proud částic – fotonů – i jako na vlnění; řadí se sem záření gama a rentgenové záření,
- korpuskulární – jde konkretizovat jakožto proud částic, u kterých je klidová hmotnost větší než nula; patří sem například částice alfa, neutrony, protony, elektrony, pozitrony, mezony, deuterony, tritony a heliony.

Dále podle způsobu ionizace ionizující záření dělíme na:

- přímo ionizující záření – tvoří jej nabitě částice (protony, elektrony, alfa částice, deuterony, pozitrony, tritony, heliony), které působí ionizaci přímým působením Coulombovskými silami mezi elektronovým obalem atomu a tímto proudem částic, toto probíhá v jednom kroku,
- nepřímo ionizující záření – skládá se z nenabitých částic (neutrony, fotony), které přímo nevyvolávají ionizaci. Ionizace prostředí je dosažena až v důsledku druhého kroku. V prvním kroku nepřímo ionizující záření vzájemným působením s hmotou vytvoří sekundárně nabitě částice (nabitá jádra, protony, elektrony apod.). V následujícím kroku pak tato druhotně nabitá částice ionizuje látku, stejně jako přímo ionizující záření, pomocí přímého působení Coulombovských sil mezi elektronovým obalem atomu a těmito sekundárně nabitými částicemi.

Kritérium (klidové) hmotnosti částic využíváme jen u přímo ionizujících částic a členíme je na:

- lehké nabité částice – mezi které patří pozitrony a elektrony,
- těžké nabité částice – kam zařazujeme například deuterony, protony, částice alfa, heliony a tritony (Podzimek, 2013 stránky 122-126)

2.2 Interakce ionizujícího záření

K pochopení účinků ionizujícího záření je třeba znát, jak interaguje s prostředím, kterým prochází. Makroskopickým projevem je přeměna energie záření na tepelnou energii. Většina energie záření se postupným předáváním energií mění na kinetickou energii částic ozářené látky, což vede k zvýšení teploty. Způsob interakce závisí v zásadě na třech okolnostech: energii záření, druhu ionizujícího záření a fyzikálních vlastnostech látky. Při interakcích ztrácí ionizující záření část nebo všechnu svou energii. Základní rozdělení způsobu interakcí ionizujícího záření s hmotou závisí na druhu záření – jestli je přímo nebo nepřímo ionizující.

K lepšímu pochopení následujícího textu ještě chybí popsat co je ionizace a excitace. Při ionizaci dochází k předání energie orbitálnímu elektronu v takové výši, že dojde k jeho odtržení od atomu a vytvoří se iontový pár. K excitaci dochází, není-li dodaná energie dostatečná k odtržení elektronu a ten pak přejde jen na vyšší energetickou hladinu.

2.2.1 Nepřímo ionizující záření

Typickým rysem pro interakce nepřímo ionizujícího záření je jejich diskrétní povaha. K jednotlivým interakcím u nenabitých částic dochází jen s určitou pravděpodobností, která je závislá na energii dané částice, jejím druhu a složení látky, s kterou interaguje. Při jedné interakci může nepřímo ionizující částice přijít o poměrně velkou část své energie, případně při tomto procesu může dojít k předání veškeré energie. V případě fotonů pak částice, která předala celou svou energii okolnímu prostředí, zaniká.

K elektromagnetickému záření se zařazuje záření gama a RTG, svou podstatou je obojí fotonové záření, jediný rozdíl je ve způsobu vzniku. Záření gama vzniká při jaderných procesech a rentgenové záření při procesech vně jádra.

Interakce elektromagnetického záření můžeme rozdělit do skupin podle místa, kde se odehrává. Důležitým faktorem ovlivňujícím, jakým způsobem bude foton interagovat je jeho energie a protonové číslo absorbátoru. Mezi nejvýznamnější interakce patří fotoelektrický jev, Comptonův rozptyl a tvorba elektron-pozitronových párů. (Podzimek, 2013 str. 194)

První skupinou jsou interakce s orbitálním elektronem:

Fotoelektrický jev – fotoefekt – Jde o střetnutí fotonu s elektronem elektronového obalu atomu na vnitřním orbitalu. Při tomto střetnutí předá foton elektronu veškerou svou energii. Zasažený elektron se uvolňuje s energií rovnou rozdílu energie fotonu a vazebné energie

elektronu. Pravděpodobnost této interakce závisí na protonovém čísle absorbentu, s tím že roste přibližně s 4. až 5. mocninou Z , a na energii fotonů, při které klesá s třetí mocninou energie. (Sabol, a další, 2011 str. 44)

Po uvolnění elektronu zůstává volné místo, které je okamžitě zaplněno elektronem z vyšší elektronové slupky za současného vyzáření fotonu charakteristického záření. Energie tohoto záření se rovná rozdílu vazebných energií na jednotlivých elektronových sférách.

Comptonův rozptyl – Tato interakce probíhá mezi fotonem a volným elektronem, nebo elektronem na vnější (tzv. "valenční") vrstvě. Foton pružným rozptylem předává část své energie elektronu. Výsledkem tedy je odražený elektron a rozptýlený foton, přičemž jejich energie závisí na úhlu rozptylu (nejvíce energie dostane elektron při rozptylovém úhlu fotonu 180°), přičemž elektron může vylétnout pouze do předního poloprostoru, zatímco foton do jakéhokoli směru. Ztrátou energie se fotonu prodlouží vlnová délka. Největší pravděpodobnost vzniku Comptonova rozptylu je při energii fotonového záření od 0,5 MeV do 5 MeV (Podzimek, 2013 str. 197). Na protonovém čísle prostředí podstatně nezávisí.

Rayleighův rozptyl – Dochází ke koherentnímu rozptylu na elektronovém obalu. Při této interakci nastává pouze změna směru fotonového záření.

Dalším možným místem interakce je coulombovské pole jádra:

Tvorba elektron-pozitronových párů – Má-li foton dostatečnou energii, větší než 1,02 MeV (Sabol, a další, 2011 str. 46), může dojít k přeměně fotonu na pár elektron-pozitron. Část energie se spotřebuje na vytvoření elektronu a jeho antičástice – pozitronu, tato energie se rovná dvakrát klidová energie elektronu (tj. 511 KeV, s tím že pozitron ji má stejnou) (Podzimek, 2013 str. 196), zbytek energie se rozdělí na kinetické energie vzniklých částic. Rozdělení kinetické energie mezi pozitron a elektron není rovnoměrné. Při energii fotonu větší než 2,04 MeV (Sabol, a další, 2011 str. 46) může k této interakci dojít i v poli atomárního elektronu, pak hovoříme o vzniku tzv. tripletu (dvou elektronů s jednoho pozitronu).

Vyzářený elektron postupně ztrácí svou kinetickou energii až do záchytu. Pozitron, poté co ztratí téměř veškerou svou energii, se spojí s elektronem (jiného atomu). Při spojení elektronu a pozitronu nastává anihilace, při které se vyzářují dva vzájemně opačně orientované paprsky gama o energii 511 keV (Podzimek, 2013 str. 198). Střední doba, než dojde k anihilaci, bývá kolem 10^{-7} s. (Podzimek, 2013 str. 198)

Delbrückův rozptyl - "můžeme se na něj dívat jako na virtuální produkci páru a následnou anihilaci" (Wagner str. 8)

Do skupiny interakcí fotonu s jádrem atomu se pak zařazují tyto: Thomsonův rozptyl, Mössbauerův efekt, jaderný rezonanční rozptyl, jaderný fotoefekt. Z nich má větší význam pouze jaderný fotoefekt.

K jadernému fotoefektu dochází pouze v případě, že má fotonové záření vyšší energii, než je vazebná energie nukleonů v jádře, nejméně tedy $\approx 2,5$ MeV (Podzimek, 2013 str. 199). Fotojadernou reakcí je z jádra vyražen proton či neutron, více částic se vyrazí až při velmi vysokých energiích. Jako nejjednodušší případ této interakce je vyražení neutronu z jádra deuteria. Pro vyražení částice z těžšího jádra je většinou potřeba podstatně vyšší energie než cca 8-10 MeV (Podzimek, 2013 str. 199).

Neutronové záření, řadí se taktéž do nepřímo ionizujícího záření, interaguje především s jádry atomů. Díky tomu, že neutron nemá elektrický náboj, nemusí překonávat coulombovskou bariéru, která by mu v interakcích s jádrem atomu bránila. Interakce neutronů s elektronovým obalem atomu jsou zanedbatelné. Na druhou stranu reakce neutronů s jádry jsou z celého spektra ionizujícího záření asi nejčastější a nejrozmanitější.

Nejvýznamnějších interakcí neutronů je v zásadě pět:

- Pružný rozptyl - (n,n) - Tato interakce se vyznačuje zachováním kinetické energie. Dochází při ní k vniknutí neutronu do jádra, kde se vlivem jaderných sil odkloní ze svého směru. Pružným rozptylem se část energie neutronu předá nehybnému atomovému jádru, které se z místa reakce odrazí. Dochází tedy k zahřívání látky. Tento děj je nejvýznamnější u lehkých prvků (jako je vodík), kde letící neutron předá největší část své energie.
- Nepružný rozptyl - (n,n') - Letící neutron předá část své kinetické energie atomovému jádru, případně může být dočasně zachycen. Následkem předání energie je excitace jádra do vyššího energetického stavu s následným vyzářením částice gama. K nepružnému rozptylu dochází hlavně na jádrech těžkých prvků.
- Radiační záchyt neutronu - (n,γ) - Jinak také absorpce neutronů jádry atomů, nejčastěji probíhá u nízkoenergetických neutronů. Atom, který pohltí neutron, se stává izotopem původní látky. Tohoto jevu se využívá při výrobě radionuklidů.
- Emise nabitých částic - (n,p) - Jde o jadernou reakci, při které se vyzáří nabitá částice.
- Štěpení jader - (n,f) - Ke štěpení dochází u jader těžkých prvků, tvoří se při něm štěpné produkty a vyzáří se jeden nebo více neutronů.

2.2.2 Přímo ionizující záření

Přímo ionizující záření předává svou energii bezprostředně a svou energii ztrácí víceméně kontinuálně. V důsledku to znamená, že jde charakterizovat jeho dosah v látce v závislosti na druhu záření a absorbentu. Hlavními parametry interakcí nabitých částic jsou brzdná schopnost a lineární přenos energie.

Tabulka 1 Typy interakcí nabitých částic (Podzimek, 2013 str. 189)

| Druh ionizujícího záření | Interakce s | typ interakce | | |
|--------------------------|--------------------|---|---|---------------------|
| | | koherentní rozptyl – celková kinetická energie se zachovává | nekoherentní rozptyl – celková kinetická energie se nezachovává | absorpce |
| Těžké nabitě částice | jádro | Rutherfordův rozptyl | brzdné ztráty | jaderná přeměna |
| | orbitální elektron | zanedbatelné | ionizace a excitace | - |
| Lehké nabitě částice | jádro | Rutherfordův rozptyl | brzdné záření | elektronový záchyt |
| | orbitální elektron | - | ionizace a excitace, charakteristické záření | anihilace pozitronu |

Způsob interakcí přímo ionizujícího záření s látkou je závislý na hmotnosti částic záření, respektive i na jejich náboji. Rozdělení interakcí je vidět v Tabulce 1.

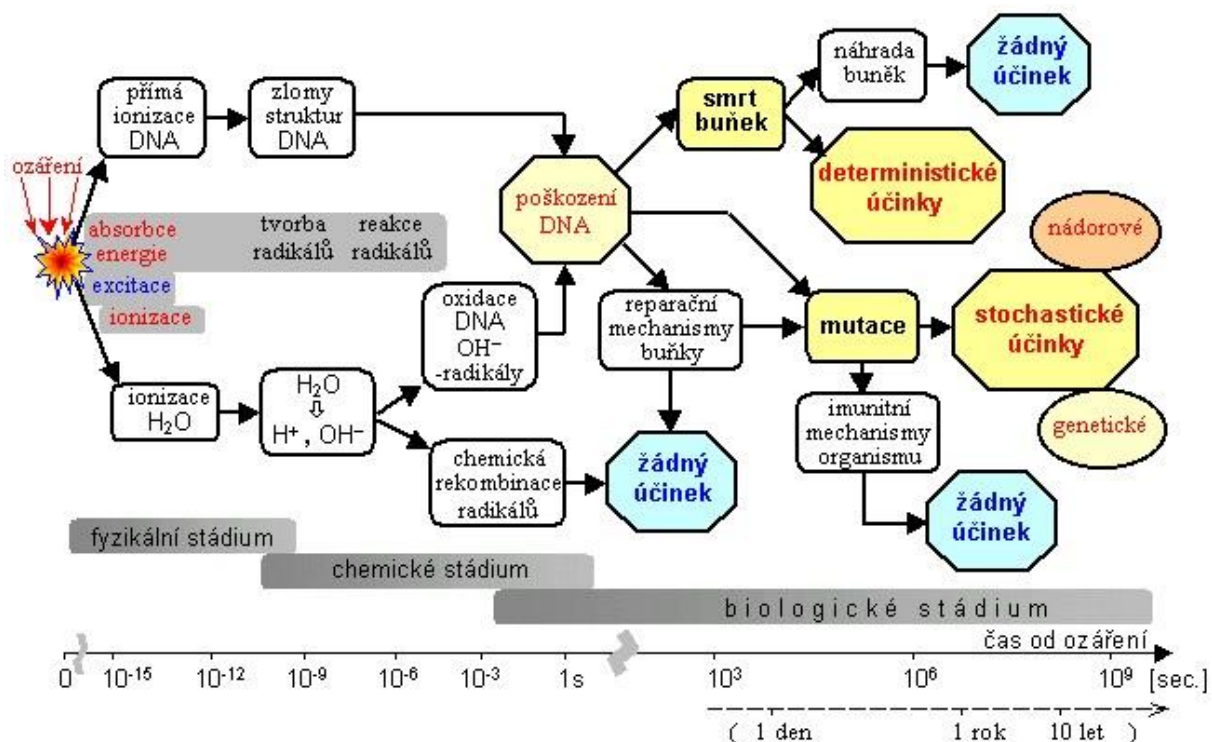
Ionizace a excitace, souhrnně nazývané jako srážkové ztráty, jsou nekoherentním rozptylem na orbitálních elektronech, při kterém se předá pouze část energie. Interakce tohoto typu převládají u kinetických energií znatelně nižších, než je klidová energie částic záření („elektrony 0,5 MeV, protony 938 MeV, alfa částice 3,8 GeV“ (Podzimek, 2013 str. 188)).

Brzdné záření vzniká interakcí s kladně nabitým atomovým jádrem, úbytek energie tímto způsobem se nazývá radiační ztráta. V blízkosti jádra se nabitá částice záření urychlí a vyzáří elektromagnetické záření, k tomuto vyzáření dochází při každé změně vektoru rychlosti. Velikost vyzářené energie se zvyšuje s druhou mocninou atomového čísla látky, s kterou záření interaguje, a má nepřímou úměru k druhé mocnině hmotnosti částice záření (Podzimek, 2013 str. 188). Nejvíce energie tedy vyzáří lehké částice v látce s vysokým Z.

Rutherfordův rozptyl je přímou srážkou s jádrem, kdy dochází k odrazu zasaženého jádra. U nižších energií hrají hlavní roli coulombovské síly, v oblasti vyšších energií síly jaderné. Je rozdíl mezi interakcemi těžkých a lehkých nabitých částic a záleží i na jejich náboji. U těžkých nabitých částic se většinou nemusí zahrnovat ztráty brzdým zářením, u lehkých nabitých částic tyto ztráty jsou relevantní i u nízkých energií a mohou dosahovat značných úrovní.

2.3 Účinky ionizujícího záření

Na účinky ionizujícího záření lze pohlížet na čtyřech úrovních – jakožto na interakci částic, která je popsána výše, dále na chemické úrovni, ovlivnění buněk a poté účinek na organismus jakožto celek. O těchto třech bude pojednávat tato kapitola.



Obrázek 1 Schéma probíhajících procesů po ozáření. (Ullmann)

2.3.1 Vliv na subcelulární úrovni

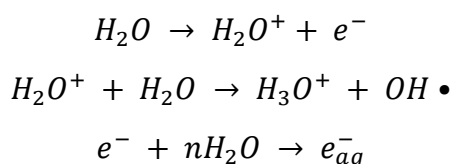
Pro popsání vlivu ionizujícího záření na molekulárně chemické úrovni jsou patrně nejdůležitější čtyři teorie – zásahová teorie přímého účinku, radikálová teorie (jinak také teorie nepřímého účinku), teorie duálové radiační akce a molekulárně biologická teorie. Tyto teorie si navzájem neodporují, ale naopak se v některých ohledech doplňují.

Radikálem, který dále budu zmiňovat, obecně chápeme nenabytou molekulu, která má lichý počet elektronů. Vzhledem k tomu, že elektrony upřednostňují vzájemné párování, nespárovaný elektron (ve vzorcích označovaný tečkou) dělá takovéto částice vysoce reaktivními. Radikál se difuzí může od svého místa vzniku mírně vzdálit a reagovat tak s

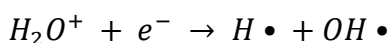
organickými molekulami, které poškodí. Doba „života“ volného radikálu je zhruba 10^{-5} s. (Freitinger Skalická, a další)

Teorie přímého účinku popisuje, jakožto hlavní účinek ionizujícího záření, přímé zasažení důležitých částí buňky (hlavně jejího jádra) kvantem záření. Energie záření je lokálně absorbována, čímž dochází k ionizaci a poté k chemické transformaci zasažené struktury. Vzhledem k nízké pravděpodobnosti přímého zasažení daných struktur není tento účinek hlavním mechanismem účinku ionizujícího záření, což potvrzuje podstatně vyšší pozorovaná citlivost živých tkání k ionizujícímu záření. Dopad přímého účinku se nejzřetelněji vyskytuje při vystavení hustě ionizujícímu záření (například záření alfa).

Oproti tomu teorie nepřímého účinku považuje za nejdůležitější vliv ionizujícího záření na molekuly vody, kterých je v organických materiálech poměrově nejvíce (například hmotnostní procenta u šedé kůry mozkové činní 84 %, u ledvin 83 %, u plic 79 %, u svalů 76 % a ani skelet, se svými 22 %, není výjimkou (Navrátil, a další, 2005 str. 43)). Působením ionizujícího záření se molekuly vody rozpadají na $H\bullet$ a $OH\bullet$ radikály, tyto pak někdy vytvoří oxidační činitele (HO_2 , H_2O_2), které mohou zasahovat do metabolických dějů. Následující vzorce popisují radiolýzu vody indukovanou ionizujícím zářením:



Radikál $OH\bullet$ vzniká v druhé reakci a je oxidační. Třetí reakcí vzniká hydratovaný elektron e_{ag}^- , který má redukční vlastnosti. Vzniká na základě toho, že molekula vody je polární, a proto se k elektronu natáčí svým kladným nábojem (a záporným koncem ven), shlukuje se kolem něj a vytváří tak obal, který mu prodlužuje dobu, po kterou zůstává stabilní na přibližně 10^{-3} s. (Freitinger Skalická, a další) Hlavním oxidačním produktem radiolýzy vody je hydroxylový radikál, který ale vzniká i dalšími reakcemi, například:



Touto reakcí vzniká i $H\bullet$ radikál, který má speciální význam v tom směru, že může působit jak redukčně, tak oxidačně. V kombinaci s kyslíkem tvoří silně oxidační molekulu HO_2 (hydroperoxidový radikál). (Podzimek, 2013 str. 278)

Funkčnost této teorie podporuje existence takzvaného kyslíkového efektu. Při ozáření buněk s vyšší hladinou kyslíku dochází k většímu poškození. To je dáno reagováním kyslíku s místy napadenými radikály a tím zabránění reparace těchto molekul. Míra biologického ovlivnění ionizujícím zářením se při nepřítomnosti kyslíku sníží dvakrát až třikrát. (Freitinger Skalická, a další)

Třetí teorie, teorie duálové radiační akce, se snaží o propojení experimentálně pozorovaných biologických účinků, například chromozomálních aberací, s fyzikálními

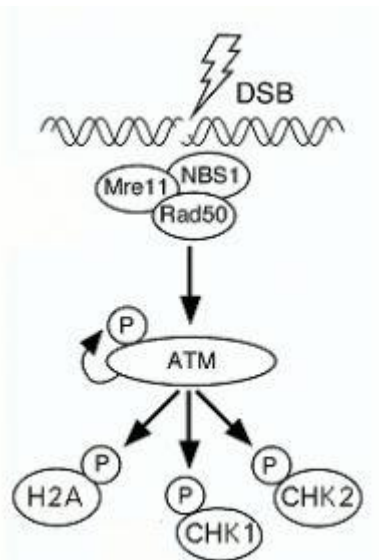
představami mikrodozimetrie. K poškození buňky podle ní dochází v případě, že lokální hustota energie v daném čase dosáhne určité kritické hodnoty. Primární biologická léze vzniká kombinací dvou sublézí, které se tvoří ionizujícím zářením s přímou úměrou ke sdělené energii. Předpokládá se, že částice řídce ionizujícího záření (záření gama a beta) vytváří při průchodu elementárním objemem pouze jedinou sublézi, a to zejména u vyšších dávek. Primární léze tedy vzniká až po průletu dvou částic ionizujícího záření. Kolik se vytvoří primárních lézí, závisí na druhé mocnině absorbované dávky. Hustě ionizující záření (například alfa záření a neutronové záření) vytváří při průchodu elementárním objemem po dvou sublézích na částici. Množství primárních lézí je víceméně přímo úměrné dávce. (Podzimek, 2013 str. 279)

Molekulárně biologická teorie se zabývá poškozením vláken DNA. Poškození DNA je důležité pro její řídicí funkci, určující tak další osud buňky, a její nenahraditelností, tím že je v buňce jen ve dvou kopiích. Poškození vzniká v důsledku kombinace dvou primárních dějů, to jest přímé předání energie ionizujícího záření vláknu DNA a/nebo nepřímo přes radikály či oxidační činitele, čímž dojde k narušení fosfodiesterové vazby. K vytvoření zlomu, a tím ke ztrátě informace nesené genetickým kódem, je nutné, aby tato přerušeni nebyla od sebe vzdálená více jak dva páry bází, v opačném případě jsou schopné vodíkové můstky mezi jednotlivými vlákny udržet strukturu bez zlomu. Konečné poškození je pak založené na působení reparačních procesů a počtu vytvořených zlomů.

Další poškození DNA vznikají v zásadě stejnými procesy a řadí se sem například cross-linky uvnitř DNA nebo DNA – protein, apurinová a apyrimidinová místa (vzniklá po přerušeni glykosidové vazby), poškození bází, lokální denaturace, tvorba glykolu nebo hydrátu či otevření kruhové struktury DNA.

Poškození DNA je zaznamenáno senzoryckými proteiny, které aktivně hlídají, zda se na DNA nenacházejí zlomy nebo modifikace bází. Proteiny se na narušená vlákna naváží a mobilizují specializované proteiny se specifitějšími úlohami.

Na dvojný zlom řetězce DNA se naváží RAD50, MRE11 a NBS1, tvořící takzvaný MRN komplex. NBS1 na sebe pak naváže ATM (Obrázek 2), protein zahajující fosforylaci H2AX histonu (určité formy histonu H2A, což je složka jádra nukleozomu, kolem které se obtáčí vlákno DNA). Tento fosforylovaný histon se nazývá γ H2AX. Díky tomu, že na něj reagují některé protilátky, jde zobrazit, a tak analyzovat poškození DNA, například při zkoumání funkčnosti radioprotektoru. Po aktivaci ATM následuje mnoho dalších kroků, stránky fbmi.sirdik.org poukazují, že po rozpoznání poškození DNA následuje až 700 fosforylací.



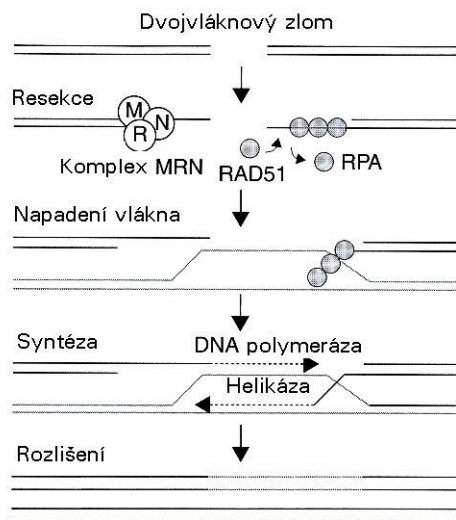
Obrázek 2 „Rozpoznání dvojného zlomu komplexem MRN a následná aktivace ATM, která vzápětí vede k fosforylaci různých proteinů, například histonu 2A, CHK1 a CHK2“
(Freitinger Skalická, a další)

Jednou z významnějších je fosforylace proteinu p53. Hraje důležitou roli pro některé ústřední signální cesty. Mimo jiné zahajuje proces, který zastaví buněčný cyklus v G1 fázi (buněčný cyklus je popsán v kapitole 2.3.2), kde ještě není syntetizována nová DNA. Za přínos tohoto systému považujeme prodloužení doby, po kterou mohou probíhat reparační procesy. Tím se dosáhne jejich větší účinnosti ještě, než se začne DNA replikovat. Z podobného důvodu se vlivem ATM fosforylují proteiny CHK1 a CHK2. Tyto proteiny zpožďují nástup mitózy tím, že zpomalí S fázi a zastavují buněčný cyklus v G2 fázi. Tento proces zahrnující rozpoznání a signalizaci buněčného cyklu se nazývá “checkpoint control” a bylo zjištěno, že u onkologických pacientů bývá narušen.

Hlavními cestami reparace dvojného zlomu DNA jsou homologní rekombinace a nehomologní připojení konců. Homologní rekombinace oproti nehomolognímu připojení konců potřebuje nepoškozený sesterský autozom k poškozené části a vzhledem ke složitosti procesu i více času, ale výsledkem je opravená funkční DNA.

Vzhledem k tomu, že dvojný zlomy zpravidla nebývají “čisté” přetnutí dvou vláken DNA, je potřeba je nejdříve k reparaci připravit, o to se postará výše uvedený MRN komplex. Ten nejdříve uvolní konce částečně natráví a poté formuje spojení připomínající řetězce, které následně obalí speciální proteiny (Obrázek 3). Vytvořené seskupení DNA-protein rozpojí homologní úsek DNA a vyhledá příslušnou část pro zjištění informace, kterou pozbyl při natrávení a zlomech. K tomuto kroku nestačí jen MRN komplex, ale využívá se mnoho dalších proteinů. Mimo jiné je potřeba helikáza, která rozvíjí dvojitý řetězec chromatidy, DNA polymerázy, jež pak nakopírují potřebný úsek homologní DNA, a další proteiny, potřebné k návratu do původního stavu. Vzhledem k potřebě dostupného sesterského chromatidu se

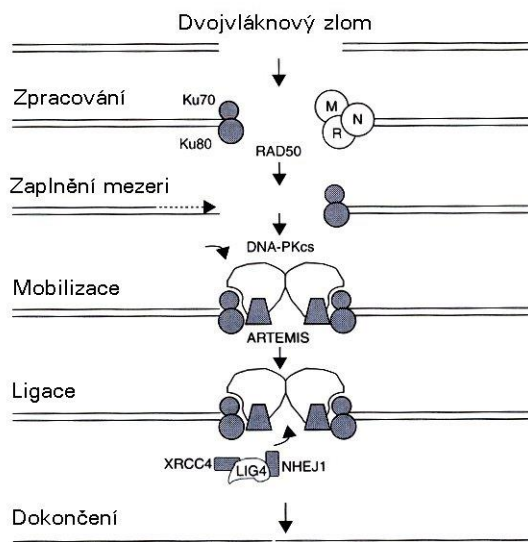
tento reparační proces může provádět pouze v S a G2 fázi. Teoreticky by šel za stejným účelem v G1 fázi využít homologní chromatid, ale vypadá to, že se tak běžně neděje. Toto je důvod, proč je buňka v S a G2 fázi více radiorezistentní.



Obrázek 3 „Oprava dvojných zlomů homologní rekombinací (RPA: replikační protein A)“ (Freitinger Skalická, a další)

Alternativním způsobem je nehomologní připojování konců, které je jednodušší a nepotřebuje homologní DNA, ale jde pouze o spojení oddělených konců s pravděpodobnou ztrátou původní informace. Na uvolněné konce se navazují proteiny Ku70 a Ku80, tyto ochrání řetězce před dalším natrávením a aktivují DNA-dependentní kinázu. Kináza, jakožto relativně velká molekula, překlene vzniklou mezeru a aktivuje další proteiny, které se snaží volné konce spojit. Při propojování mnohdy dochází k vložení nebo vypuštění jednoho či více párů bází. Vzhledem ke své jednoduchosti a rychlosti je patrně v savčích buňkách tento proces využívaný častěji než homologní rekombinace.

Oprava jednoduchých zlomů a poškození bází je jednodušší, díky nepoškozenému kódu na protějším řetězci. Do rozpoznání jednoduchého zlomu se zapojuje poly-ADP-ribózová polymeráza. Po rozpoznání narušení modifikuje histony daného místa a tím se aktivují další enzymy, které narušené konce očistí. Při poškození báze se pozměněná báze “vystřihne” glykosylázou. Apyrimidinová a apurinová místa, vzniklá tímto vystřihnutím nebo přímým vyražením, rozpoznává AP endonukleáza, která následně otvírá poškozený řetězec pro další úpravy. Následně, jak u opravy jednoduchého zlomu, tak při chybějící bázi, se do opravy zapojují polymerázy a další proteiny, jež do vzniklých mezer vkládají nové nukleotidy, čímž uzavřou poškozené místo, bez ztráty genetické informace.

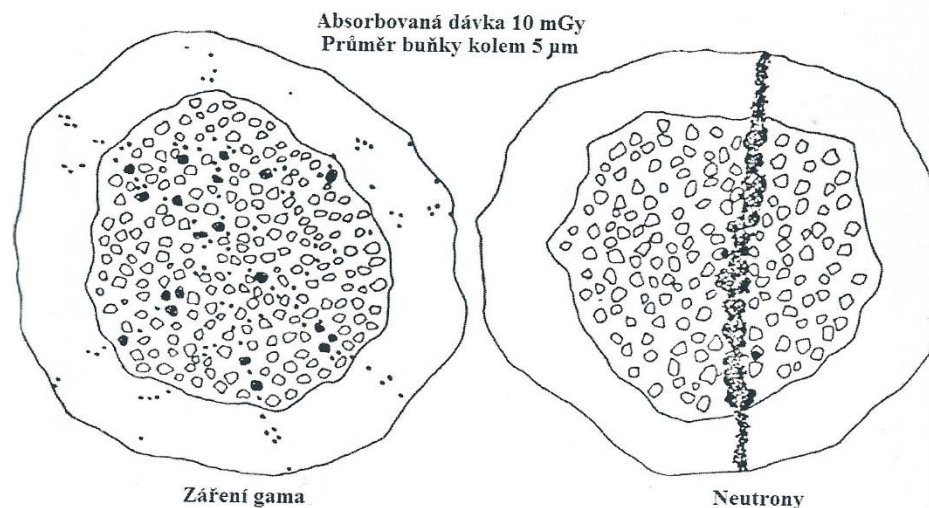


Obrázek 4 „Oprava dvojných zlomů nehomologním spojením konců“ (Freitinger Skalická, a další)

2.3.2 Ovlivnění buňky

Ovlivnění buněk probíhá hlavně přes narušení DNA, jak je patrné z předchozí části. Ale výsledný efekt závisí na mnoha faktorech, zde nastíním některé z nich:

- Typ buňky – Zde mimo jiné hraje roli velikost genomu a funkčnost reparačních systémů.
- Buněčná fáze – Buněčný cyklus má čtyři fáze, které jdou po sobě v cyklu G1 (– G0) – S – G2 – M. Ve fázi G1 se vytváří prekurzory DNA, proteiny a RNA, a rozhoduje se, zda se buňka diferencuje, pokračuje v buněčném cyklu, zaniká nebo jde do klidové fáze G0. Fáze G1 trvá až desítky hodin a při jejím konci je jeden ze dvou úseků s nejvyšší radiosenzitivitou. S fáze trvá 5 až 10 hodin, dochází k duplikaci DNA a buňka je relativně radiorezistentní. Během fáze G2 postupně radiosenzitivita stoupá a její trvání je přibližně 1–3 hodiny. Vlastní mitóza buňky (M fáze) se dělí do čtyř subfází a trvá asi 0,5 až 1 hodiny. V tomto stadiu je druhé maximum radiosenzitivity buňky. (Navrátil, a další, 2005 str. 372)
- Prostředí ve kterém se buňka nachází – to například ovlivní její okysličení či rychlost množení buněk
- Antioxidační kapacita – možnost buňky vychytávat volné radikály, a tak zabránit nepřímému poškození
- Dávka záření – Dávky nepřesahující 0,5 Gy zpravidla nevyvolávají časně účinky. Zato dávky nad 10 Gy způsobují úplné zničení buněk. Dávky mezi nimi způsobují různě velká poškození. (Sabol, a další, 2011 str. 120)
- Rozložení dávky v čase - Při delším rozložení dávky v čase je, díky reparačním procesům, menší pravděpodobnost úmrtí buňky v důsledku ozáření.
- Typ záření – Typ záření (a jeho energie) má vliv na hustotu ionizace, předání energie podél dráhy částic. Těžké nabitě částice (např. alfa) mají větší dopad než řídké ionizující částice (např. gama). (Obrázek 5)



Obrázek 5 Ilustrace rozložení iontů při stejné absorbované dávce 10 mGy. (Sabol, a další, 2011 str. 125)

Po ozáření (a poškození DNA) nastává jedna ze čtyř možností – úspěšná reparace, změna cytogenetické informace, mitotická smrt buňky nebo buněčná deplece.

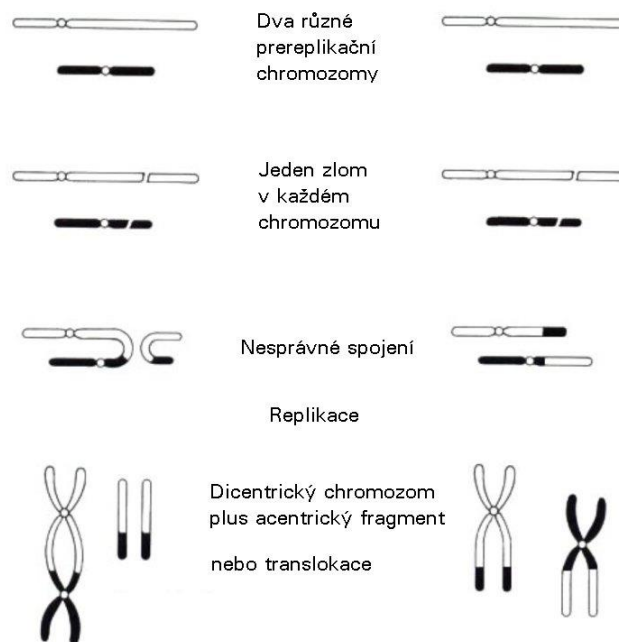
K buněčné smrti dochází dvěma cestami, apoptózou nebo nekrózou (přímou buněčnou deplecí). K přímému úmrtí buňky dochází až při relativně velkých dávkách záření, při nichž dochází k denaturaci buněčných komponent. Při tomto způsobu deplece se buněčný obsah vylíje do okolí a je vyvolávána zánětlivá reakce.

Apoptóza vzniká různými cestami, jednou z nich je aktivace pro-apoptotického proteinu BAX výše zmíněným proteinem p53. BAX je obvykle inhibován anti-apoptotickým proteinem BCL-2. Jestli převládne reparační nebo apoptotická cesta patrně rozhoduje míra poškození a typ poškozené buňky. Apoptóza zahrnuje řadu procesů měnících morfologii buňky. Na buněčné membráně se vytváří puchýřky (takzvaný „blebbing“), chromatidy se koncentrují a DNA se natráví na malé fragmenty přibližně stejné velikosti. Buňka se postupně „svraskne“ a rozdělí na malé části takzvaná „apoptotická tělíška“, které jsou ohraničené buněčnou membránou a vznikají z výše zmíněných puchýřků. Apoptotická tělíška jsou následně fagocytována. K apoptóze dochází, protože poškození DNA je tak velké, že jeho oprava by byla nejistá. Tím že se buňka usmrtí, je zajištěno, že nedojde k její malfunkci.

Mírnějším dopadem ionizujícího záření je mitotická smrt buňky, při níž buňka rovnou neumírá, ale vlivem poškození DNA není schopná reprodukce. Takto poškozené buňce se zastaví buněčný cyklus, nebo probíhající mitóza v nějaké chvíli selže. Tato buňka může dále plnit svou úlohu, ale neobnovuje tkáň. Z toho vyplývá, že větší projev bude ve tkáních s rychlou obnovou, jako je střevní výstelka a krvetvorné orgány.

Vzhledem k nedokonalosti reparačních procesů občas dochází ke změně cytogenetické informace. Tato změna nemusí vést k zastavení buněčné reprodukce a podle druhu buňky pak můžeme takovéto mutace dělit na somatické, které ovlivňují již nositele, a gametické, ty vznikají ovlivněním reprodukčních žláz a mají vliv až u dalších generací. Podle rozsahu se mutace dělí na bodové, genové a chromozomové. Příklady těchto poruch jsou:

1. Malé chyby v sekvenci DNA, které vznikají nejčastěji vypuštěním nebo vložením nepůvodního úseku při nehomologní reparaci. (Obrázek 6)
2. Chybné spojení konců, které k sobě původně nepatřili
 - a. Spojení různých dvojných zlomů na jednom chromozomu vede k inverzím (otočením “vystřižené” části) nebo k větší míře delecí.
 - b. Výměna částí chromozomů mezi dvěma chromozomy, která jde ještě dále rozdělit na symetrickou (takzvanou translokaci) a asymetrickou.
 - c. Spojení dvou různých chromozomů dohromady, tím se vytvoří dicentrický chromozom (chromozom se dvěma centromerami) a dva acentrické fragmenty.



Obrázek 6 Možné chyby v reparaci chromozomů. (Freitinger Skalická, a další)

2.3.3 Účinky ionizujícího záření na organismus

Organismus je komplexní seskupení a od toho se také odvíjí, jaký na něj ionizující záření bude mít vliv. Záleží na mnoha faktorech, které se navzájem ovlivňují, některé jsou popsány v předchozí kapitole a jako další bych mohl zmínit různou radiosenzitivitu orgánů (danou různým okysličením, mírou dělení buněk a rozdílnou možností nahrazení buněk), vliv, jestli je ozáření celotělové či místní a s tím související, který orgán/orgánová soustava byly zasaženy.

Dříve se důsledky ionizujícího záření dělily podle doby, za kterou se projevily, na časně a pozdní. V posledních desetiletích se však překláníme k jinému třídění pocházejícího ze závislosti účinků na dávce záření. Účinky se u savců dělí na stochastické, u kterých účinek nastává jen s určitou pravděpodobností, jež se se stupňující dávkou zvyšuje, a deterministické, kdy účinek zákonitě nastává po dosažení určité prahové dávky. Jiným používaným druhem

třídění je dělení podle toho, u koho se poškození projeví, na somatické a gametické účinky. Somatické účinky se projeví u ozářené osoby, gametické účinky se oproti tomu projeví až u následujících generací. U člověka zatím nebylo přímo prokázáno, že ozáření rodičů vede k větší míře výskytu dědičných onemocnění potomků, protože u jedinců nemůžeme říci, zda jde o náhodný projev nebo o důsledek ozáření. Avšak experimenty na zvířatech k těmto důsledkům poukazují. Množí se důkazy, že ozáření vyššími dávkami záření nevede jen ke stochastickým a deterministickým účinkům, ale vedle nich se objevují i nenádorová onemocnění jako mozková mrtvice, srdeční choroby a onemocnění dýchacího či trávicího ústrojí.

Stochastické účinky se dříve povětšinou řadily do skupiny pozdních účinků. Jejich vznik se přičítá přeživším buňkám po ozáření, ve kterých došlo k mutacím nebo jiným změnám. Míra závažnosti projevu na dávce nezáleží, ale úroveň ozáření ovlivní pravděpodobnost, s kterou se tyto komplikace objeví. Při nízkých dávkách (kolem nebo pod 100 mSv (Sabol, a další, 2011 str. 124)) je výskyt potíží nevýznamný, díky vlivu reparačních a obraných procesů, ale patrně nikdy se pravděpodobnost nestává nulovou. Dalším rozdílem od účinků deterministických je, že pro predikci onemocnění lze počítat dávky rozložené v delším čase (také vzhledem k nízkým dávkám), což kvůli reparačním mechanismům pro deterministické účinky neplatí. Ze skupiny stochastických účinků jsou asi nejznámější vznik nádorů a změna genetické informace.

Účinky deterministické, mezi něž se řadí akutní nemoc z ozáření (ANO), akutní lokální změny, nenádorová pozdní poškození (například zákal oční čočky a chronický zánět kůže) a poškození plodu, vznikají po dosažení určité „prahové“ dávky (Tabulka 2 „Prahové dávky pro nejvýznamnější biologické účinky záření“ Tabulka 2). Tyto dávky jsou charakteristické pro jednotlivé účinky a zvýšením dávky roste jejich účinek. Klinické projevy jsou důsledkem vymření částí buněčných populací. Zbytky tkáňových populací pak nejsou schopné dostatečně kompenzovat jejich funkci.

K lokálním změnám se řadí například akutní radiační dermatitida až popáleniny. Míra poškození závisí na lokalizaci, dávce a velikosti ozářeného pole. Prahová dávka je přibližně 3 Gy (Podzimek, 2013 str. 284), při vyšších dávkách dochází i k epilaci.

Asi nejprobíranějším deterministickým účinkem je akutní nemoc z ozáření. Tato se dělí do tří stádií podle míry ozáření a tím poškození jednotlivých soustav, při „vyšším“ stadiu je organismus poškozený i „nižším“ stupněm. Projevy jsou první den nespecifické (nauzea až zvracení a skleslost), poté je fáze bez příznaků (zkracující se s vyšší dávkou) a následuje zhoršení stavu podle forem poškození. Nejnižším stupněm ANO je forma dřeňová, při které ionizující záření vyhubí nezralé formy krvetvorných buněk. To vede k nižší až nulové krvetvorbě, ta je z krevního obrazu znatelná 24 hodin po ozáření (Kuna, a další, 2005 str. 49). Druhým stupněm je gastrointestinální forma, při které dochází k odumření střevní výstelky. Doprovází ji krvácivé průjmy, porucha hospodaření s minerálními látkami a tekutinami. Může dojít i k perforaci střeva a následné sepsi, nebo k zástavě střevní motility. Nejhorším formou ANO je poškození nervového systému, kdy se bezprostředně po ozáření dostaví zmatenost,

psychická dezorientace, porucha koordinace pohybů, křeče, a nakonec hluboké bezvědomí. Při druhé a třetí formě je prognóza přežití nepříznivá.

Tabulka 2 „Prahové dávky pro nejvýznamnější biologické účinky záření“ (Sabol, a další, 2011 str. 130)

| Klinický projev | Forma poškození | Prahová dávka | |
|---|--|---|--------------------------------------|
| <i>Akutní nemoc z ozáření – celotělové jednorázové ozáření pronikavým zářením</i> | dřeňová střevní neuropsychická | 2 Gy 6-10 Gy Nad 30-50 Gy | |
| <i>Akutní poškození kůže – při lokalizovaném ozáření</i> | erymatózní bulózní deskvamativní nekrotická | záření X | záření gama |
| | | 3-4 Gy 10 Gy okolo 30 Gy | 6 – 10 Gy nad 30 Gy desítky Gy |
| <i>Gonády – pokles fertility</i> | muži ženy | Nad 0,5 Gy Nad 2 Gy | |
| <i>Účinek na zárodek (plod)</i> | blastogeneze velká organogeneze (3.-8. týden) histogeneze, synaptogeneze | „vše nebo nic“ prahová dávka asi 100 mGy prahová dávka 0,6 – 0,9 Gy | |

2.4 Ochrana před ionizujícím zářením

Podstatou ochrany před ionizujícím zářením je zabránění vzniku deterministických účinků a omezení pravděpodobnosti vzniku účinků stochastických. Formy ochrany by se daly rozdělit na fyzikální, biologické a chemické.

Základními principy radiační ochrany jsou:

- Princip zdůvodnění – přínos ozáření musí převážit nad vzniklou újmou (při snižování dávky musí přinést větší přínos zmenšení újmy nad efektivitou ozáření)
- Princip optimalizace ochrany - udržování co možná nejnižších dávek a omezení počtu ozářených osob (rozumně dosažitelné podle ekonomických podmínek)
- Princip aplikace dávkových limitů – jakékoli ozáření by nemělo překročit limity doporučené Komisí (nevztahuje se na lékařské ozáření; Tabulka 3)

Tabulka 3 Základní limity (Podzimek, 2013 str. 300)

| | efektivní dávka | Roční ekvivalentní dávka | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|------------|
| | | oční čočka | 1cm ² kůže | ruce, nohy |
| obecný limit | 1 mSv / 1rok | 15 mSv | 50 mSv | -- |
| radiační pracovníci | 50 mSv / 1 rok 100 mSv / 5 let | 150 mSv | 500 mSv | 500 mSv |
| studenti a učni (15-18 let) | 6 mSv / 1 rok | 50 mSv | 150 mSv | 150 mSv |

Jako základní metody fyzikální ochrany před vnějším ozářením bereme ochranu vzdáleností, časem a stíněním. Dávkový příkon ozářením se snižuje s druhou mocninou vzdálenosti od zdroje. Využití v praxi zahrnuje práci s kleštěmi, dálkovými manipulátory a umístění zdrojů záření dále od lidí. Využití této metody ochrany je nejúčinnější, ale mnohdy nelze plně využít. Čas ovlivní, jaký násobek dávkového příkonu se do organismu dostane. Využívá se omezením doby strávené v blízkosti zdroje například nácvikem požadovaných úkonů s neradioaktivními modely, nebo střídáním pracovníků v zatížené oblasti. Při průletu absorpčním materiálem IZ ztrácí interakcemi svou energii. Pro různé druhy záření jsou účinné jiné materiály absorbentů (a je třeba dbát na jejich pořadí), například pro záření alfa stačí malá vrstva lehkého materiálu, ale pro záření gama je potřeba materiál s vysokým nukleonovým číslem (např. olovo). Stínění se využívá buď přímo u zdroje, nebo u pracovníků.

V biologické ochraně se využívá přirozených vlastností organismu. Příkladem je uplatnění frakcionované radioterapie, kde se předpokládá, že zdravé buňky mají lepší reparační schopnost než buňky nádoru. Dalším příkladem v radioterapii může být vyhýbání se „kritickým“ orgánům, které jsou na ozářením senzitivnější, nebo využití různých teplot (hypotermie zdravé tkáně / hypertermie nádoru) a hypoxie.

Příkladem chemické ochrany jsou radioprotektory, jež jsou popsány níže.

2.5 Radioprotektory

Radioprotektory, jinak také radioprotektiva, jsou chemické látky jejichž účelem je snížit absorbovanou dávku nebo naopak zvýšit odolnost organismu vůči radiačnímu poškození. Jejich výzkum započal na přelomu 40. a 50. let dvacátého století (Freitinger Skalická, a další), rozmach jeho financování byl za studené války, kdy nebylo vyloučené využití jaderných zbraní. Dalšími podněty k výzkumu byla havárie v Černobylu, kde bylo potřeba chránit obyvatelstvo i záchranáře, dlouhé lety kosmem a zmírnění negativních dopadů radioterapie.

Ideální radioprotektor by měl splňovat následující kritéria:

- jeho podání nesmí ani na krátký čas zhoršit průceschopnost ani oslabit získané návyky
- dostatečné účinnosti se musí dosáhnout bez výrazných vedlejších účinků
- doba protektivních účinků by měla být alespoň dvě hodiny a jejich nástup by měl být do třiceti minut (Freitinger Skalická, a další)
- látka se nesmí kumulovat a ani při opakovaném podávání nemá být škodlivá pro organismus
- „látka nesmí být toxická; terapeutický index, tj. poměr mezi letální dávkou (LD_{50}) a účinnou dávkou (ED_{50}), by měl dosáhnout alespoň hodnoty 3,0“ (Freitinger Skalická, a další)
- nejvhodnější možnou formou podání je per os, méně vhodnou, ale přijatelnou formou, je podání intramuskulární. V radioterapii lze uvážit ještě formu intravenózní.
- stabilita látky v lékové formě by měla být zaručena alespoň na tři roky

Většina zkoumaných látek však při odpovídající radioprotektivní účinnosti vyvolává negativní vedlejší účinky. Na stránce fbmi.sirdik.org v kapitole 10.1 se uvádí, že dokonce žádná z více než 20 000 zkoumaných látek nedosahuje dostatečné účinnosti bez vedlejších účinků a je tedy na místě skepticismus.

2.5.1 Účinky radioprotektorů

Účinnost radioprotektoru se udává v DRF (Dose Reduction Factor). DRF se vypočítá pomocí jednoho z následujících vzorců:

$$\frac{\text{radiační dávka u chráněných systémů testovaným radioprotektivem (Gy)}}{\text{radiační dávka u nechráněných systémů (Gy)}}$$

$$\frac{LD_{50/30 \text{ dnů}} \text{ u chráněných jedinců testovaným radioprotektivem (Gy)}}{LD_{50/30 \text{ dnů}} \text{ u nechráněných jedinců (Gy)}}$$

Pokud je výsledek větší než 1, má zkoumaná látka radioprotektivní účinek. (Freitinger Skalická, a další)

Radioprotektory vstupují do různých buněčných a chemických dějů. Nejčastějším radioprotektivním působením je vychytávání volných radikálů (Kuna, a další, 2005). Dalšími cestami radioprotekce jsou například:

- pozdržení buněčného cyklu – poskytnutí více času na reparace DNA
- posílení reparačních procesů
- způsobení hypoxie–omezení reaktivního kyslíku a jeho radikálů
- pro-apoptotické účinky – posílení apoptózy u poškozených buněk

Jedním z možných dělení radioprotektorů je na biologické a chemické. K biologickým radioprotektorům webová stránka fbmi.sirdik.org řadí jako příklady tyto:

- endotoxiny a polysacharidy izolované z bakterií kmenů *Salmonely tyfy*, *paratyfy* či *Proteus vulgaris*;
- vitamín C, kyselina nikotinová, kyselina pantotenová a vitamín E;
- rostlinné extrakty, například z ženšenu, z pohanky;
- antibiotika;
- pohlavní hormony (zejména estradiol);
- heparin, reserpin, insulin

Uvádí také, že biologické radioprotektory nejsou toxické, ale jejich účinek je oproti chemickým nízký a musí se podávat dlouho před ozářením.

2.5.1 Chemické radioprotektory

Chemické radioprotektory se dělí podle doby účinku na látky s dlouhodobým účinkem, které ale zpravidla vyžadují delší interval od podání a někdy i jeho opakování, a látky s krátkodobým účinkem, jejich účinky jsou v řádu minut až hodin a jsou určeny k jednorázové ochraně před akutním zevním ozářením. (Freitinger Skalická, a další)

Látky s dlouhodobým účinkem:

- Imunomodulátory, cytokiny – imunomodulátory zvyšují produkci cytokinů, aplikace je potřeba 4 až 48 hodin před ozářením
 - řadí se sem např. glukán, TNF-alfa, lipopolysacharid a IL-1
 - DRF bývá kolem 1,2, ale při dostatečné protekci jsou toxické
- Inhibitory syntézy prostaglandinů – prostaglandin E potlačuje proliferaci hematopoetických buněk, aplikace je nutná 24 hodin před ozářením
 - DRF bývá kolem 1,2, při vyšších dávkách bývá gastrointestinální nesnášenlivost
- Dextrazoxan – po hydrolýze v buňce má chelatační vlastnosti, navázaný kov pak má katalytické účinky pro odbourání volných radikálů
 - DRF je stanovena na 1,2

Látky s krátkodobým účinkem:

- látky obsahující síru – vychytávají volné radikály díky –SH skupině
 - řadí se sem: cystamin a cysteamin (aminothioly), aminoethylizotiuronium (AET, derivát thiomocoviny), amifostin (WR 2721) a cystafos (deriváty kyseliny thiofosforečné), citrifos a adeturon (sloučeniny cysteaminu a AET s adenosintrifosfátem), merkaptopropionylglycin
 - nejvýznamnější látkou z této skupiny je amifostin, jeho léková forma se dostala na trh v 90. letech 20. století (Kuna, a další, 2005 str. 142) – vlastní účinná látka vzniká až v buňkách
 - DRF amifostinu je až 2,3, cystaminu (ze stejné skupiny) jen 1,2
 - vedlejší účinky – nauzea, zvracení, hypotenze, bradykardie
- Indolylalkylaminy – vazokonstrikcí snižují prokysličení tkání
 - příklad látek – deriváty serotoninu a mexaminu
 - DRF až 1,5
- Blokátory vápníkového kanálu – způsobí buněčnou hypoxii
 - zástupcem je nifedipin
 - DRF kolem 1,3 , efektivní až dávky blízké toxickým

3 Cíle práce

Cílem práce je vypracování přehledu problematiky radioprotektivních látek za posledních deset let, porovnání jednotlivých radioprotektorů a popis jejich působení na buněčné úrovni. Teoretická část práce se věnuje účinkům ionizujícího záření na organismus a ochraně před účinky ionizujícího záření. Pozornost je věnována radioprotektorům, jejich klasifikaci a podstatě působení na buněčné úrovni. Na základě provedené literární rešerše za posledních deset let (2007 až 2016) je vypracována praktická část bakalářské práce. Pro zúžení tématu byly vybrány jen články zabývající se lymfocyty, které jsou na iradiaci senzitivní a je snadné získat jejich vzorky z periferní krve.

4 Metodika

Pro vyhledání článků, které zpracuji, jsem použil webový portál ncbi.nlm.nih.gov, kde jsem vybral americkou databázi PubMed. Časové rozmezí jsem omezil na 1.1. 2007 až 31.12. 2016. Z vyhledávacího hesla „radioprotector“ mi vyšlo 239 článků. Proto jsem vyhledávací dotaz rozšířil na „radioprotector lymphocyte%“, stejného výsledku se dosáhlo zadáním „radioprotector lymphocyte“. Z nalezených třiceti dvou publikací jsem některé musel vyřadit kvůli nevěnování se tématu radioprotektorů, nezahrnutí lymfocytů, neprovádění pokusů, neozařování jednou frakcí či nemožnosti se dostat k celému článku bez zaplacení.

5 Výsledky

Kapitola je věnována shrnutí jednotlivých článků, řazené jsou podle roku vydání od nejnovějších k nejstarším. Číselné výsledky pokusů jsou k nalezení v přílohách, většina výsledků je odečítána z grafů a je tedy možná drobná odchylka.

5.1 Hodnocení radioprotektivního efektu Hesperidinu proti akutnímu radiačnímu poškození v plicní tkáni krys (Rezaeyan, a další, 2016)

Studie skupiny Rezaeyan A., Fardid R., Haddadi G. H., Takshid M. A., Hosseinzadeh M., Najafi M., Salajegheh A. z roku 2016 se věnuje radioprotektivním účinkům Hesperidinu (HES) při ozáření plic samců krys. Hesperidinu (celé označení Hesperetin-7-rhamnoglucosid) je součástí skupiny flavonoidů a je přítomný hlavně v pomeranči a citronu.

HES byl podáván orálně po sedm dní před iradiací s výslednou dávkou 100mg/kg. Krysy byly před ozářením uspány anestetiky a zajištěny v supinální pozici. Pole záření bylo vycloněno na oblast hrudníku a ozařováno bylo pět krys najednou, jako zdroj ionizujícího záření byl použit ⁶⁰Co. Výsledné sledované hodnoty se sbíraly 24 hodin po ozáření.

Vlivem ozáření se utváří zánětlivá reakce, která zahrnuje zvýšení počtu lymfocytů. Histopatologické vyšetření prokázalo pozitivní vliv HES na tyto příznaky radiačního stresu. Studie udává, že patrně pomáhá proti zánětlivým poškozením skrze vychytávání volných radikálů a stabilizaci membrány.

5.2 Polyfenolycké glykokonjugáty z rostlin rodiny Rosaceae/Asteraceae chrání lidské lymfocyty proti radiačnímu poškození (Szejka, a další, 2016)

Magdalena Szejka, Tomasz Poplawski, Joanna Sarnik, Izabela Pawlaczyk-Graja, Franciszek Czechowski, Alicja Klaudia Olejnik, Roman Gancarz a Halina Małgorzata Zbikowska vydali roku 2016 článek věnující se polyfenolickým konjugátům rozpustným ve vodě izolovaným z květů *San-guisorba officinalis* L. (SO) a *Erigeron canadensis* L. (EC), a z listů *Fragaria vesca* L. (FV) a *Rubus plicatus* Whe. EtN.E. (RP) a jejich porovnáním s flavanoidem quercetinem.

Ošetření potenciálním radiofarmakem probíhalo jednu hodinu před ozářením nebo v některých pokusech 15 minut po ozáření. Glykokonjugáty z EC a SO v lymfocytech výrazně snížily poškození DNA u obou dávek, tato pomoc byla srovnatelná s quercetinem. FV a RP výtažky měli menší účinnost (ani ne poloviční). Při podání po iradiaci byly výsledky sestupné dle tohoto pořadí: quercetin ≥ SO > FV > EC > RP. Antioxidační kapacita zkoumaných látek se v lymfocytech projevila nejvyšší u SO a následující pořadí bylo RP > EC > FV. Na peroxidaci lipidů

měli vliv EC, SO a RP, FV vykázal jen mírné snížení tvorby TBAR. Až na výtažek z FV, glykokonjugáty i quercetin měli pozitivní vliv na přirozené antioxidanty (SOD a GST).

Výsledky ukazují, že glykokonjugáty z květů (SO a EC) měli lepší radioprotektivní účinky než glykokonjugáty získané z listů (FV a RP). SO měl srovnatelné účinky s porovnávaným quercetinem. Pozitivní vliv glykokonjugátů na míru poškození DNA při podání po iradiaci poukazuje na jejich možný vliv na reparační cesty DNA. Ochranná funkce těchto látek se připisuje snížení úrovně oxidativních modifikací bází DNA, potlačení peroxidace lipidů a obnově endogenních enzymů (SOD a GST).

5.3 Radioprotektivní efekt metforminu proti cytotoxicitě a genotoxicitě způsobené ionizujícím zářením v kultivovaných buňkách lidských krevních lymfocytů (Cheki, a další, 2016)

Mohsen Cheki, Alireza Shirazi, Aziz Mahmoudzadeh, Javad Tavakkoly Bazzaz a Seyed Jalal Hosseinimehr publikovali roku 2016 článek zabývající se radioprotektivním účinkem metforminu (dimethylbiguanid), který je hojně předepisován jako prostředek pomáhající pacientům s diabetem druhého typu, díky tomu by bylo snazší jej prosadit jako funkční radioprotektor.

Jako testovací dávka metforminu bylo zvoleno 10 a 50 μM , při vyšší koncentraci se projevila cytotoxicita. Střední letální dávka (LD_{50}) byla u neošetřených lymfocytů určena na 2,76 Gy, při podání metforminu pak u koncentrace 10 μM zjištěna LD_{50} 3,73 Gy a při 50 μM byla LD_{50} 3,93 Gy. Nejmarkantnější ochranné účinky byly zpozorovány při dávce 2 Gy, proto se u dalších pokusů tato dávka používala. Protektivní účinky se v lymfocytech projeví snížením počtů vzniklých mikronukleí, nukleoplasmických můstků, dicentrických a acentrických fragmentů, i prstenců. Další sledování bylo věnováno apoptóze, kde metformin sám o sobě její počty zvýšil, avšak při podání před ozářením v porovnání s pouze ozářenou skupinou byl počet apoptotických reakcí nižší.

Předchozí výzkumy prokázali radiosenzitizující účinky pro rakovinné buňky jater, plic, slinivky, jícnu, prostaty a prsu, dále také snižování proliferace rakovinných buněk gliomu, plic, prostaty, prsu a vaječníku. Výsledky této studie ukazují, že metformin je efektivní radioprotektor proti poškození DNA a apoptóze způsobené ionizujícím zářením v lidských lymfocytech.

5.4 Radioprotektivní efekt selena a vitamínu E proti 6MV RTG záření v lidských lymfocytech skrze mikronukleový test (Rostami, a další, 2016)A

Článek vydaný roku 2016 týmem Aram Rostami, Seyed Akbar Moosavi, Vahid Changizi, Ali Abbasian Ardakan popisuje výzkum radioprotektivního efektu selena a vitamínu E.

Zkoumány byly jak každá samostatně, tak podané společně. Předchozí výzkum prokázal jejich antioxidační schopnosti a data jedné studie naznačují synergní účinek při jejich společném působení, které vede k silnějšímu omezení nebezpečných enzymů jako Glutathionu (GSH), glutathion peroxidázy (GSH-Px) a superoxid dismutázy (SOD).

Studie se účastnilo patnáct dobrovolníků, kteří byli rozděleni do tří skupin, podle podaných látek. Obě látky byly podány orálně, krevní vzorky byly odebrány po 1, 2 a 3 hodinách po požití a 10 minut před ním. Pro zjištění účinků bylo sledován počet vznikajících mikronukleí v lymfocytech.

Výsledky ukazují správnost předpokladu, že kombinací látek se dosáhne lepšího účinku, dále z nich lze vyzorovat mírně vyšší efekt u selena než u vitamínu E a ve všech případech nejlépe působily 1 hodinu po podání. Před schválením pro klinické použití je však třeba provést další experimentální studie s použitím různých cytogenetických vlastností. Navíc může konjugace této sloučeniny s monoklonální protilátkou zvýšit účinek těchto sloučenin v radioterapii rakoviny.

5.5 Mikronukleové hodnocení radioprotektivních účinků melatoninu a vitamínu C v lidských lymfocytech (Rostami, a další, 2016)B

Studie radioprotektivních účinků melatoninu a vitamínu C byla vydána roku 2016 kolektivem: Aram Rostami, M.Sc., Seyed Akbar Moosavi, Ph.D., Hassan Dianat Moghadam, B.Sc. a Eftekhar Rajab Bolookat, M.Sc. Látky byly podány jak každá zvlášť, tak společně (300mg obou).

Patnáct dobrovolníků bylo rozděleno do tří skupin podle podaných látek, krevní vzorky pak byly odebrány před podáním a 1, 2 a 3 hodiny po jejich požití. Nebyly zpozorovány žádné vedlejší účinky melatoninu a vitamínu C. Výsledky melatoninu v lymfocytech byly nepatrně lepší než u vitamínu C, simultánní podání dopadlo dle očekávání lépe než samostatné (ale podávalo se spojené množství obou farmak, ne ekvivalentní). Dále pak bylo možné pozorovat ve všech skupinách postupné klesání účinnosti s časem.

Radioprotektivita melatoninu a vitamínu C je připisována jejich antioxidačním vlivům. V diskuzi studie prezentují, že melatonin s vitamínem C mají synergní účinek. Tyto látky jsou přirozenými součástmi lidského organismu, a tak nemají za normálních dávek vedlejší účinky. Zkoumaná farmaka snižují radiační poškození DNA.

5.6 Účinky kombinace podofylotoxinu, podofylotoxinu b-D-glukosidu a hydrátu rutinu v minimalizaci chromozomálního poškození vyvolaného radiací, ROS a apoptózy v lymfocytech lidské krve (Dutta, a další, 2016)

Pojednání vydané Sangeeta Dutta, M.H. Yashavardhan, Nitya Nand Srivastava, Rajiv Ranjan, Sania Bajaj, Bhargab Kalita, Abhinav Singh, Swaran J.S. Flora a Manju Lata Gupta roku 2016 řeší radioprotektivní účinky kombinace Podofylotoxinu, podofylotoxin β -D-glukosidu a rutinu (takzvaná G-002M formule). Toto jsou aktivní složky získávané z oddenků rostliny *Podophyllum hexandrum*.

Pro ozáření byl použit ^{60}Co a účinná dávka formule byla stanovena na 0,2 μg (na 5ml), díky předchozím pokusům. Sledován byl počet vzniklých chromozomálních aberací v lymfocytech, „Premature Chromosome Condensation“, počet vzniklých reaktivních kyslíkových částic (ROS) a míra apoptóz způsobených radiací, ve všech se projevil radioprotektivní účinek G-002M.

V předcházející studii se obdobné výsledky projevili na vzniku mikronukleí. Pozorování ROS ukázalo jen mírné zvýšení do 30 minut po ozáření, po hodině však jejich míra podstatně vzrostla. Tento jev se příkládá vlivu přirozených antioxidačních mechanismů, které pak vlivem zvyšující se tvorby ROS zkolabují. Jedním z protektivních procesů bylo zastavení buněčného cyklu v G2/M fázi bez narušení normálního uspořádání dělicích vřetének. „Na základě výše uvedené studie lze rozhodně vyjádřit názor, že G-002M by mohl být potenciální volbou pro lidskou aplikaci při získávání ochrany proti nízkým až vysokým dávkám ionizujícího záření.“

5.7 Sezamol tlumí genotoxicitu v buňkách kostní dřeně u celotělově ozářených myší (Kumar, a další, 2015)

Začátkem roku 2015 skupina Arun Kumar, Tamizh G. Selvan, Akanchha M. Tripathi, Sandeep Choudhary, Shahanshah Khan, Jawahar S. Adhikari a Nabu K. Chaudhury publikovala článek věnovaný radioprotektivě sezamolu, který je složkou sezamových semínek, a jeho porovnání s melatoninem. Aplikace farmak probíhala intraperitoneálně, dávky byly 10 a 20 mg/kg.

Většina testů se prováděla na kostní dřeni, data přímo získávaná o lymfocytech se týkala pouze posouzení vznikajících chvostů DNA (comet assay). Výsledky tohoto testu pro melatonin a sezamol byly podobné, oba prokázali v podstatě shodnou schopnost ochrany DNA.

Na to abychom mohli provést konečné porovnání účinků sezamolu a melatoninu na lymfocyty, byla tato studie zaměřena příliš jiným směrem. Z pokusů na dalších tkáních lze však předpokládat, že má srovnatelné účinky v některých případech i mírně lepší. Studie ještě

uvádí, že sezamol má pro-apoptotické účinky u rakovinných buněk a bylo by dobré tyto účinky dále prozkoumat, pro možné využití u radioterapie.

5.8 Ochrana před radiačně indukovaným poškozením DNA a membrán celkovými triterpeny izolovanými z *Ganoderma lucidum* (P.) P. Karst (Smina, a další, 2015)

Výzkum skupiny T.P. Smina, D.K. Maurya, T.P.A. Devasagayam, K.K. Janardhanan vydaný roku 2015 se zabývá radioprotektivními účinky triterpenových výtažků z *Ganoderma lucidum* (GT). Tato houba, jinak také nazývána reishi, je významnou léčivou rostlinou používanou v orientální medicíně.

Ozařování probíhalo pomocí ^{60}Co . Testovanými vzorky byly mimo lidských lymfocytů ještě jaterní buňky krys (in vitro) a kostní dřeň myší (in vivo). U lymfocytů se měřilo poškození DNA pomocí comet assay, zbylé testy se dělaly na ostatních vzorcích.

Patrně nejúčinnější byla nejvyšší koncentrace triterpenů (tj. 100 $\mu\text{g/ml}$). Výtažky z *Ganoderma lucidum* se ukázaly jako funkční antioxidant zvláště pro vychytávání kyslíkových (O_2^-) radikálů. V jiné studii prý pomohl u krys i proti zvracení způsobenému cisplatinou, která se používá při chemoterapii, dále pak omezil proliferaci a indukoval apoptózu v rakovinných buňkách.

5.9 Curcumin a trans-resveratrol vykazují radioprotektivní nebo radiosenzitizující účinky závislé na buněčném cyklu, jak bylo objasněno posouzením PCC a G2 (Sebastià, a další, 2014)

N. Sebastià, A. Montoro, D. Hervás, G. Pantelias, V. I. Hatzi, J. M. Soriano, J. I. Villaescusa a G. I. Terzoudi vypracovali studii publikovanou v roce 2014, jež se zabývá problematikou curcuminu a trans-resveratrolu, které mají jak radioprotektivní, tak radiosenzitizující účinky.

K posouzení PCC (předčasné chromozomální kondenzace) byly separovány buňky pouze v interfázi, aby se zjistil vliv farmak na nedělící se buňky. Použité koncentrace curcuminu byly 0.14 μM , 1.4 μM a 7 μM a trans-resveratrolu 2.2 μM , 22 μM a 220 μM , ale rozdíl radioprotektivních potenciálů byl u všech koncentrací statisticky nevýznamný. Látky nevykázaly ve sledovaných parametrech svoji toxicitu. Dalším testem v lymfocytech bylo posouzení chromatidových zlomů po G2 fázi (standardizovaný G2-assay), v tomto případě se očekávaly radiosenzitizující účinky, což se při pokusu potvrdilo.

Radioprotektivní účinek použitých látek u buněk v interfázi vylučuje vliv aktivace záchytných bodů a jiných vlivů buněčného cyklu na reparaci DNA. Možnou cestou ochranné funkce curcuminu a trans-resveratrolu tedy zůstává antioxidantní vliv. Presentovanou teorií radioprotektivních procesů je, že se v omezeném množství tyto látky, díky své hydrofóbnosti,

dostanou až k DNA, kde mohou vycytávat volné radikály, které tam vznikly z molekul vody. Druhá cesta radioprotekce se týká ovlivnění řídicích cest s dopadem na aktivaci detoxikačních enzymů a rozbavení DNA. Výsledek této studie ukazuje, že curcumin a trans-resveratrol má v případě nedělicích se lymfocytů radioprotektivní účinky.

5.10 Dendro[C60]fulleren DF-1 poskytuje radioprotekci citlivým savčím buňkám (Theriot, a další, 2010)

Článek vydaný roku 2010 autory Corey A. Theriot, Rachael C. Casey, Valerie C. Moore, Linsey Mitchell, Julia O. Reynolds, Madeline Burgoyne, Ranga Partha, Janice L. Huff, Jodie L. Conyers, Antony Jeevarajan a Honglu Wu, zkoumá radioprotektivní účinky derivátu C₆₀ fullerenu – dendro[C60]fulleren-1 (DF-1) a porovnáva je s amifostinem.

Jako testovací subjekty použili vzorek lidských lymfocytů a vzorek střevních buněk krysy (takzvané “rat intestinal crypt cells”). Ozařovali pomocí ¹³⁷Cs s dávkovým příkonem 0,3 Gy/min pro lymfocyty, maximální použitá dávka byla 4 Gy.

U lymfocytů měřili četnost buněčné smrti, měření probíhalo po 24 a 48 hodinách. Radioprotektivní účinek se projevil až po 48 hodinách, avšak u neozářené skupiny ošetřené DF-1 se po 24 hodinách ukázalo střední navýšení markerů buněčné smrti. Poškození DNA lymfocytů se hodnotilo sledováním mikronukleí (kondenzované chromozomové fragmenty mimo jádro během metafáze). Amifostin měl pozorovatelný účinek až při vyšší podané dávce a při ozáření nad 1 Gy. DF-1 prokázal radioprotektivní účinek u všech dávek ozáření a výsledky naznačují, že měl zmírňující účinky jak na incidenci, tak na závažnost těchto poškození.

Studie prokázala, že DF-1 má potenciál být radioprotektivem. V diskuzi pokazují na probíhající výzkumy modifikací fullerenových sloučenin za účelem snížení jejich toxicity, zlepšení rozpustnosti a možností doručení v biologických systémech. Tyto úpravy by také mohly zlepšit potenciál vycytávání volných radikálů. Deriváty C₆₀ fullerenu mají různou toxicitu, DF-1 byl v jiném experimentu zkoušen na krysách a bylo zjištěno, že při orálním podání není akutně toxický. Toto zjištění přidává k jeho možnosti využití jakožto radioprotektoru.

5.11 Ochrana lidských periferních krevních lymfocytů proti buněčnému poškození způsobenému rentgenovým zářením pomocí aminothiazolového derivátu dendrodoinu (Kalpana, a další, 2010)

Studie vydaná autory K. B. Kalpana, N. Devipriya, K. Thayalan a Venugopal P. Menon roku 2010 se věnuje účinným podávaným dávkám a protektivním účinkům derivátu aminothiazolu – dendroine analogu (DA) na vzorky lidských lymfocytů.

Vhodnou dávku farmaka zkoumali při ozáření 6 MV rentgenovým přístrojem na dávku 4 Gy. Jako nejúčinnější dávka se projevilo 6 µg/ml. Poškození DNA lymfocytů byla hodnocena pozorováním vzniku mikronukleí, takzvaným „comet assay“ a fragmentací DNA, bylo prokázáno, že má určitou míru radioprotektivních účinků na každé z těchto úrovní. Dalšími měřenými parametry byly úrovně přirozených antioxidantů (po ozáření) a peroxidace lipidů, v obou případech se jeho pozitivní účinky projevíly.

Výsledky pokusů ukazují, že DA má protektivní účinky a zároveň nevykazuje poškození genetické informace a biochemické alterace. Poukazují, že radioprotektivní účinek je především zásluhou potlačením peroxidace membránových lipidů a volných radikálů.

5.12 Vyšetření radioprotektivní efektivity hesperidinu proti buněčnému poškození indukovanému zářením gama v kultivovaných lidských lymfocytech periferní krve (Kalpana, a další, 2009)

V roce 2009 byla publikována studie autorů K. B. Kalpana, N. Devipriya, M. Srinivasan, Venugopal P. Menon o radioprotektivní účinnosti hesperidinu (HN) - flavonoid, který se hojně nachází v citrusových plodech, obzvláště ve slupkách a membránách. HN se skládá z flavanonu, hesperidinu a disacharid rutinosi. Předchozí pokusy reportovaly, že HN má široké spektrum farmakologických účinků, jako jsou antioxidační, antialergické a vazoprotektivní.

Pokusy měli za účel zjistit ideální koncentraci HN a jeho radioprotektivní účinky v lidských lymfocytech. Při ozařování se používal teleterapeutický přístroj s ⁶⁰Co a ozařovalo se dávkami 1, 2, 3 a 4 Gy. Nejvýhodnější koncentrací (při ozařování 4 Gy) pro snížení mikronukleí, dicentrických aberací i u takzvaného „alkaline comet assay“ se ukázalo 16,38 µM. Ošetření touto dávkou přineslo 80-85 % ochranu před vznikem mikronukleí a dicentrických aberací. Jistá míra protektivních účinků před ionizujícím zářením se ukázala i v následujících sledovaných parametrech: comet assay, stav endogenních antioxidantů, peroxidací index lipidů, fragmentace DNA.

Výše uvedené výsledky pokusů naznačují, že hesperidin by mohl být vhodným radioprotektorem. Článek zmiňuje další experimenty s HN, které potvrzují jeho příznivé účinky – ochrana kostní dřeně před ionizujícím zářením u myši, pomoc při hepatotoxicitě vyvolané lipopolysacharidy, vyvolání apoptózy (aktivováním kapsázy 3) v rakovinných buňkách tlustého střeva.

5.13 Lycoplen: antioxidant a radioprotektor vůči poškození buněk zářením gama v kultivovaných lymfocytech (Srinivasan, a další, 2009)

M. Srinivasan, N. Devipriya, K.B. Kalpana, Venugopal P. Menon, ve svém výzkumu publikovaném roku 2009, zkoumali radioprotektivní účinky lycopenu, což je karotenoid syntetizovaný některými mikroorganismy a rostlinami, nejvíce je produkováno v červených plodech (například v rajčatech).

Ozařování připravených vzorků lymfocytů probíhalo pomocí kobaltového (^{60}Co) teleterapeutického přístroje. Lymfocyty byly ošetřeny roztokem lycopenu s koncentracemi 1, 5 a 10 $\mu\text{g/ml}$. Pro zjištění oxidativního stresu se měřily úrovně reaktivních látek kyseliny thiobarbiturové (TBAR), hydroperoxidů (HP) a antioxidantů superoxid dismutázy (SOD), katalázy (CAT), glutathion peroxidázy (GPx) a redukovaného glutathionu (GSH). Genetické poškození bylo analyzováno hodnocením vzniku mikronukleí, dicentrických aberací a četností translokací.

Lycoplen vykazuje radioprotektivní účinky. Nejlepší účinky na měřené faktory byly zaznamenány při podání koncentrace 5 $\mu\text{g/ml}$. Nižší dávka potenciálního radioprotektoru patrně při ozáření 4 Gy nestačila k potlačení všech generovaných volných radikálů. Vyšší koncentrace mohla mít za následek produkci vedlejších produktů, které mohou interferovat s antioxidantní aktivitou lycopenu, čímž se snižuje jeho účinek.

6 Diskuze

Mým plánem bylo říci který z prozkoumaných radioprotektorů vykazuje nejvyšší radioprotektivní potenciál, ale výsledky prozkoumaných článků se špatně porovnávají. Mnoho jich neměří stejné parametry, a i u stejných parametrů mají mnohdy různé dávky a často neměří „klidový stav“ (bez ozáření). Využití vypočítání DRF (popsané v teorii) se ukázalo jako možné jen u jednoho článku.

Přesto jsem se o nějaké porovnání pokusil. Porovnal jsem změnu parametru u hodnot jejichž navýšení se považuje za zlepšení (u lepších nižších hodnot opačný zlomek):

$$\frac{\text{ošetřený vzorek}}{\text{bez ošetření radioprotektorem}}$$

Tyto výsledky jsem pak zprůměroval pro jednotlivé sledované parametry a vložil do tabulek níže. Tato metoda má mnoho mezer a její výsledky jsou jen velmi orientační, nezahrnují například míru ozáření, zprůměrují účinky využitých koncentrací látky a zkrusují jednotky. Výsledky jsou seřazené podle zlepšení parametrů od „nejlepšího“ po „nejméně účinný“.

Tabulka 4 zlepšení parametrů buněčného přežití/smrti

| článek | protektor | parametr | zlepšení | průměrná odchylka | největší zlepšení |
|------------------------|-----------|--------------|----------|-------------------|-------------------|
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | apoptóza | 1.563 | 0.338 | 2.133 |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | buněčná smrt | 0.871 | 0.213 | 1.174 |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | survival | 1.426 | 0.150 | 1.778 |

Tabulka 5 míra zlepšení parametrů ochrany DNA

| článek | protektor | parametr | zlepšení | průměrná odchylka | největší zlepšení |
|---------------------------|-------------|-------------|----------|-------------------|-------------------|
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | 1.747 | 0.455 | 2.571 |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | aberrace | 1.339 | 0.169 | 1.500 |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | aberrace | 0.984 | 0.023 | 1.007 |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | 2.573 | 1.172 | 7.000 |
| Szejk, a další, 2016 | SO | comet assay | 2.506 | 1.635 | 5.000 |
| Szejk, a další, 2016 | EC | comet assay | 2.157 | 0.941 | 4.375 |
| Kumar, a další, 2015 | Melatonin | comet assay | 1.725 | 0.725 | 2.750 |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | 1.540 | 0.369 | 2.500 |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | 1.463 | 0.347 | 2.818 |
| Kumar, a další, 2015 | Sesamol | comet assay | 1.460 | 0.460 | 2.063 |
| Szejk, a další, 2016 | RP | comet assay | 1.311 | 0.279 | 1.786 |
| Szejk, a další, 2016 | FV | comet assay | 1.058 | 0.390 | 1.444 |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | micronuclei | 5.153 | 3.474 | 15.200 |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | micronuclei | 2.735 | 0.828 | 3.750 |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | 2.438 | 0.880 | 4.600 |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | micronuclei | 1.068 | 0.218 | 1.353 |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | micronuclei | 0.971 | 0.360 | 1.526 |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | PCC | 1.205 | 0.101 | 1.303 |
| Sebastià, a další, 2014 | curcumin | PCC | 1.081 | 0.057 | 1.152 |
| Sebastià, a další, 2014 | resveratrol | PCC | 1.064 | 0.050 | 1.134 |

Tabulka 6 zlepšení parametrů vychytávání volných radikálů

| článek | protektor | parametr | zlepšení | průměrná odchylka | největší zlepšení |
|---------------------------|-----------|------------------------|----------|-------------------|-------------------|
| Kalpana, a další, 2009 | HN | peroxidace lipidů | 3.964 | 2.229 | 7.500 |
| Szejk, a další, 2016 | SO | peroxidace lipidů | 3.317 | 3.011 | 7.833 |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | peroxidace lipidů | 1.936 | 0.638 | 2.800 |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | peroxidace lipidů | 1.838 | 0.671 | 5.000 |
| Szejk, a další, 2016 | RP | peroxidace lipidů | 1.566 | 0.343 | 1.864 |
| Szejk, a další, 2016 | EC | peroxidace lipidů | 1.338 | 0.325 | 1.826 |
| Szejk, a další, 2016 | FV | peroxidace lipidů | 1.041 | 0.068 | 1.143 |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | 2.016 | 0.888 | 4.833 |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | 1.943 | 0.546 | 3.667 |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | 1.757 | 0.643 | 3.500 |
| Szejk, a další, 2016 | FV | přirozené antioxidanty | 1.013 | 0.001 | 1.014 |
| Szejk, a další, 2016 | EC | přirozené antioxidanty | 1.013 | 0.013 | 1.026 |
| Szejk, a další, 2016 | RP | přirozené antioxidanty | 1.007 | 0.007 | 1.014 |
| Szejk, a další, 2016 | SO | přirozené antioxidanty | 1.000 | 0.000 | 1.000 |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | ROS | 1.998 | 0.752 | 3.000 |

U žádného ze zkoumaných radioprotektorů nebyly zjištěny vedlejší účinky ani výrazná toxicita, ale je to dáno tím, že převážně byli zkoumány nízké a/nebo ověřené koncentrace a pokusy se prováděli z většiny jen na vzorcích (in vitro).

Nejčastěji byly zkoumány potenciální radioprotektory rostlinného původu. A nejvíce výzkumů se provádělo v Indii, ale to je možná ovlivněné použitím databází článků.

Do budoucích průzkumů by bylo dobré vypracovat jednotnou prezentaci výsledků a prosadit jí na mezinárodní úrovni. Momentálně nejčastějším (a částečně standardizovaným) sledovaným parametrem je comet assay, ale i u něj je prezentace výsledků občas rozdílná.

7 Závěr

Cílem práce bylo vypracování přehledu problematiky radioprotektivních látek za posledních deset let, porovnání jednotlivých radioprotektorů a popis jejich působení na buněčné úrovni. Cíl práce jsem splnil.

Práce by mohla sloužit pro další statistické zpracování výsledků jednotlivých radioprotektorů, pro jejich lepší porovnání.

Seznam použité literatury

- Dutta, S, a další. 2016.** Countering effects of a combination of podophyllotoxin, podophyllotoxin β -D-glucoside and rutin hydrate in minimizing radiation induced chromosomal damage, ROS and apoptosis in human blood lymphocytes. *Food and chemical toxicology*. May, 2016, Sv. 91, stránky 141-150.
- Freitinger Skalická, Zuzana, a další. Radiobiologie.** [Online] [Citace: 8. 2 2017.] <http://fbmi.sirdik.org>.
- Cheki, Mohsen, a další. 2016.** The radioprotective effect of metformin against cytotoxicity and genotoxicity induced by ionizing radiation in cultured human blood lymphocytes. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2016, 809, stránky 24-32.
- Kalpana, K.B., a další. 2009.** Investigation of the radioprotective efficacy of hesperidin against gamma-radiation induced cellular damage in cultured human peripheral blood lymphocytes. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2009, Sv. 676, 1-2, stránky 54-61.
- Kalpana, K.B., a další. 2010.** Protection against X-ray radiation-induced cellular damage of human peripheral blood lymphocytes by an aminothiazole derivative of dendrodoine. *Chemico-Biological Interactions*. 2010, Sv. 186, issue 3, stránky 267-274.
- Kumar, A, a další. 2015.** Sesamol attenuates genotoxicity in bone marrow cells of whole-body γ -irradiated mice. *Mutagenesis*. Sep, 2015, Sv. 30, 5, stránky 651-61.
- Kuna, Pavel, Navrátil, Leoš a kol. 2005.** *Klinická radiobiologie*. Praha : MANUS, 2005. str. 222. ISBN: 80-86571-09-2.
- Navrátil, Leoš a Rosina, Jozef. 2005.** *Medicínská biofyzika*. Praha : Grada, 2005. ISBN 978-80-247-1152-2.
- Podzimek, František. 2013.** *Radiologická fyzika - Fyzika ionizujícího záření*. Praha : ČVUT Praha, Česká technika - nakladatelství ČVUT, 2013. ISBN 978-80-01-05319-5.
- Rezaeyan, A, a další. 2016.** Evaluating Radioprotective Effect of Hesperidin on Acute Radiation Damage in the Lung Tissue of Rats. *Journal of biomedical physics and engineering*. Sep 1, 2016, Sv. 6, 3, stránky 165–174.
- Rostami, A, a další. 2016.** Micronuclei Assessment of The Radioprotective Effects of Melatonin and Vitamin C in Human Lymphocytes. *Cell Journal*. Spring, 2016, Sv. 18, 1, stránky 46-51.
- Rostami, A, a další. 2016.** Radioprotective effects of selenium and vitamin-E against 6MV X-rays in human blood lymphocytes by micronucleus assay. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. May 10, 2016, Sv. 30.

- Sabol, Josef a Vlček, Petr. 2011.** *Radiační ochrana v radioterapii*. Praha : České vysoké učení technické, 2011. ISBN 978-80-01-04757-6.
- Sebastià, N, a další. 2014.** Curcumin and trans-resveratrol exert cell cycle-dependent radioprotective or radiosensitizing effects as elucidated by the PCC and G2-assay. *Mutation research*. Aug-Sep, 2014, 766-767, stránky 49-55.
- Smina, TP, a další. 2015.** Protection of radiation induced DNA and membrane damages by total triterpenes isolated from *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst. *Chemico-biological interactions*. May, 2015, Sv. 25, 233, stránky 1-7.
- Srinivasan, M., a další. 2009.** Lycopene an antioxidant and radioprotector against γ -radiation-induced cellular damages in cultured human lymphocytes. *Toxicology*. 2009, Sv. 262, issue 1, stránky 43-49.
- Szejka, Magdalena, a další. 2016.** Polyphenolic glycoconjugates from medical plants of Rosaceae/Asteraceae family protect human lymphocytes against γ -radiation-induced damage. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016, Sv. 94, stránky 585-593.
- Theriot, Corey A., a další. 2010.** Dendro[C60]fullerene DF-1 provides radioprotection to radiosensitive mammalian cells. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2010, Sv. 49, issue 3, stránky 437-445.
- Ullmann, Vojtěch.** Ullmann V: Radiační ochrana. *astronuklfyzika*. [Online] [Citace: 10. květen 2017.] <http://astronuklfyzika.cz/RadiacniOchrana.htm>.
- Wagner, Vladimír.** Základy jaderné spektroskopie. [Online] [Citace: 18. 5 2016.] <https://ojs.ujf.cas.cz/~wagner/prednasky/spektroskopie/gamma/interakcegamma.ppt>.

Seznam symbolů a zkratek

IZ – ionizující záření

n – neutron

DNA – kyselina deoxyribonukleová (nosič genetické informace)

ATM – DNA-dependentní proteinkinasa

ANO – akutní nemoc z ozáření

HES – hesperidin

SO – polyfenolické konjugáty z květů *San-guisorbaofficinalis* L.

EC – polyfenolické konjugáty z květů *Erigeroncanadensis* L.

FV – polyfenolické konjugáty z listů *Fragaria vesca* L.

RP – polyfenolické konjugáty z listů *Rubus plicatus* Whe. EtN.E.

TBAR – reaktivní látky kyseliny thiobarbiturové

HP – hydroperoxid

SOD – superoxiddismutáza

CAT – kataláza

GPx / GSH-Px – glutathion peroxidáza

GSH – redukovaný glutathion

TG – triterpeny z *ganoderma lucidum*

DF-1 - derivát C₆₀fullerenu – dendro[C60]fulleren-1

DA – dendroine analog

HN – hesperidin

Seznam obrázků

| | |
|--|----|
| Obrázek 1 Schéma probíhajících procesů po ozáření. (Ullmann) | 9 |
| Obrázek 2 „Rozpoznání dvojného zlomu komplexem MRN a následná aktivace ATM, která vzápětí vede k fosforylaci různých proteinů, například histonu 2A, CHK1 a CHK2“ (Freitinger Skalická, a další) | 12 |
| Obrázek 3 „Oprava dvojných zlomů homologní rekombinací | 13 |
| Obrázek 4 „Oprava dvojných zlomů nehomologním spojením konců“ (Freitinger Skalická, a další)..... | 14 |
| Obrázek 5 Ilustrace rozložení iontů při stejné absorbované dávce 10 mGy. (Sabol, a další, 2011 str. 125) | 15 |
| Obrázek 6 Možné chyby v reparaci chromozomů. (Freitinger Skalická, a další) | 16 |

Seznam tabulek

| | | |
|-----------|---|----|
| Tabulka 1 | Typy interakcí nabitých částic (Podzimek, 2013 str. 189)..... | 8 |
| Tabulka 2 | „Prahové dávky pro nejvýznamnější biologické účinky záření“ (Sabol, a další, 2011 str. 130) | 18 |
| Tabulka 3 | Základní limity (Podzimek, 2013 str. 300)..... | 19 |
| Tabulka 4 | zlepšení parametrů buněčného přežití/smrti | 33 |
| Tabulka 5 | míra zlepšení parametrů ochrany DNA | 34 |
| Tabulka 6 | zlepšení parametrů vychytávání volných radikálů | 35 |

Seznam příloh

| | |
|--|---|
| 1 Tabulka hodnot výsledků měření buněčných smrtí..... | 1 |
| 2 Tabulka hodnot výsledků měření apoptóz | 1 |
| 3 Tabulka hodnot výsledků aberací..... | 1 |
| 4 Tabulka hodnot výsledků měření comet assay - délka chvostu | 2 |
| 5 Tabulka hodnot výsledků měření comet assay – olive tail moment..... | 3 |
| 6 Tabulka hodnot výsledků měření comet assya – tail lenght | 3 |
| 7 Tabulka hodnot výsledků měření reaktivních kyslíkových sloučenin | 4 |
| 8 Tabulka hodnot výsledků měření comet assay – tail moment | 4 |
| 9 Tabulka hodnot výsledků měření buněčné přežití..... | 4 |
| 10 Tabulka hodnot výsledků měření premature chromosome condensation..... | 5 |
| 11 Tabulka hodnot výsledků měření mikronukleí..... | 5 |
| 12 Tabulka hodnot výsledků měření aberací..... | 6 |
| 13 Tabulka hodnot výsledků měření peroxidace lipidů | 6 |
| 15 Tabulka hodnot výsledků měření přirozené antioxidanty - CAT..... | 7 |
| 16 Tabulka hodnot výsledků měření Premature chromosomal condensation | 7 |
| 14 Tabulka hodnot výsledků měření přirozené antioxidanty - GPx..... | 7 |
| 17 Tabulka hodnot výsledků měření přirozené antioxidanty - SOD | 8 |
| 18 Tabulka hodnot výsledků měření přirozené antioxidanty - GST..... | 9 |

Vlastní přílohy

3 Tabulka hodnot výsledků aberací

| Článek | Protector | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|----------------------|-----------|-----------|----------|--------|-------|-----------|----------|----------------|
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | AF | 10 µM | 0 Gy | 3.4 | 2.8 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | AF | 50 µM | 0 Gy | 3.4 | 3 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | AF | 50 µM | 2 Gy | 43.60 | 26.6 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | AF | 10 µM | 2Gy | 43.60 | 37 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | DC | 10 µM | 0 Gy | 0 | 0 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | DC | 50 µM | 0 Gy | 0 | 0 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | DC | 50 µM | 2 Gy | 17.00 | 7 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | RI | 10 µM | 0 Gy | 0 | 0 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | RI | 50 µM | 0 Gy | 0 | 0 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | RI | 50 µM | 2 Gy | 3.60 | 1.4 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | aberrace | RI | 10 µM | 2Gy | 3.60 | 1.8 | procenta |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | aberrace | | | 0 Gy | 0.2 | 0.2 | fragments/cell |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | aberrace | | | 10 Gy | 15 | 10 | fragments/cell |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | aberrace | | | 5 Gy | 8 | 5.5 | fragments/cell |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | aberrace | | | 7 Gy | 10.5 | 7.5 | fragments/cell |

1 Tabulka hodnot výsledků měření buněčných smrtí

| Článek | Protector | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|------------------------|-----------|--------------|----------|--------|-------|-----------|----------|----------|
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | buněčná smrt | | 24 h | 0 Gy | 4 | 9 | procenta |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | buněčná smrt | | 48 h | 0 Gy | 9 | 10 | procenta |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | buněčná smrt | | 24 h | 4 Gy | 27 | 28 | procenta |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | buněčná smrt | | 48 h | 4 Gy | 50.5 | 43 | procenta |

2 Tabulka hodnot výsledků měření apoptóz

| Článek | Protector | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|----------------------|-----------|-----------|----------|--------|-------|-----------|----------|----------|
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | apoptóza | | 0,2 µm | 0 Gy | 1 | 1 | procenta |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | apoptóza | | 2 hod | 7 Gy | 5 | 3 | procenta |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | apoptóza | | 24 hod | 7 Gy | 32 | 15 | procenta |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | apoptóza | | 48 hod | 7 Gy | 58 | 40 | procenta |

4 Tabulka hodnot výsledků měření comet assay - délka chvostu

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|------------------------|-----------|-------------|----------|----------|-------|-----------|----------|----------|
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | DT | | 0 Gy | 4 | 4 | procenta |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | DT | | 0 Gy | 4 | 4.2 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | | comet assay | DT | | 0 Gy | | | |
| Kumar, a další, 2015 | Sesamol | comet assay | DT | | 0 Gy | 5 | 5 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Melatonin | comet assay | DT | | 0 Gy | 5 | 5 | procenta |
| Smına, a další, 2015 | GT | comet assay | DT | | 0 Gy | 3.5 | 3.5 | procenta |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | DT | | 1 Gy | 7 | 5.5 | procenta |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | DT | | 1 Gy | 7 | 4.5 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | comet assay | DT | 1 µg/ml | 10 Gy | 3.5 | 2.9 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | comet assay | DT | 5 µg/ml | 10 Gy | 3.5 | 1.9 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | comet assay | DT | 25 µg/ml | 10 Gy | 3.5 | 0.8 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | comet assay | DT | 1 µg/ml | 10 Gy | 3.5 | 3 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | comet assay | DT | 5 µg/ml | 10 Gy | 3.5 | 2.4 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | comet assay | DT | 25 µg/ml | 10 Gy | 3.5 | 0.7 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | comet assay | DT | 1 µg/ml | 10 Gy | 5 | 3.8 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | comet assay | DT | 5 µg/ml | 10 Gy | 5 | 3 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | comet assay | DT | 25 µg/ml | 10 Gy | 5 | 2.8 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | comet assay | DT | 1 µg/ml | 10 Gy | 5.2 | 5.5 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | comet assay | DT | 5 µg/ml | 10 Gy | 5.2 | 3.6 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | comet assay | DT | 25 µg/ml | 10 Gy | 5.2 | 3.VI | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | comet assay | DT | 1 µg/ml | 15 Gy | 5.8 | 5.8 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | comet assay | DT | 5 µg/ml | 15 Gy | 5.8 | 3.3 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | comet assay | DT | 25 µg/ml | 15 Gy | 5.8 | 2.1 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | comet assay | DT | 1 µg/ml | 15 Gy | 5.9 | 5.8 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | comet assay | DT | 5 µg/ml | 15 Gy | 5.9 | 4 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | comet assay | DT | 25 µg/ml | 15 Gy | 5.9 | 1.2 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | comet assay | DT | 1 µg/ml | 15 Gy | 7.3 | 7.5 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | comet assay | DT | 5 µg/ml | 15 Gy | 7.3 | 7.3 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | comet assay | DT | 25 µg/ml | 15 Gy | 7.3 | 6.5 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | comet assay | DT | 1 µg/ml | 15 Gy | 7.5 | 7 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | comet assay | DT | 5 µg/ml | 15 Gy | 7.5 | 5.2 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | comet assay | DT | 25 µg/ml | 15 Gy | 7.5 | 5.2 | procenta |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | DT | | 2 Gy | 9 | 6 | procenta |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | DT | | 2 Gy | 8 | 4.9 | procenta |
| Kumar, a další, 2015 | Sesamol | comet assay | DT | | 2 Gy | 15.5 | 8 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Melatonin | comet assay | DT | | 2 Gy | 15.5 | 6 | procenta |
| Smına, a další, 2015 | GT | comet assay | DT | 10µg/ml | 2 Gy | 19 | 10.5 | procenta |
| Smına, a další, 2015 | GT | comet assay | DT | 50µg/ml | 2 Gy | 19 | 8.5 | procenta |
| Smına, a další, 2015 | GT | comet assay | DT | 100µg/ml | 2 Gy | 19 | 5.5 | procenta |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | DT | | 3 Gy | 11 | 7 | procenta |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | DT | | 3 Gy | 11 | 5 | procenta |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | DT | | 4 Gy | 15.5 | 5.5 | procenta |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | DT | | 4 Gy | 15 | 6 | procenta |

5 Tabulka hodnot výsledků měření comet assay – olive tail moment

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|------------------------|-----------|-------------|----------|----------|-------|-----------|----------|----------|
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | OTM | | 0 Gy | 2 | 2 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | OTM | | 0 Gy | 1.9 | 2 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Sesamol | comet assay | OTM | | 0 Gy | 1 | 1 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Melatonin | comet assay | OTM | | 0 Gy | 1 | 1 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | OTM | | 0 Gy | 0.7 | 0.7 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | OTM | | 1 Gy | 2.8 | 2.1 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | OTM | | 1 Gy | 2.6 | 2.3 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | OTM | | 2 Gy | 4 | 2.5 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | OTM | | 2 Gy | 4 | 2 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Sesamol | comet assay | OTM | | 2 Gy | 3.3 | 1.6 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Melatonin | comet assay | OTM | | 2 Gy | 3.3 | 1.2 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | OTM | 10µg/ml | 2 Gy | 5.5 | 1.5 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | OTM | 50µg/ml | 2 Gy | 5.5 | 2.3 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | OTM | 100µg/ml | 2 Gy | 5.5 | 1.5 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | OTM | | 3 Gy | 4.6 | 2.5 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | OTM | | 3 Gy | 4.3 | 2.5 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | OTM | | 4 Gy | 5.7 | 2.6 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | OTM | | 4 Gy | 5.1 | 2.1 | - |

6 Tabulka hodnot výsledků měření comet assya – tail lenght

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|------------------------|-----------|-------------|----------|----------|-------|-----------|----------|----------|
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TL | | 0 Gy | 23 | 22 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TL | | 0 Gy | 21 | 20 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Sesamol | comet assay | TL | | 0 Gy | 4.3 | 4.3 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Melatonin | comet assay | TL | | 0 Gy | 4.3 | 4.3 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | TL | | 0 Gy | 7 | 7 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TL | | 1 Gy | 26 | 24 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TL | | 1 Gy | 29 | 23 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TL | | 2 Gy | 32 | 27 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TL | | 2 Gy | 36 | 27 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Sesamol | comet assay | TL | | 2 Gy | 11 | 6.2 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Melatonin | comet assay | TL | | 2 Gy | 11 | 6.1 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | TL | 10µg/ml | 2 Gy | 25 | 11.5 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | TL | 50µg/ml | 2 Gy | 25 | 15 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | TL | 100µg/ml | 2 Gy | 25 | 12 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TL | | 3 Gy | 36 | 31 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TL | | 3 Gy | 36.5 | 29 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TL | | 4 Gy | 38 | 33 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TL | | 4 Gy | 40 | 26 | - |

8 Tabulka hodnot výsledků měření comet assay – tail moment

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|------------------------|-----------|-------------|----------|----------|-------|-----------|----------|----------|
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TM | | 0 Gy | 5 | 5 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TM | | 0 Gy | 4.5 | 4.3 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Sesamol | comet assay | TM | | 0 Gy | 1 | 1 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Melatonin | comet assay | TM | | 0 Gy | 1 | 1 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | TM | | 0 Gy | 0.5 | 0.5 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TM | | 1 Gy | 7 | 5 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TM | | 1 Gy | 7 | 5 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TM | | 2 Gy | 8 | 5.5 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TM | | 2 Gy | 8 | 6 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Sesamol | comet assay | TM | | 2 Gy | 4 | 2.1 | - |
| Kumar, a další, 2015 | Melatonin | comet assay | TM | | 2 Gy | 4 | 1.5 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | TM | 10µg/ml | 2 Gy | 5.6 | 1.5 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | TM | 50µg/ml | 2 Gy | 5.6 | 1.7 | - |
| Smina, a další, 2015 | GT | comet assay | TM | 100µg/ml | 2 Gy | 5.6 | 0.8 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TM | | 3 Gy | 10 | 5.75 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TM | | 3 Gy | 10.5 | 6 | - |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | comet assay | TM | | 4 Gy | 11.5 | 6 | - |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | comet assay | TM | | 4 Gy | 10.6 | 6 | - |

7 Tabulka hodnot výsledků měření reaktivních kyslíkových sloučenin

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|----------------------|-----------|-----------|----------|--------|-------|-----------|----------|----------------------------|
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | ROS | | 0,4 µm | 0 Gy | 12 | 12.1 | Mean fluorescent Intensity |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | ROS | | 0,1 µm | 7 Gy | 45 | 30 | Mean fluorescent Intensity |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | ROS | | 0,2 µm | 7 Gy | 45 | 18 | Mean fluorescent Intensity |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | ROS | | 0,4 µm | 7 Gy | 45 | 15 | Mean fluorescent Intensity |

9 Tabulka hodnot výsledků měření buněčné přežití

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|----------------------|-----------|-----------|----------|--------|-------|-----------|----------|----------|
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | survival | | 10 µM | 1 Gy | 80 | 90 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | survival | | 50 µM | 1 Gy | 80 | 95 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | survival | | 10 µM | 2 Gy | 61 | 85 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | survival | | 50 µM | 2 Gy | 61 | 90 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | survival | | 10 µM | 3 Gy | 48 | 67 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | survival | | 50 µM | 3 Gy | 48 | 70 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | survival | | 10 µM | 4 Gy | 27 | 43 | procenta |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | survival | | 50 µM | 4 Gy | 27 | 48 | procenta |

11 Tabulka hodnot výsledků měření mikronukleí

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|--------------------------|-----------|-------------|----------|------------|--------|-----------|----------|--------------|
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | DC | | 0 Gy | 5 | 5 | DC/100 cells |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | micronuclei | DC | | 0 Gy | 2 | 2 | DC/100 cells |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | DC | | 1 Gy | 20 | 12 | DC/100 cells |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | micronuclei | DC | | 1 Gy | 18 | 5 | DC/100 cells |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | DC | | 2 Gy | 40 | 19 | DC/100 cells |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | micronuclei | DC | | 2 Gy | 38 | 11 | DC/100 cells |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | DC | | 3 Gy | 65 | 25 | DC/100 cells |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | DC | | 4 Gy | 70 | 33 | DC/100 cells |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | micronuclei | DC | | 4 Gy | 54 | 19 | DC/100 cells |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | MN | | 0 Gy | 10 | 10 | MN/1000 BNC |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | micronuclei | MN | | 0 Gy | 5 | 5 | MN/1000 BNC |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | MN | | 1 Gy | 70 | 30 | MN/1000 BNC |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | micronuclei | MN | | 1 Gy | 45 | 5 | MN/1000 BNC |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | MN | | 2 Gy | 140 | 40 | MN/1000 BNC |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | micronuclei | MN | | 2 Gy | 152 | 10 | MN/1000 BNC |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | MN | | 3 Gy | 190 | 55 | MN/1000 BNC |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | micronuclei | MN | | 4 Gy | 230 | 50 | MN/1000 BNC |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | micronuclei | MN | | 4 Gy | 205 | 40 | MN/1000 BNC |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | micronuclei | | | 0 Gy | 2.5 | 4 | procenta |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | micronuclei | | | 0 Gy | 10 | 10 | MN/1000 BNC |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | micronuclei | | 10 μ M | 0 Gy | 4.20 | 4.2 | promile |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | micronuclei | | 50 μ M | 0 Gy | 4.2 | 6 | promile |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | micronuclei | | | 0.5 Gy | 2.5 | 6 | procenta |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | micronuclei | | | 1 Gy | 8 | 8 | procenta |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | micronuclei | | | 1 Gy | 60 | 25 | MN/1000 BNC |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | micronuclei | | | 2 Gy | 18 | 14 | procenta |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | micronuclei | | | 2 Gy | 125 | 40 | MN/1000 BNC |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | micronuclei | | 50 μ M | 2 Gy | 187 | 138.2 | promile |
| Cheki, a další, 2016 | Metformin | micronuclei | | 10 μ M | 2Gy | 187 | 153.6 | promile |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | micronuclei | | | 3 Gy | 170 | 50 | MN/1000 BNC |
| Theriot, a další, 2010 | DF-1 | micronuclei | | | 4 Gy | 29 | 19 | procenta |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | micronuclei | | | 4 Gy | 225 | 60 | MN/1000 BNC |

10 Tabulka hodnot výsledků měření premature chromosome condensation

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|-------------------------|-------------|-----------|----------|--------|-------|-----------|----------|--------------|
| Sebastià, a další, 2014 | curcumin | PCC | | | 0 Gy | 46 | 46 | N° Fragments |
| Sebastià, a další, 2014 | resveratrol | PCC | | | 0 Gy | 46 | 46 | N° Fragments |
| Sebastià, a další, 2014 | curcumin | PCC | | | 2 Gy | 54.5 | 52 | N° Fragments |
| Sebastià, a další, 2014 | resveratrol | PCC | | | 2 Gy | 54.5 | 53 | N° Fragments |
| Sebastià, a další, 2014 | curcumin | PCC | | | 4 Gy | 63 | 56 | N° Fragments |
| Sebastià, a další, 2014 | resveratrol | PCC | | | 4 Gy | 63 | 57.5 | N° Fragments |
| Sebastià, a další, 2014 | curcumin | PCC | | | 6 Gy | 72 | 62.5 | N° Fragments |
| Sebastià, a další, 2014 | resveratrol | PCC | | | 6 Gy | 72 | 63.5 | N° Fragments |

13 Tabulka hodnot výsledků měření peroxidace lipidů

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|--------------------------|-----------|-------------------|----------|----------|-------|-----------|----------|------------------------|
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 10 µg | 0 Gy | 9.5 | 9.2 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 10 µg | 1 Gy | 12 | 10 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 1 µg | 1 Gy | 12 | 11 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 5 µg | 1 Gy | 12 | 9 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 1 µg | 2 Gy | 15.2 | 13 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 5 µg | 2 Gy | 15.2 | 9.5 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 10 µg | 2Gy | 15.2 | 10 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 1 µg | 4 Gy | 18.5 | 15 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 5 µg | 4 Gy | 18.5 | 11 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | HP | 10 µg | 4Gy | 18.5 | 12.5 | $\times 10^{-5}$ mM/dL |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 10 µg | 0 Gy | 2 | 2 | n mol/mg protein |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 10 µg | 1 Gy | 3.5 | 2 | n mol/mg protein |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 1 µg | 1 Gy | 3.5 | 2 | n mol/mg protein |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 5 µg | 1 Gy | 3.5 | 1.5 | n mol/mg protein |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 1 µg | 2 Gy | 7.5 | 4.5 | n mol/mg protein |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 5 µg | 2 Gy | 7.5 | 1.5 | n mol/mg protein |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 10 µg | 2Gy | 7.5 | 2.7 | n mol/mg protein |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 1 µg | 4 Gy | 13.5 | 10 | n mol/mg protein |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 5 µg | 4 Gy | 13.5 | 3.5 | n mol/mg protein |
| Srinivasan, a další, 200 | lycopen | peroxidace lipidů | TBARS | 10 µg | 4Gy | 13.5 | 7 | n mol/mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | peroxidace lipidů | | | 0 Gy | 1.5 | 1.6 | mg/DL |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | peroxidace lipidů | | | 0 Gy | 1.5 | 1.4 | mg/DL |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | peroxidace lipidů | | | 1 Gy | 3.5 | 2.5 | mg/DL |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | peroxidace lipidů | | | 1 Gy | 3.5 | 2 | mg/DL |
| Szejk, a další, 2016 | EC | peroxidace lipidů | | 1 µg/ml | 15 Gy | 0.42 | 0.48 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | EC | peroxidace lipidů | | 5 µg/ml | 15 Gy | 0.42 | 0.32 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | EC | peroxidace lipidů | | 25 µg/ml | 15 Gy | 0.42 | 0.23 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | SO | peroxidace lipidů | | 1 µg/ml | 15 Gy | 0.47 | 0.47 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | SO | peroxidace lipidů | | 5 µg/ml | 15 Gy | 0.47 | 0.42 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | SO | peroxidace lipidů | | 25 µg/ml | 15 Gy | 0.47 | 0.06 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | RP | peroxidace lipidů | | 1 µg/ml | 15 Gy | 0.41 | 0.39 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | RP | peroxidace lipidů | | 5 µg/ml | 15 Gy | 0.41 | 0.23 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | RP | peroxidace lipidů | | 25 µg/ml | 15 Gy | 0.41 | 0.22 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | FV | peroxidace lipidů | | 1 µg/ml | 15 Gy | 0.48 | 0.49 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | FV | peroxidace lipidů | | 5 µg/ml | 15 Gy | 0.48 | 0.48 | nmol/ 10^6 cells |
| Szejk, a další, 2016 | FV | peroxidace lipidů | | 25 µg/ml | 15 Gy | 0.48 | 0.42 | nmol/ 10^6 cells |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | peroxidace lipidů | | | 2 Gy | 7.5 | 4 | mg/DL |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | peroxidace lipidů | | | 2 Gy | 7 | 2 | mg/DL |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | peroxidace lipidů | | | 3 Gy | 12 | 4.5 | mg/DL |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | peroxidace lipidů | | | 3 Gy | 12 | 2 | mg/DL |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | peroxidace lipidů | | | 4 Gy | 14 | 5 | mg/DL |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | peroxidace lipidů | | | 4 Gy | 15 | 2 | mg/DL |

12 Tabulka hodnot výsledků měření aberací

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|---------------------------|-----------|-----------|----------|--------|-------|-----------|----------|-----------------|
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | aberrace | | | 0 Gy | 63.76 | 61.31 | cell equivalent |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | aberrace | | | 4 Gy | 68.17 | 68.66 | cell equivalent |

15 Tabulka hodnot výsledků měření Premature chromosomal condensation

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|----------------------|-----------|-----------|----------|--------|-------|-----------|----------|----------|
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | PCC | | | 0 Gy | 14.3 | 14.3 | procenta |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | PCC | | | 10 Gy | 6.834 | 7.2 | procenta |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | PCC | | | 5 Gy | 10.72 | 13.5 | procenta |
| Dutta, a další, 2016 | G-002M | PCC | | | 7 Gy | 8.44 | 11 | procenta |

14 Tabulka hodnot výsledků měření přirozené antioxidanty - CAT

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|---------------------------|-----------|------------------------|----------|--------|-------|-----------|----------|----------------------------|
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | cat | | 0 Gy | 4.7 | 5 | U ^b /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | cat | 9 µg | 0 Gy | 5 | 4.9 | U ^b /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | cat | | 1 Gy | 3.1 | 4 | U ^b /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | cat | | 1 Gy | 3.4 | 4 | U ^b /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | cat | 10 µg | 1 Gy | 4 | 5.7 | U ^b /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | cat | | 2 Gy | 2.8 | 4 | U ^b /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | cat | | 2 Gy | 2.8 | 3.6 | U ^b /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | cat | 11 µg | 2 Gy | 2.7 | 4.7 | U ^b /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | cat | | 3 Gy | 2 | 3.8 | U ^b /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | cat | | 3 Gy | 2 | 4 | U ^b /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | cat | | 4 Gy | 1.5 | 3.5 | U ^b /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | cat | | 4 Gy | 1.2 | 4.6 | U ^b /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | cat | 12 µg | 4 Gy | 1.7 | 4.6 | U ^b /mg protein |

16 Tabulka hodnot výsledků měření přirozené antioxidanty - GPx

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|---------------------------|-----------|------------------------|----------|--------|-------|-----------|----------|----------------------------|
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | gpx | | 0 Gy | 12.3 | 12.2 | U ^c /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | gpx | 13 µg | 0 Gy | 11.8 | 11.8 | U ^b /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | gpx | | 1 Gy | 10 | 11.5 | U ^c /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | gpx | | 1 Gy | 9.8 | 12 | U ^c /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | gpx | 14 µg | 1 Gy | 9 | 12.5 | U ^c /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | gpx | | 2 Gy | 7.9 | 11.5 | U ^c /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | gpx | | 2 Gy | 8 | 11.5 | U ^c /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | gpx | 15 µg | 2 Gy | 8 | 12 | U ^c /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | gpx | | 3 Gy | 6 | 11.5 | U ^c /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | gpx | | 3 Gy | 5 | 11 | U ^c /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | gpx | | 4 Gy | 4 | 11 | U ^c /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | gpx | | 4 Gy | 4 | 12.3 | U ^c /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | gpx | 16 µg | 4 Gy | 4 | 11 | U ^c /mg protein |

17 Tabulka hodnot výsledků měření přirozené antioxidanty - SOD

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|---------------------------|-----------|------------------------|----------|---------|-------|-----------|----------|----------------------------|
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | sod | | 0 Gy | 15 | 15 | U ^a /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | sod | | 0 Gy | 14.5 | 15 | U ^a /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | sod | 5 µg | 0 Gy | 15 | 15 | U ^a /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | sod | | 1 Gy | 11 | 14 | U ^a /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | sod | | 1 Gy | 10 | 13.5 | U ^a /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | sod | 6 µg | 1 Gy | 12 | 14 | U ^a /mg protein |
| Szejk, a další, 2016 | EC | přirozené antioxidanty | sod | 1 µg/ml | 15 Gy | 76 | 78 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | přirozené antioxidanty | sod | 5 µg/ml | 15 Gy | 76 | 78 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | přirozené antioxidanty | sod | 25 µg/m | 15 Gy | 76 | 78 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | přirozené antioxidanty | sod | 1 µg/ml | 15 Gy | 73 | 73 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | přirozené antioxidanty | sod | 5 µg/ml | 15 Gy | 73 | 73 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | přirozené antioxidanty | sod | 25 µg/m | 15 Gy | 73 | 73 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | přirozené antioxidanty | sod | 1 µg/ml | 15 Gy | 78 | 78 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | přirozené antioxidanty | sod | 5 µg/ml | 15 Gy | 78 | 78 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | přirozené antioxidanty | sod | 25 µg/m | 15 Gy | 78 | 78 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | přirozené antioxidanty | sod | 1 µg/ml | 15 Gy | 79 | 80 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | přirozené antioxidanty | sod | 5 µg/ml | 15 Gy | 79 | 80 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | přirozené antioxidanty | sod | 25 µg/m | 15 Gy | 79 | 80 | procenta |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | sod | | 2 Gy | 7 | 13 | U ^a /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | sod | | 2 Gy | 7.5 | 14.5 | U ^a /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | sod | 7 µg | 2 Gy | 7 | 13.5 | U ^a /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | sod | | 3 Gy | 5 | 11.5 | U ^a /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | sod | | 3 Gy | 5 | 14 | U ^a /mg protein |
| Kalpana, a další, 2010 | DA | přirozené antioxidanty | sod | | 4 Gy | 3 | 11 | U ^a /mg protein |
| Kalpana, a další, 2009 | HN | přirozené antioxidanty | sod | | 4 Gy | 3 | 14.5 | U ^a /mg protein |
| Srinivasan, a další, 2009 | lycopen | přirozené antioxidanty | sod | 8 µg | 4 Gy | 4 | 14 | U ^a /mg protein |

18 Tabulka hodnot výsledků měření přirozené antioxidanty - GST

| Článek | Protektor | Sledované | Parametr | Určení | Dávka | Bez látky | Chráněno | Jednotky |
|----------------------|-----------|------------------------|----------|----------|-------|-----------|----------|----------|
| Szejk, a další, 2016 | EC | přirozené antioxidanty | gst | 1 µg/ml | 15 Gy | 72 | 72 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | přirozené antioxidanty | gst | 5 µg/ml | 15 Gy | 72 | 72 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | EC | přirozené antioxidanty | gst | 25 µg/ml | 15 Gy | 72 | 72 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | přirozené antioxidanty | gst | 1 µg/ml | 15 Gy | 68 | 68 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | přirozené antioxidanty | gst | 5 µg/ml | 15 Gy | 68 | 68 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | SO | přirozené antioxidanty | gst | 25 µg/ml | 15 Gy | 68 | 68 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | přirozené antioxidanty | gst | 1 µg/ml | 15 Gy | 70 | 71 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | přirozené antioxidanty | gst | 5 µg/ml | 15 Gy | 70 | 71 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | RP | přirozené antioxidanty | gst | 25 µg/ml | 15 Gy | 70 | 71 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | přirozené antioxidanty | gst | 1 µg/ml | 15 Gy | 72 | 73 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | přirozené antioxidanty | gst | 5 µg/ml | 15 Gy | 72 | 73 | procenta |
| Szejk, a další, 2016 | FV | přirozené antioxidanty | gst | 25 µg/ml | 15 Gy | 72 | 73 | procenta |