

# 1 BIOLOGICKÉ ÚČINKY IONIZUJÚCEHO ŽIARENIA

## UČEBNÉ CIELE

Študent by mal vedieť popísať etapy a mechanizmy účinkov ionizujúceho žiarenia.

## KĽÚČOVÉ SLOVÁ

DNA, radikály, elektrolyza

Biologické účinky žiarenia závisia od viacerých faktorov (celková dávka, dávkový príkon, fragmentácia ožiarenia, druh žiarenia a jeho energia, fyzikálne a chemické prostredie, spôsob ožiarenia a pod.) Všeobecne sa dá povedať, že fylogeneticky nižšie druhy sú voči ožiareniu odolnejšie. Na hodnotenie odolnosti rôznych biologických druhov pri ožiarení sa používa veličina LD50/30 reprezentujúca dávku, pri ktorej zomrie 50% ožiarených jedincov do 30 dní tab.1.

Tabuľka 1

| Druh         | LD50/30 Gy | Druh                    | LD50/30 Gy |
|--------------|------------|-------------------------|------------|
| KOZA         | 3,5        | KRÁLIK                  | 8          |
| MORSKÉ PRASA | 4          | ŠKREČOK                 | 9          |
| OŠIPANÁ      | 4          | ŽABA                    | 10         |
| PES          | 4          | HAD                     | 200        |
| ČLOVEK       | 4,5        | KVASINKY                | 400        |
| OPICA        | 5,5        | ŠKORPIÓN                | 1000       |
| MYŠ          | 5,5        | PRVOK, AMÉBA            | 1000       |
| POTKAN       | 6          | MIKROCOCCUS RADIODURANS | 7500       |
| MUL          | 6,5        |                         |            |

Tabuľka 2

| Čas   | Udalosť   |
|---|---|
| Fyzikálne štádium $<10^{-15}$ s   | Vytvorenie $H_2O^+$ , $H_2O^*$ , subexitačných elektrónov, ktoré sú od pôvodnej stopy vo vzdialenosti $<0,1\mu m$   |
| Predchemické štádium od $\approx 10^{-15}$ s do $\approx 10^{-12}$ s                    | Nahradenie $H_2O^+$ , $H_2O^*$ , subexitačných elektrónov produktami $H_3O^+$ , OH, $e_{aq}$ , H, $H_2$   |
| Chemické štádium od $\approx 10^{-12}$ s do $\approx 10^{-6}$ s                         | Difúzia $H_3O^+$ , OH, $e_{aq}$ , H a ich vzájomná reakcia, alebo ich rozptýlenie do prostredia. Interakčné reakcie sú ukončené do $10^{-6}$ s  |
| Biologické štádium<br>$\leq 10^{-3}$ s<br>$\leq 1$ s<br>Minúty<br>Dni<br>Týždne<br>Roky | Reakcie radikálov s biologicky významnými molekulami<br>Biochemické zmeny<br>Vplyv na delenie buniek<br>Zmeny v zažívacích orgánoch a centrálnom nervovom systéme<br>Rozšírenie pľúcnych fibrosisov<br>Šedý zákal a objavovanie sa zhubných nádorov.<br>Genetické zmeny v potomstve |

U človeka môže spôsobiť smrť už dávka 1 až 2,5 Gy. Dávka, ktorá spôsobí smrť všetkých jedincov LD100 je 6 Gy. Rádiosenzitivita závisí od pohlavia a veku.

Samotná absorpcia energie (resp. absorbovaná dávka) organizmom úplne nevysvetľuje škodlivý účinok žiarenia na ľudský organizmus. Ak by sme totiž vychádzali zo smrtelnej dávky na celé telo 6 Gy, dospeli by sme k záveru, že pri tejto dávke sa v 1 cm<sup>3</sup> väziva vytvorí 1015 iónov, čo predstavuje iba jednu ionizovanú molekulu vody z 107 molekúl. Zároveň by sme zistili, že jedinec s hmotnosťou 70 kg pri letálnej dávke LD 50/30 = 4 Gy absorbuje energiu obsiahnutú v lyžičke čaju s teplotou 60 °C. Aj z týchto príkladov vyplýva, že iba množstvo absorbovanej energie nemôže byť veličinou, ktorá komplexne popisuje biologické účinky.

Celkové biologické reakcie po ožiarení sú súhrnom fyzikálnych, chemických a biologických procesov ako aj procesov, ktoré smerujú k úprave vzniknutých poškodení do pôvodného stavu.

## 1.1 ŠTÁDIÁ PROCESOV VEDÚCICH K BIOLOGICKÝM ÚČINKOM

Na pochopenie účinkov ionizujúceho žiarenia je potrebné popísať chemické zmeny vyvolané ionizujúcim žiarením vo vode, pretože bunky cicavcov obsahujú až 70-80 percent tejto kvapaliny (10-20 % proteínov, 10% karbohydrátov a 2-3% lipidov). Prechodom žiarenia cez vodné prostredie sa vytvárajú sekundárne elektróny, ktorých dominantná časť dosahuje energiu 10-70eV. Energia týchto častíc za relatívne krátky čas (do 10<sup>-15</sup>s) klesne na subexcitáciu úroveň (7.4 eV pre vodu), ktorá už nepostačuje na vyvolanie elektrónových prechodov v atómovom prostredí. V rámci tohto procesu možno identifikovať rôzne štádiá radiačných účinkov, ktoré rozdiskutujeme v nasledovných častiach. Časová škála týchto etáp, ktorá predstavuje asi 20 rádov (10<sup>-15</sup>s – roky ) je sumarizovaná v tabuľke 2 spolu s prebiehajúcimi udalosťami. Biologický účinok teda považujeme za výsledok veľkého počtu najrôznejších procesov prebiehajúcich v ožiarenom biologickom materiáli už od absorbovania energie žiarenia.

Jednotlivé etapy poškodenia môžeme rozdeliť do štyroch štádií (tab.2):

**I. Fyzikálne štádium.** V tomto štádiu dochádza k absorpcii ionizujúceho žiarenia ožiareným tkanivom. K absorpcii energie môže dôjsť v samotnej biologickej molekule alebo v jej okolí, kedy nie je molekula ovplyvnená žiarením priamo, ale prostredníctvom procesov, popísaných neskôr. V súvislosti s formou absorpcie hovoríme preto o priamych a nepriamych účinkoch ionizujúceho žiarenia. Absorbovaním energie sa molekula dostáva prevažne do excitovaného alebo ionizovaného stavu. Priestorové usporiadanie aktivovaných molekúl označovaných tiež ako primárne produkty je veľmi nehomogénne. Časový interval existencie týchto stavov sa odhaduje na 10<sup>-17</sup> s – 10<sup>-13</sup> s.

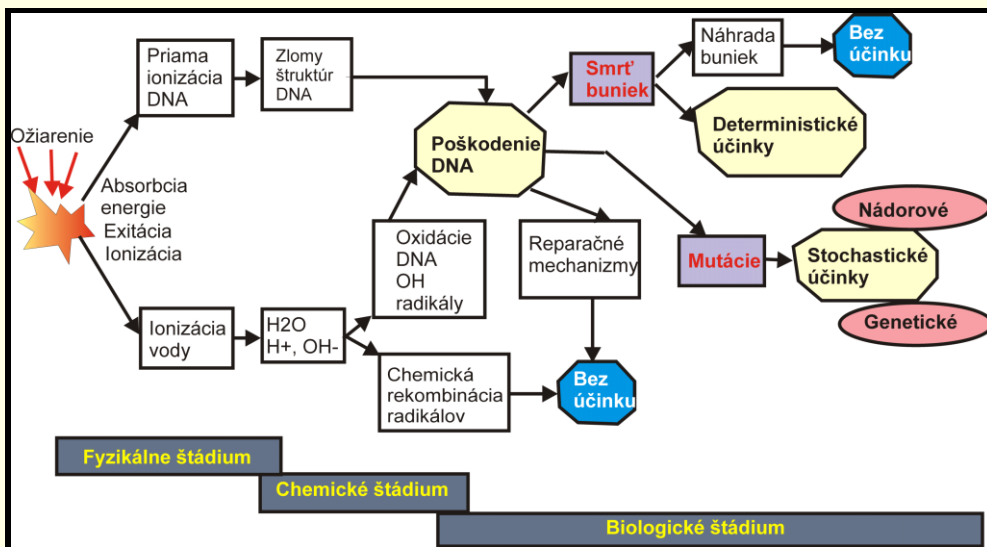
**II. Fyzikálne - chemické štádium.** Primárne produkty rýchlo vstupujú do ďalších reakcií, ku ktorým dochádza spontánne alebo následkom zrážok s okolitými molekulami. Reakcie prebiehajúce v tomto štádiu sa označujú ako sekundárne procesy. Patrí k nim disociácia molekúl a iónov, prenos náboja, vnútorná konverzia, rekombinácia, a tiež reakcie aktivovaných molekúl a iónov s neaktivovanými molekulami. Časť energie excitovaných molekúl sa však môže preniesť na iné molekuly. Ide o tzv. intermolekulárny prenos energie. Predpokladá sa, že sa ním zvyšuje nepriamy účinok ionizujúceho žiarenia. Aj v tomto štádiu trvajú procesy veľmi krátku dobu – odhaduje sa asi na 10<sup>-10</sup> s.

**III. Chemické štádium.** Vzniknuté ióny, radikály, excitované atómy a ďalšie produkty reagujú s biologicky dôležitými organickými molekulami (atakujú molekuly DNA, RNA, enzýmy, proteíny) a menia ich zloženie a funkcie. Typickou poruchou na molekulárnej úrovni sú zlomy vlákna molekuly DNA (jednozlomy, dvojzlomy). Zároveň môžu vznikať atypické väzbové „mosty“ vo vnútri dvojvlákna DNA a ďalšie chemické zmeny. Jednotlivé procesy tohto štádia trvajú rôzne dlho - od tisícín sekundy až jednotiek sekúnd, v závislosti od transportnej doby reaktívnej zložky z miesta vzniku do miesta lokalizácie napadnutej biomolekuly.

**IV. Biologické štádium.** Molekulárne zmeny v biologicky dôležitých látkach (v DNA, enzýmoch, proteínoch) môžu vyústiť do morfológických a funkčných zmien buniek, orgánov a organizmu ako celku. Biologické štádium sa pri vysokých dávkach žiarenia môže prejavíť už po niekoľkých desiatkach minút (akútne poškodenie alebo choroba z ožiarenia), alebo doba latencie môže predstavovať niekoľko rokov alebo desiatok rokov (neskoré stochastické účinky). Procesy v tomto štádiu môžeme chápať ako odpoveď biologického systému na prítomnosť chemických produktov, ktoré vznikli následkom ožiarenia (mohlo dôjsť k zmene štruktúry DNA, enzýmov, koenzýmov a pod.). Predpokladá sa, že niektoré z týchto produktov vstupujú do metabolických procesov. Toto štádium nie je zatiaľ uspokojivo vysvetlené, pretože v ožiarenom organizme môžu aj naďalej prebiehať metabolické procesy normálne, a len náhodne môže do nich vstúpiť chemicky zmenená látka. Dokonca niektoré z týchto zmenených biochemických reakcií nemusia viesť k žiadnemu konečnému efektu.

Spolupôsobenie biochemických zmien v ožiarenom systéme s metabolickými procesmi vedie k prechodu z molekulárneho poškodenia k biologicky vyšším formám poškodenia – mutácii, smrti bunky alebo i organizmu. Neskoršími účinkami žiarenia sú napríklad leukémia alebo nádory. Doba trvania biologického štádia môže byť až niekoľko desiatok rokov.

Procesy prebiehajúce v jednotlivých štádiách radiačného poškodenia sú zjednodušené znázornené na obrázku 1. Jednotlivé štádiá radiačného poškodenia sa však od seba nedajú ostro odlíšiť, pretože prechod od jedného k druhému je kontinuálny.



Obr. 1.

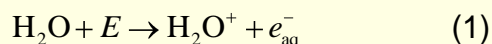
S každým radiačným poškodením je vždy spojený aj opačný – reparačný proces. Reparačné procesy, ku ktorým dochádza v priebehu radiačného poškodenia môžeme rozdeliť do štyroch etáp:

- I. rekombinačné procesy fyzikálno chemickej povahy, ktorých doba trvania je  $10^{-10} - 10^{-6}$  s
- II. intracelulárne reparačné procesy spojené so spotrebou energie (napr. reparácia DNA, spojenie chromozomálnych zlomov, atď.); tieto procesy sú ukončené do 24 hodín po ožiarení
- III. regenerácia bunkových populácií trvajúca niekoľko dní
- IV. všeobecné procesy zotavenia organizmu ako celku, ktoré prebieha aj niekoľko desiatok rokov.

Procesy prebiehajúce v tele po ožiarení tvoria teda veľmi komplikovaný systém zmien, ktoré musí organizmus podstúpiť od začiatku ožarovania až po manifestáciu biologického účinku.

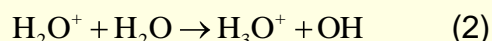
## Fyzikálne a chemické štádium (účinnosť žiarenia na molekuly vody - rádiolýza)

Prechodom ionizujúceho žiarenia vodným prostredím a následným absorbovaním jeho uvoľnenej energie dochádza k excitovaniu a ionizovaniu molekúl vody a k produkcii  $\text{H}_2\text{O}^*$ ,  $\text{H}_2\text{O}^+$ , elektrónov. Pohltaním energie presahujúcej väzbovú energiu elektrónu ( $E > 16\text{eV}$ ) je uvoľnený elektrón  $e^-$  a molekula vody sa mení na ión  $\text{H}_2\text{O}^+$ :



Toto tzv. fyzikálne štádium trvá  $\leq 10^{-15}\text{s}$  a všetky vytvorené produkty sa nachádzajú v priestore stopy ionizujúcej častice. V ďalšej fáze, v tzv. predchemickom štádiu (od  $\approx 10^{-15}\text{s}$  do  $\approx 10^{-12}\text{s}$ ) produkty rádiolýzy vody sa difúziou premiestňujú z miesta ich vzniku a indukujú nasledovné zmeny:

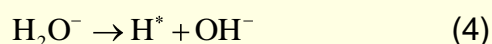
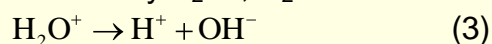
1. Ionizované molekuly vody  $\text{H}_2\text{O}^+$  migrujú vo vodnom roztoku a reagujú s okolitými molekulami pričom vznikajú ióny  $\text{H}_3\text{O}^+$  a hydroxylový radikál:



2. Excitovaná molekula vody sa zbavuje svojej nadbytočnej energie buď stratou elektrónu, alebo sa disociuje:  $\text{H}_2\text{O}^* \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + e^-$   
 $\text{H}_2\text{O}^* \rightarrow \text{H} + \text{OH}$

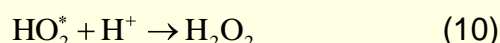
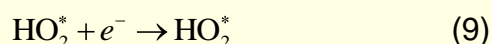
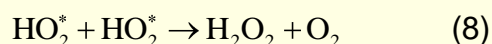
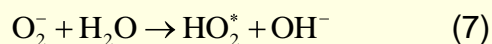
3. Elektróny vytvorené v procese ionizácie majú dostatok energie na ionizovanie a excitovanie ďalších molekúl vody, pokiaľ ich energia neklesne pod tzv. subexcitačnú prahovú energiu vody  $\approx 7,4\text{eV}$ . Uvoľnený elektrón môže zreagovať s ďalšími molekulami vody za vzniku iónu  $\text{H}_2\text{O}^-$  prostredníctvom reakcie  $e^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}^-$ . Subexcitované elektróny strácajú energiu excitovaním vibračných a rotačných stavov vody (termalizácia elektrónov), pričom vo finálnej fáze sú lokalizované v strede niekoľkých polarizovaných molekúl vody. Takto vzniknutý klaster sa nazýva hydratovaný elektrón a symbolicky sa zapisuje  $e_{\text{aq}}^-$ .

Vzniknuté ióny  $\text{H}_2\text{O}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}^-$  sú nestabilné a disociáciou vytvárajú voľné radikály  $\text{OH}^*$  a  $\text{H}^*$ :



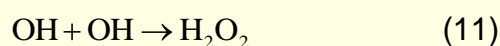
**Výsledkom jednej ionizácie vody bez prítomnosti kyslíka môže byť teda vznik dvoch radikálov a dvoch iónov.**

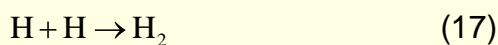
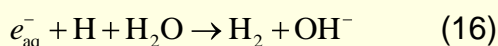
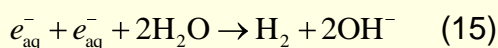
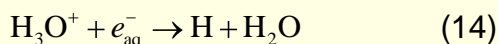
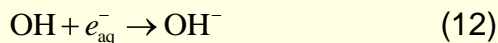
Rádiolýza vody za prítomnosti molekulárneho kyslíka prebieha podľa nasledovných rovníc:



V prítomnosti kyslíka sa účinky žiarenia zosilňujú. Jedným z dôvodov je vznik reaktívnych peroxylových radikálov, vo vode v prítomnosti kyslíka vzniká peroxyradikál  $\text{HO}_2^*$ .

Zhruba po uplynutí  $10^{-12}\text{s}$  po prechode nabitou časticou vodným prostredím sú vytvorené štyri produkty:  $\text{H}_2\text{O}^+$ ,  $\text{OH}$ ,  $e_{\text{aq}}^-$  a  $\text{H}$ , nachádzajúce sa v blízkosti pôvodných produktov rádiolýzy, z ktorých vznikli. Tri zo vzniknutých reaktantov  $\text{OH}$ ,  $e_{\text{aq}}^-$  a  $\text{H}$  sú voľné, chemicky veľmi reaktívne radikály. Difúznym procesom sú redistribuované a ak sa dostanú do vzájomnej blízkosti, zinteragujú. Medzi najvýznamnejšie reakcie možno považovať nasledovné:





Výsledkom týchto reakcií (okrem 4. reakcie v poradí) je odstránenie vytvorených radikálov. Ich pohyb počas difúzie si možno predstaviť ako náhodné kráčanie, pričom za čas  $\tau$  sa rozptýlia do strednej vzdialenosti  $\lambda$  od miesta vzniku, pričom:

$$\lambda = \sqrt{6D\tau} \quad (18)$$

Vo všeobecnosti možno predpokladať, že každý reaktant má reakčný rádius  $R$ . Ak vzájomná vzdialenosť dvoch reaktantov je menšia ako suma ich reakčných rádiusov, potom zinteragujú. Prehľad difúzných konštánt  $D$  a reakčných rádiusov  $R$  je v tab. 3.

Tabuľka 3. Prehľad radiačných rádiusov  $R$  a difúzných konštánt  $D$

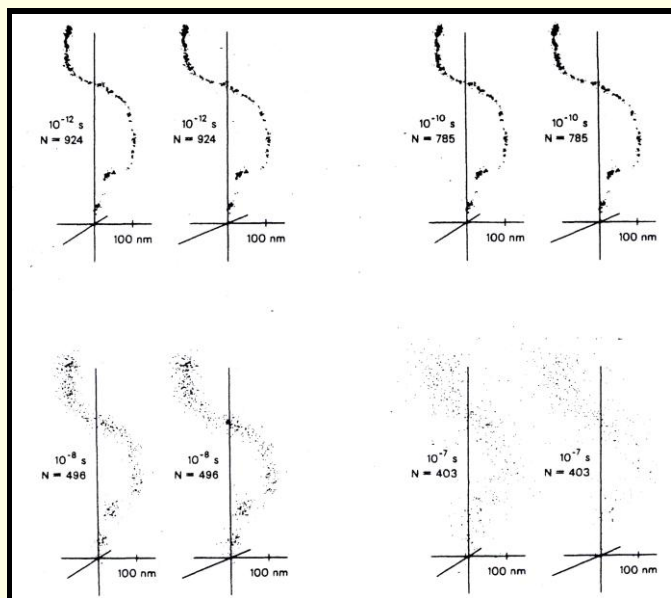
| Reaktant               | $D(10^{-5}\text{cm}^2\text{s}^{-1})$ | $R$ (Å) |
|------------------------|--------------------------------------|---------|
| OH                     | 2                                    | 2,4     |
| $e_{\text{aq}}$        | 5                                    | 2,1     |
| $\text{H}_3\text{O}^+$ | 8                                    | 0,30    |
| H                      | 8                                    | 0,42    |

### Príklad

Odhadnite vzdialenosť, do ktorej difundoval OH radikál za  $10^{-12}$  s.

### Riešenie

Z rovnice a z tabuľky priamo vyjadríme difúznú vzdialenosť  $\lambda = \sqrt{6\tau D} = \sqrt{6 \cdot 10^{-12} \cdot 2 \cdot 10^{-5}} \text{ cm} = 1,1 \text{ Å}$ . Pre porovnanie priemer molekuly vody je 2,9 Å.



Obr. 2.

Produkty rádiolýzy vody vzniknuté prechodom elektrónu s energiou 4 keV cez vodu v štyroch rôznych časoch

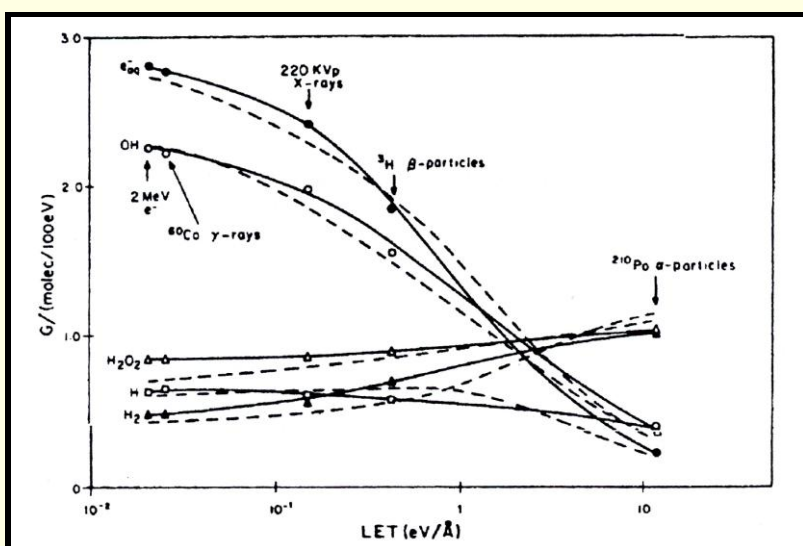


Na obr.2 sú bodkami znázornené **produkty rádiolýzy** vody OH, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, e<sub>aq</sub><sup>-</sup>, H, ktoré vznikli prechodom elektrónu s počiatočnou energiou 4 keV v štyroch rôznych časoch (10<sup>-12</sup>s, 10<sup>-10</sup>s, 10<sup>-8</sup>s, 10<sup>-7</sup>s). Na obrázku sú zaznamenané aj ich počty. V čase 10<sup>-12</sup>s hustota produktov rádiolýzy rastie ku koncu stopy, kde lineárny prenos energie je najväčší. V ďalších troch časových okamihoch hustota produktov postupne klesá na N = 403 a pôvodná štruktúra stopy postupne mizne a difúziou sa rozširuje. Na ďalšom obrázku je pre porovnanie znázornená stopa protónu s energiou 2 MeV. Na rozdiel od stopy elektrónu je trajektória protónov priamka a vzhľadom na vysokú hodnotu LET (**Linear energy transfer** - prenesená energia na jednotku dĺžky dráhy – keV/μm) sú reaktanty husto rozmiestnené pozdĺž pôvodnej stopy.

V radiačnej chémii sa definuje veličina G – rádiochemický výťažok. **Rádiochemický výťažok G** jednotlivých produktov (radikálov iónov a molekúl) sa udáva v ich priemernom počte vyprodukovanom na 100 eV uvoľnenej energie až do ich úplného zastavenia. Vzhľadom na prebiehajúce reakcie medzi radikálmi ich počet s časom klesá a veličina - rádiochemický výťažok G sa prirodzene znižuje. Opačnú časovú závislosť G možno vidieť pre produkty týchto reakcií, ktorých počet naopak stúpa. Po uplynutí času 10<sup>-6</sup> s sú dôsledkom difúzie radikály od seba vzdialené a ich ďalšia vzájomná reakcia je málo pravdepodobná, preto hodnota G sa ďalej významne nemení. V tabuľke 4 nájdeme typické hodnoty rádiochemického výťažku G v čase 0,28 μs pre elektróny s rôznou počiatočnou energiou.

Tabuľka 4.

|                     | Produkty                      | Energia elektrónu (eV) |      |      |      |      |      |       |       |
|---------------------|-------------------------------|------------------------|------|------|------|------|------|-------|-------|
|                     |                               | 100                    | 200  | 500  | 750  | 1000 | 5000 | 10000 | 20000 |
| REAKTANTY           | OH                            | 1,17                   | 0,72 | 0,46 | 0,39 | 0,39 | 0,74 | 1,05  | 1,10  |
|                     | H <sub>3</sub> O <sup>+</sup> | 4,97                   | 5,01 | 4,88 | 4,97 | 4,86 | 5,03 | 5,19  | 5,13  |
|                     | e <sub>aq</sub> <sup>-</sup>  | 1,87                   | 1,44 | 0,82 | 0,71 | 0,62 | 0,89 | 1,18  | 1,13  |
| MOLEKULOVÉ PRODUKTY | H                             | 2,52                   | 2,12 | 1,96 | 1,91 | 1,96 | 1,93 | 1,90  | 1,99  |
|                     | H <sub>2</sub>                | 0,74                   | 0,86 | 0,99 | 0,95 | 0,93 | 0,84 | 0,81  | 0,80  |
|                     | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 1,84                   | 2,04 | 2,04 | 2,00 | 1,97 | 1,86 | 1,81  | 1,80  |



Obr. 3.

Výťažky jednotlivých reaktantov v závislosti od LET

Produkcia reaktantov a molekulových produktov v závislosti od počiatočnej energie elektrónov zodpovedá počiatočnej energii elektrónov 750-1000 eV. Je to spôsobené pravdepodobne tým, že po prechode elektrónov vznikajú najvhodnejšie podmienky pre reakcie, ktoré majú za následok ich rýchle odstránenie zo stopy elektrónu a následné zníženie rádiochemického výťažku G. Pri nižších energiách v čase 10<sup>-12</sup> s je počet reaktantov nižší, podmienky pre ich difúziu v prostredí sú priaznivejšie v porovnaní s podmienkami na ich vzájomné reakcie. Pri vysokých počiatočných energiách elektrónov hodnota LET je nižšia

a preto sú reaktanty čase ich zrodu v ( $10^{-12}$ s) viac roztriahnuté v priestore, čo má za následok zníženie pravdepodobností ich vzájomnej reakcie.

Vo všeobecnosti teda platí:

1. Lineárny prenos energie je pre vyššie energie častíc vždy nižší, a preto počiatočná hustota rozmiestnenia reaktantov ( $10^{-12}$ s) je nižšia. Pravdepodobnosť ich vzájomnej reakcie je nižšia, čo má za následok zvyšovanie hodnoty  $G$ , na druhej strane sa znižuje počet produktov reakcie.

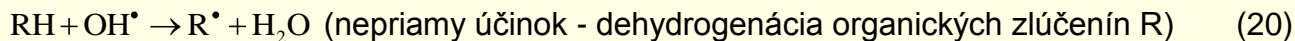
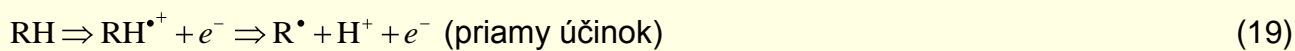
Výťažok molekúl (obr. 3) vzrastá a výťažok radikálov klesá so zväčšovaním LET. Žiarenie s vysokou hodnotou LET produkuje pozdĺž svojej trajektórie radikály, nachádzajúce sa v relatívne blízkej vzdialenosti, čo vedie k ich rekombinácii s následným zvýšením výťažku molekulových produktov.

2. Elektróny, alfa častice a protóny po prechode daným prostredím produkujú v čase  $10^{-15}$ s tie isté reaktanty rádiolýzy:  $\text{H}_2\text{O}^+$ ,  $\text{H}_2\text{O}^*$  a subexcitované elektróny. Spektrum a množstvo chemických produktov vzniknutých v neskorších časoch sú spôsobené ich rôznym počiatočným priestorovým rozložením.

### Radikálové reakcie organických látok vo vodnom prostredí

Ionizujúcim žiarením vzniknuté radikály sú chemicky veľmi reaktívne, majú silné oxidačné a redukčné vlastnosti. Keďže obsahujú nepárový elektrón, pri stretnutí dvoch voľných radikálov reagujú spolu a vytvárajú chemickú väzbu zdieľaním ich nepárového elektrónu. Voľné radikály reagujú aj s ostatnými „normálnymi“ molekulami.

Radikály organických molekúl vznikajú ako dôsledok priameho a nepriameho účinku:



Väčšina organických zlúčenín obsahuje niekoľko atómov vodíka a preto z jednej organickej molekuly sa môže vytvoriť niekoľko rôznych organických radikálov  $\text{R}^*$ . V mnohých prípadoch je určitý vodíkový atóm organickej molekuly viacej labilný ako ostatné, a preto prevláda tvorba určitého radikálu.

V neprítomnosti kyslíka môžu organické radikály reagovať podľa nasledovnej schémy:

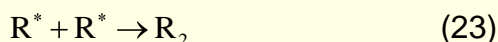
Organický radikál  $\text{R}^*$  zreaguje s iným organickým radikálom  $\text{X}^*$



ak je miesto radikálu  $\text{X}^*$  atóm vodíka, dochádza k obnove pôvodnej štruktúry:



Organický radikál zreaguje s tým istým organickým radikálom (dimerizácia):



Táto reakcia je veľmi častá a spája sa so vznikom závažných genetických zmien, napr. vznik diméru thyminu.

Reakcia radikálov vedie k prestavbe molekúl:

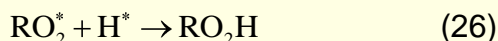


napr. ( $\text{HO}_2^* + \text{HO}_2^* \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ )

V prítomnosti kyslíka vznikajú peroxylové radikály:



Peroxyradikály sú veľmi reaktívne a reagujú s ďalšími molekulami. Kombináciou organických molekúl a peroxyradikálov s peroxyradikálmi  $\text{HO}_2^*$  a iných radikálov môže nastať prestavba organických molekúl, ktoré tvoria funkčné miesta biologicky dôležitých makromolekúl. Inými typmi reakcií peroxyradikálov je ich redukcia na hydroperoxydy, ktoré sú stále.



Peroxyradikály sú príčinou zvýšeného radiačného poškodenia v prítomnosti kyslíka, pretože znemožňujú priebeh chemických reakcií vedúcich k reparácií.

| Reaction  | $k$<br>$\text{dm}^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ | Reaction  | $k$<br>$\text{dm}^3 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ |
|---|--|---|--|
| $\text{OH}^\cdot + \text{OH}^\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$                        | $2k = 1.1 \cdot 10^{10}$                         | $\text{H}^\cdot + \text{OH}^\cdot \rightarrow \text{e}_{\text{aq}}^-$                         | $2.2 \cdot 10^7$                                 |
| $\text{OH}^\cdot + \text{O}^\cdot \rightarrow \text{HO}_2^\cdot$                            | $2.0 \cdot 10^{10}$                              | $\text{H}^\cdot + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{H}_2\text{O}$      | $9.0 \cdot 10^7$                                 |
| $\text{OH}^\cdot + \text{H}_2 \rightarrow \text{H}^\cdot + \text{H}_2\text{O}$              | $4.2 \cdot 10^7$                                 | $\text{H}^\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2^\cdot$                                   | $2.1 \cdot 10^{10}$                              |
| $\text{OH}^\cdot + \text{OH}^\cdot \rightarrow \text{O}^\cdot + \text{H}_2\text{O}$         | $1.3 \cdot 10^{10}$                              | $\text{H}^\cdot + \text{HO}_2^\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$                         | $\sim 10^{10}$                                   |
| $\text{OH}^\cdot + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{HO}_2^\cdot$ |  | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^\cdot + \text{OH}^\cdot$    | $1.9 \cdot 10^1$                                 |
| $\quad \quad \quad \leftrightarrow \text{O}_2^\cdot + \text{H}_3\text{O}^+$                 | $2.7 \cdot 10^7$                                 | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{e}_{\text{aq}}^- \rightarrow \text{H}_2 + 2\text{OH}^\cdot$   | $2k = 1.1 \cdot 10^{10}$                         |
| $\text{OH}^\cdot + \text{HO}_2^\cdot \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{HO}_2^\cdot$       |  | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{H}^\cdot \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^\cdot$            | $2.5 \cdot 10^{10}$                              |
| $\quad \quad \quad \leftrightarrow \text{O}_2^\cdot + \text{H}_3\text{O}^+$                 | $7.5 \cdot 10^9$                                 | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{OH}^\cdot \rightarrow \text{OH}^\cdot$                        | $3.0 \cdot 10^{10}$                              |
| $\text{OH}^\cdot + \text{H}_2\text{O}_2^+ \rightarrow \text{H}_3\text{O}^+ + \text{O}_2$    | $1.2 \cdot 10^{10}$                              | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{O}^\cdot \rightarrow 2\text{OH}^\cdot$                        | $2.2 \cdot 10^{10}$                              |
| $\text{OH}^\cdot + \text{HO}_2^\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$           | $6.0 \cdot 10^9$                                 | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{H}^\cdot$                    | $2.3 \cdot 10^{10}$                              |
| $\text{OH}^\cdot + \text{O}_2^\cdot \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{O}_2$               | $8.0 \cdot 10^9$                                 | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{OH}^\cdot$ | $1.1 \cdot 10^{10}$                              |
| $\text{H}^\cdot + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2 + \text{OH}^\cdot$              | $1.0 \cdot 10^1$                                 | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{HO}_2^\cdot \rightarrow \text{OH}^\cdot + 2\text{OH}^\cdot$   | $3.5 \cdot 10^{10}$                              |
| $\text{H}^\cdot + \text{H}^\cdot \rightarrow \text{H}_2$                                    | $2k = 1.55 \cdot 10^{10}$                        | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2^\cdot$                            | $1.9 \cdot 10^{10}$                              |
| $\text{H}^\cdot + \text{OH}^\cdot \rightarrow \text{H}_2\text{O}$                           | $7.0 \cdot 10^9$                                 | $\text{e}_{\text{aq}}^- + \text{O}_2^\cdot \rightarrow \text{O}_2^{2-}$                       | $1.3 \cdot 10^{10}$                              |

Tabuľka 5. Najvýznamnejšie reakcie v rádiolýze čistej vody a ich reakčné rýchlostné konštanty.

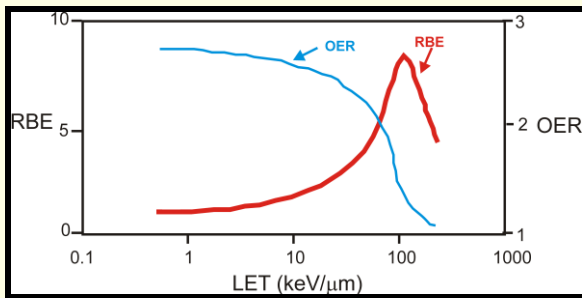
Podiel priamych a nepriamych účinkov žiarenia na radiačných zmenách závisí od mnohých faktorov: stability a vlastnostiach sledovaných biologických štruktúr, teplote ožarovaného biologického objektu, dávkovej rýchlosti, absorbovanej dávky, kvalite žiarenia (neutróny a alfa častice vyvolávajú vyšší nepriamy účinok ako žiarenie s nízkou hodnotou LET). Rozhodujúci význam má kvalita prostredia, v ktorom sa ožarovaná biologická štruktúra nachádza. V prostredí bez prítomnosti vody sa prejavuje takmer iba priamy účinok. Vo vodnom prostredí najmä v prítomnosti kyslíka sa zvyšuje podiel nepriameho účinku v dôsledku interakcie reaktívnych radiačných štiepných produktov so sledovanými biologickými štruktúrami. Výsledný stupeň radiačného poškodenia buniek je okrem účinku žiarenia závislý aj na účinnosti a rýchlosti reparačných procesov. Prehľad najdôležitejších chemických reakcií v ožiarenej čistej vode je uvedený v tabuľke 5.

### Vplyv kyslíka na radiačnú odozvu (kyslíkový efekt)

Ako už bolo spomenuté v predchádzajúcom paragrafe prítomnosť kyslíka významným spôsobom modifikuje radiačnú odozvu. Molekula kyslíka má mnoho vlastností voľných radikálov, pretože dva z jej elektrónov sú nepárové. Ide v podstate o biradikál, ktorý môžeme zapísať nasledovne:  $^*\text{O} - \text{O}^*$ . Prítomnosť kyslíka pôsobí tým, že mení povahu reaktívnych radikálov, namiesto  $\text{H}^*$  vzniká  $\text{HO}_2^*$  alebo  $\text{O}_2^\cdot$ , ktoré spôsobujú vyšší stupeň radiačného poškodenia organických molekúl. Hlavnou reakciou radikálov vzniknutých rádiolýzou vody je odobratie vodíkového atómu za vzniku organického radikálu. Za neprítomnosti kyslíka vznikajú organické radikály  $\text{R}^*$ , ktoré môžu byť chemicky reparované a môžu revertovať na pôvodnú organickú molekulu. V prítomnosti kyslíka vznikajú peroxyradikály, u ktorých nedochádza k chemickej



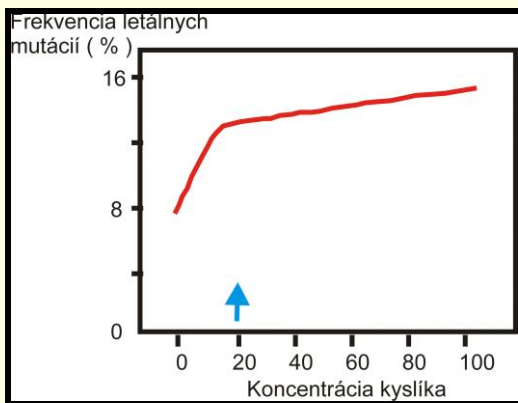
reparácii alebo k inej kombinácii organických radikálov  $R^*$ , ale vznikajú celkom odlišné produkty, vedúce k vážnejším radiačným poškodeniam.



Obr. 4.

Závislosť relatívnej biologickej účinnosti RBE a

pomer kyslíkového zvýšenia OER od hodnoty LET.



Obr.5 .

Závislosť frekvencie letálnych mutácií od koncentrácie kyslíka.

Na kvantifikovanie vplyvu kyslíkového efektu sa v rádioterapii zavádza veličina: **Oxygen enhancement ratio (OER)**. Je to pomer dávok žiarenia potrebných na produkciu danej hodnoty zabitých buniek pri anoxických a okysličených podmienkach. Pri nízkej LET radiácii prídanie kyslíka zvýši rádiosenzitivitu dva alebo trikrát – pre bunky cicavcov je OER v rozsahu 2 až 3. Pre bunky ožiarené vyššou LET radiáciou je OER nižší.

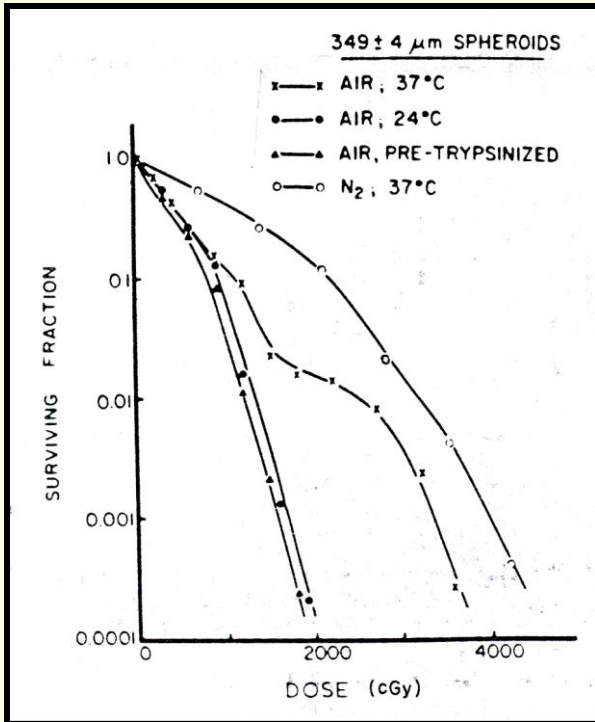
Skúmanie vplyvu kyslíka v bunčných systémoch viedlo k nasledovným poznatkom:

1. V neprítomnosti kyslíka alebo pri zníženom tlaku kyslíka je účinok ionizujúceho žiarenia redukovaný.
2. Kyslík musí byť prítomný počas ožarovania, ak sú bunčné systémy vystavené kyslíku pred, resp. po ožiarení, kyslíkový efekt sa neprejavuje.
3. Vplyv kyslíka na účinky žiarenia s vysokou hodnotou LET sa neprejavujú. Z tohto dôvodu sa v terapii používa žiarenie s vysokou hodnotou LET, pretože k inaktivácii anoxických buniek v nádore vzhľadom k absencii kyslíkového efektu nie je potrebné využívať vyšších dávok. Pre ilustráciu sú na obr.4 znázornené závislosti **relatívnej biologickej účinnosti RBE** a pomer kyslíkového zvýšenia OER od hodnoty LET. Zvyšovaním LET sa zväčšuje RBE ale klesá OER. Biologická účinnosť je najvyššia pre žiarenie s  $LET \approx 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , potom prudko klesá. Je to spôsobené úmrtím buniek, ktoré sa ďalej nezúčastňujú na efekte poškodzovania. OER môže byť značne nízky v rozsahu jednotlivých dávok obvykle používaných pre dávkovú (*fractionated*) rádioterapiu. Kompletne anoxické bunky nemusia byť dôležité v klinickej rádioterapii, pretože si neudržia životaschopnosť bez toho, aby boli okysličené v priebehu krátkeho času. Existuje dôkaz, že ak sú bunky v stave chronickej hypoxie, stávajú sa trocha rádiosenzitívne, pravdepodobne kvôli vyčerpaniu sulphydrylu.

Maximálna rádiosenzitivita sa dosahuje v prípade, keď prítomnosť kyslíka vo vzduchu zodpovedá 20 percentám (čo je klasické zloženie vzduchu). Závislosť frekvencie radiomutácií od obsahu kyslíka je znázornená na obr.5. Obohatením vzduchu kyslíkom nad 20 percent sa rádiosenzitivita takmer nezvyšuje, ale akékoľvek zníženie obsahu kyslíka, pod túto úroveň vedie k zníženiu rádiosenzitivity.

## KYSLÍKOVÝ EFEKT V RÁDIOTERAPII

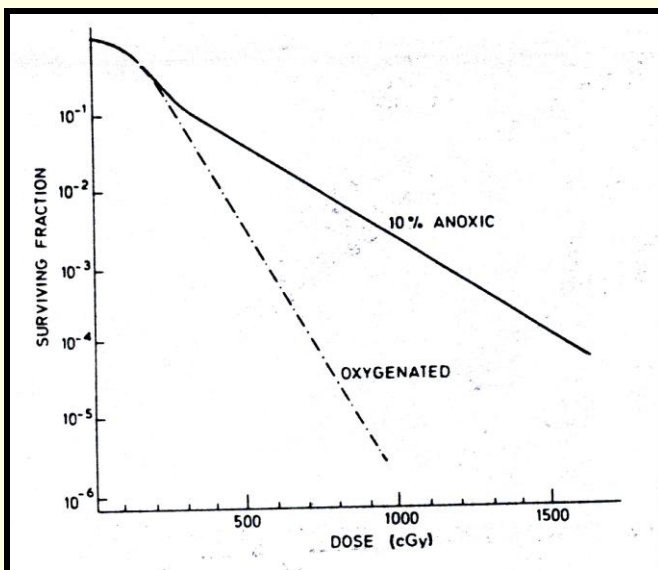
Veľa nádorov má vo svojom centre oblasti s neadekvátnou výživou, pretože prerástlo ich krvné zásobenie. U niektorých tumorov možno pozorovať v centre nekrózu, porovnateľnú s *in vitro* pokusmi, kedy kultivovaný nádor rastie až je dosiahnutý kritický polomer (145  $\mu\text{m}$ ), kedy v centre dochádza k nekróze. Nádor rastie ako nejaké jadro bez kapilár, ktoré by vyživovali jednotlivé bunky, a je obklopený podporným väzivovým tkanivom. Výsledkom je klesajúci gradient obsahu kyslíka medzi perifériou a centrom každého jadra tumoru.



Obr.6.

Frakcia prežívajúcich buniek pri rôznych podmienkach ožarovania v závislosti od absorbovanej dávky.

Kritický polomer závisí na metabolickom stave buniek a oxigenácii krvného prítoku. Kvôli nízkej koncentrácii kyslíka budú najvnútornejšie živé bunky v jadre tumoru omnoho viac rádiorezistentné ako tie na periférii jadra. Ak je teplota znížená na 24 °C, metabolické požiadavky buniek sú redukované a difúzna vzdialenosť kyslíka sa zvýši (pozri obr.6).



Obr.7.

Prežívajúca frakcia tumorových buniek v závislosti od stavu oxysličenia

Pri normálnych podmienkach *in vivo* rastie tumor ako výsledok proliferácie vonkajších buniek. Ak je tumor ožiarený, radiácia zabije viac radiosenzitívne vonkajšie bunky jadra tumoru, ale nie rezistentnejšie vnútorné bunky. Ako výsledok je zvýšenie zásobovania živinami týchto vnútorných buniek, ktoré môžu opäť začať proliferovať, ak si ponechali reprodukčnú aktivitu.

Na obr.7 je zobrazená krivka prežívania populácie buniek tumoru, v ktorej 10% buniek je anoxických. Pri vyšších dávkach rádiorezistentné anoxické bunky prevažujú a krivka prežívania má omnoho plytší sklon v porovnaní s bunkami okysličenými.

V mnohých tumorových tkanivách budú populácie buniek zmesou dvoch extrémov, kompletne anoxických a kompletne okysličených buniek. Podstatná krivka pre rádioterapiu je pravdepodobne 10% anoxických buniek.

### **Hyperbarický kyslík (HPO)**

Ak zásobovanie buniek tumoru kyslíkom nedostačuje zaistiť ich rádiosenzitivitu, potom zrejmým riešením problému je zvýšiť prívod kyslíka. Najčastejšie používaná technika je pracovať s kyslíkom pri vysokom tlaku, ktorý saturuje plazmu a tkanivové tekutiny kyslíkom počas ožarovania. Dostupné množstvo kyslíka je značne zvýšené zvýšením difúzneho gradientu z kapilár do hypoxických buniek tumoru. Normálne je používaný kyslík pri 3 atm, ktorý nám dovoľí difúziu do vzdialenosti okolo 1000  $\mu\text{m}$  namiesto obvyklých 100-200  $\mu\text{m}$ .

Nanešťastie sú tu dva hlavné problémy, týkajúce sa klinického využitia HPO techník v rádioterapii. Prvý problém je problematickosť, či kyslík rozpustený pri vysokom tlaku v plazme skutočne dosiahne hypoxické bunky v tumore. Obštrukcie cievneho stromu značne redukovujú kyslík dostupný príslušným tkanivám a tiež vazokonstrikcia je známa odpoveď na vysoký tlak kyslíka. Vazokonstrikčný efekt kyslíka môže byť potlačený anestetikami tak dlho ako je potrebný čas. Druhý problém HPO je možnosť, že niektoré normálne tkanivá môžu zvýšiť citlivosť v malom rozsahu.

Carbogen, zmes 5% oxidu uhličitého a 95% kyslíka, zvyšuje okysličenie tumoru zlepšením prúdenia krvi. Je vhodnou alternatívou hyperbarického kyslíka, pretože je efektívny pri normálnom tlaku.

### **ZOTAVENIE HYPOTOXICKÝCH BUNIEK**

Hypoxické bunky sa zotavujú zo subletálneho poškodenia pomalšie ako okysličené bunky a po dlhšom časovom intervale sa môžu zotaviť na rovnakú úroveň. Teda bunky, ktoré sú hypoxické počas a po ožiarení vykazujú menšiu schopnosť zotavenia z poškodenia ako okysličené.

Jednotlivé poznatky možno zhrnúť do nasledovných bodov:

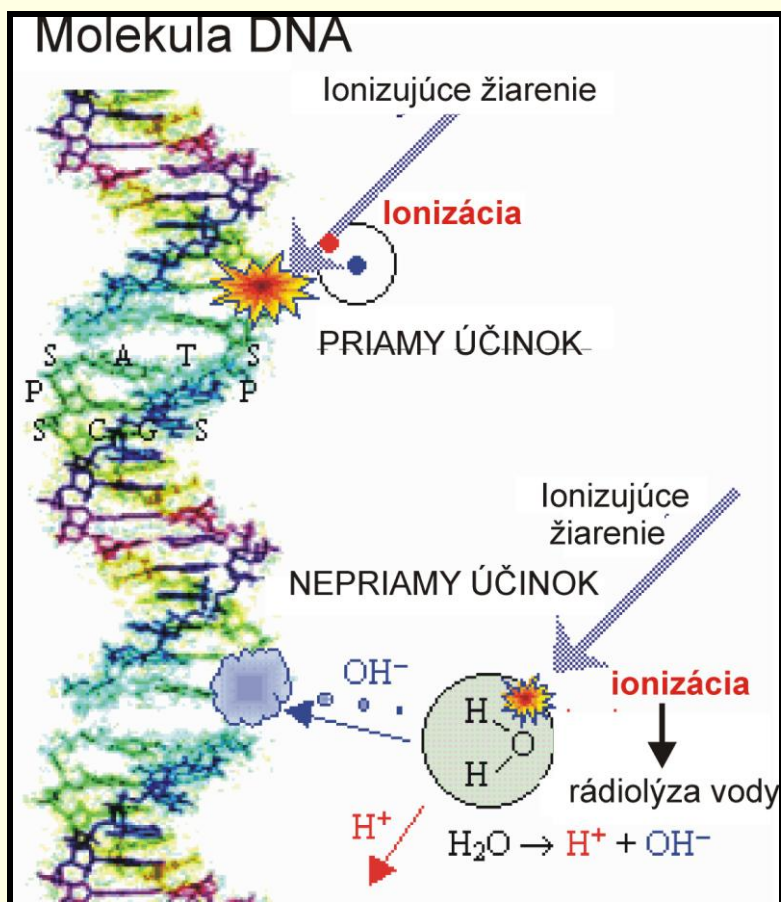
- (1) Kvôli neadekvátnemu zásobeniu krvou, niektoré tumory obsahujú hypoxické oblasti, pretože kyslík nemôže difundovať ďalej ako 145  $\mu\text{m}$ .
- (2) Vzdialenosť difúzie kyslíka môže byť zvýšená pri použití hyperbarického kyslíka. Tiež sa zvýši, ak sa metabolické požiadavky na kyslík znížia, napr. znížením teploty.
- (3) Prítomnosť kyslíka zvyšuje biologický efekt radiácie. Diferencia v rádiosenzitivite sa nazýva *oxygen enhancement ratio* (OER).
- (4) Koncentrácia, ktorá dá polovicu OER sa nazýva K hodnota. Je vyššia pri akútnej hypoxii ako pri chronickej.
- (5) OER sa javí byť nižší s nízkymi dávkami X-lúčov, asi pretože je nižšia schopnosť zotaviť sa zo subletálneho poškodenia pri hypoxických bunkách.
- (6) Pretože pevné tumory môžu obsahovať 10% hypoxických buniek, je potrebné použiť väčšie dávky radiácie, ak má byť hyperbarický kyslík efektívny. Carbogen je efektívny rádiosenzitizér.

## 1.2 MECHANIZMUS ÚČINKOV IONIZUJÚCEHO ŽIARENIA

Snaha o vysvetlenie účinkov ionizujúceho žiarenia na tkanivo viedla k teórii **priameho a nepriameho účinku**:

Teória priameho účinku predpokladá, že miesto poškodenia dôležitej časti bunky nastáva pri priamom zásahu kvanta žiarenia, pri ktorom dochádza k lokálnej absorpcii energie, ionizácii a následnej chemickej zmene zasiahnutej štruktúry. Tento mechanizmus má druhotný význam, pretože pravdepodobnosť takýchto priamych zásahov je nízka. Priamy účinok sa môže významne prejavovať v prípade husto ionizujúceho žiarenia (napr. alfa častíc), kedy vedie k nereparovateľným biologickým poškodeniam.

Na rozdiel od teórie priameho účinku, teória nepriameho účinku predpokladá, že miesto chemickej reakcie (ionizácia, excitácia, disociácia) nie je totožné s miestom primárnej absorpcie energie, ale že dochádza k prenosu energie v rámci molekuly a medzi molekulami. Keďže každý organizmus je zložený predovšetkým z vody (80%), v ktorej sú rozptýlené biologicky aktívne látky, interakcia žiarenia s tkanivom bude prebiehať predovšetkým na molekulách vody. Vplyvom ionizácie dochádza k rádiolýze vody, pričom vznikajú i veľmi reaktívne voľné radikály (H, OH) a produkty schopné oxidácie ( $H_2O_2$ ,  $HO_2$ ). Voľné radikály sú elektricky neutrálne atómy alebo molekuly s nespárovaným elektrónom a preto sú extrémne chemicky reaktívne. Voľné radikály difundujú a napádajú biologicky dôležité látky, ktoré sa môžu nachádzať aj mimo miesta ich vzniku. Nepriamy účinok sa môže podieľať na celkovom poškodení až 80%. Výsledkom môže byť množstvo zmien, ktoré nepriamo ovplyvňujú metabolické procesy. Dokonca aj v prípadoch, keď k primárnej interakcii žiarenia dôjde mimo bunky, vzniknuté splodiny vnikajú do bunky a vyvolávajú v nej škodlivé účinky (obr.8).



Obr. 8. Priamy a nepriamy účinok ionizujúceho žiarenia na DNA.



## Účinok žiarenia na molekulovej úrovni

Z hľadiska pôsobenia žiarenia na živé sústavy je okrem rádiolýzy vody dôležitý účinok žiarenia na makromolekuly, najmä proteíny, nukleové kyseliny a enzýmy.

### PROTEÍNY

Zmeny analogického charakteru možno pozorovať aj na proteínových makromolekulách. Relatívne najcitlivejšie na žiarenie sú zlúčeniny, ktoré obsahujú sulfydrylovú skupinu –SH. Táto sa vplyvom ožiarenia oxiduje na disulfidovú skupinu –S-S-. V roztokoch obsahujúcich kyslík sa ožiarené proteíny prejavujú peroxydovými radikálmi. Aktivita enzýmových proteínov sa ožiarením znižuje.

### ENZÝMY

Účinok žiarenia na enzýmy sa môže posudzovať zisťovaním stupňa aktivity enzýmu. Aplikáciou príslušnej dávky nastáva inaktivácia enzýmov. V bunke sú enzýmy na presne vymedzenom mieste, kde vykonávajú svoju funkciu. Po ožiarení sa pozoruje v cytoplazme ich zvýšená aktivita zavinená ich uvoľňovaním z bunkových súčastí a reparačnými procesmi.

### DNA

Ožiarenie buniek môže viesť k mutáciám, reprodukčnej bunkovej smrti alebo k vyradeniu niektorých funkcií buniek. Predpokladá sa, že tieto efekty, špeciálne reprodukčná smrť bunky, sú výsledkom poškodenia DNK. Teda najdôležitejší biologický terč z hľadiska účinkov radiácie je molekula DNK. Ak je molekula DNK silne poškodená, je znemožnená samoreprodukcia a bunka sa nemôže ďalej rozdeľovať. Predpokladá sa, že vplyvom žiarenia nastáva pretrhnutie vodíkových väzieb medzi dvoma polynukleotidovými reťazcami, alebo vznikajú nové väzby vnútri molekuly DNA. Na žiarenie sú citlivé aj základné zložky DNK - purínové a pyrimidínové zásady. Vplyvom žiarenia na pyrimidíny nastane ich peroxidácia a hydroperoxidácia. Ožiarením vznikajú aj pyrimidínové diméry. Pyrimidíny tymín a cytozín sú na žiarenie citlivejšie ako puríny adenín a guanín.

Radiačné poškodenie bázy alebo jednoduchý zlom môže byť veľmi účinne opravený enzymatickými opravnými mechanizmami. Jadro buniek cicavcov (3 - 10 µm priemer) obsahuje asi  $5,2 \cdot 10^9$  párov nukleotidov. Počet ionizácií a prípadov následnej tvorby reaktívnych radikálov v bunkovom jadre je funkciou absorbovanej dávky. Po absorbovaní dávky 1 Gy v bunkovom jadre priemeru 5 µm dochádza približne k  $1,36 \cdot 10^4$  ionizačným zásahom (za predpokladu počtu iónov/dávka, ozn.  $G$  (iónov) = 3,3) a formuje sa okolo  $8,87 \cdot 10^3$  OH radikálov (hodnota  $G$  (OH) je 2,95) po počiatkovej rekombinácii v spure v bunkovom jadre. Predpokladá sa, že jednoduchý zlom sa uplatňuje buď ionizáciou alebo zásahom OH radikálu do molekúl tvoriacich spojenie reťazca (-O-P-O-C5-C4-C3-). Pravdepodobnosť jednoduchého zlomu je úmerná hmotnosti tejto spojovacej časti reťazca DNK. Za takýchto zjednodušených podmienok je v bunkovom jadre pri dávke 1 Gy náhodne vytvorených 360 jednoduchých zlomov ionizačnými zásahmi a 235 jednoduchých zlomov OH radikálmi.

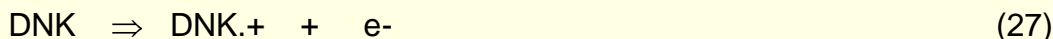
Dvojitý zlom DNK sa vyskytne, keď sa 2 jednoduché zlomy objavia v tesnej blízkosti. Dvojitý zlom rozdeľujeme na prípady jednodráhové a viacdráhové. V oboch prípadoch sú mechanizmy vzniku zlomov delené na priamy a nepriamy efekt. Pri nízkej dávke sú elektrónové dráhy tvorené zriedkavo (aj z časového aj z priestorového hľadiska), takže lézie DNK sú zapríčinené jednostopovým efektom. Priamy účinok žiarenia sa uplatní v prípade, keď elektrón vytvorí 2 susedné jednoduché zlomy na spárených špirálach DNK v tesnej blízkosti (vo vzdialenosti menšej ako 5 nm). Z tohto hľadiska je dôležité rozdelenie vzdialeností susedných ionizácií pozdĺž dráhy (proximitná funkcia), rovnako aj pravdepodobnostná funkcia, že v určitej vzdialenosti od molekuly DNK sa nachádza párová špirála (terčová funkcia). Nepriamy účinok je prevažne spôsobený OH radikálmi, zatiaľ čo príspevky H radikálov a hydratovaných elektrónov ( $e_{aq}$ ) sú relatívne nízke. Rozptýlené OH radikály môžu zapríčiniť dvojitý zlom, keď sa dostanú do



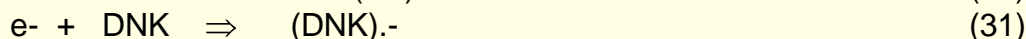
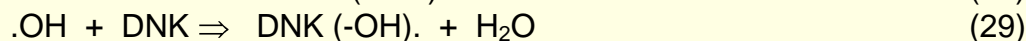
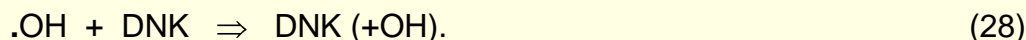
tesnej blízkosti oboch špirál DNK. Difúzia a zánik OH radikálov v bunkovom prostredí je v tomto prípade veľmi dôležitý. Pri vysokých dávkach, kedy ionizácia a hustota OH radikálov sú vysoké, hrá dôležitú úlohu viacdráhový efekt. Zvlášť pri vytváraní dvojitých zlomov DNK dominujú predovšetkým OH radikály, ktoré majú dlhšiu difúznu vzdialenosť.

Ako už bolo spomínané, z chemického hľadiska rozoznávame 2 spôsoby vzniku poškodenia DNK, ktoré sú vyvolané ionizujúcim žiarením:

1. priamy efekt - energia ionizujúceho žiarenia je absorbovaná samotnou molekulou DNK alebo jej časťou. Tento účinok môžeme zapísať rovnicou



2. nepriamy efekt - energia je absorbovaná v blízkom okolí DNK, čo vedie k formovaniu rozličných radikálov, ktoré potom vystupujú ako sprostredkujúce činitele reakcií (predpokladáme, že molekula DNK sa nachádza vo vodnom prostredí, teda po ožiení okolia molekuly vznikajú radikály OH, e<sup>-</sup>, H<sup>·</sup>, H<sup>+</sup>, molekula vodíka a peroxid vodíka). Tieto radikály delíme na primárne, produkované pohltením energie vodou (hydratovaný elektrón, OH, atóm vodíka, ...) a organické, ktoré vznikajú z organických materiálov (rozdielných od DNK) buď interakciou so žiarením alebo interakciou s primárnymi radikálmi. Primárne vodné radikály môžu následne reagovať s molekulou DNK jednou z týchto reakcií:



Vo všetkých týchto reakciách znak  $\cdot$  pri jednotlivých radikáloch predstavuje nespárený elektrón. OH radikály a atómy vodíka sa môžu pripájať k nukleobáze a produkovať radikály DNK s pripojenými OH a H, ktoré sú označené DNK(+OH) a DNK(+H). OH radikál je schopný vyraziť atóm H z cukru. V takýchto reakciách sa formuje 5 rôznych radikálov cukru, označených DNK(-H). V prípade jednošpirálového polynukleotidu polyuracilu iba 7 % OH radikálov napáda cukor. Pre jednošpirálovú DNK je táto hodnota podobná. V dvojitej špirále sú ale bázy skryté vnútri špirály a cukry sú relatívne viac vystavené útoku radikálov. Ukazuje sa, že radikálové anióny niektorých z voľných nukleobáz (A, G, C, T) reagujú veľmi rýchlo s vodou (adenínové a cytozínové radikály), zatiaľ čo tymínový radikál T<sup>·-</sup> je skôr stabilný.

## Reakcie hydratovaného elektrónu s molekulou DNK

V systémoch s nízkou molekulovou hmotnosťou nebola pozorovaná žiadna reaktivita k cukru alebo k fosfátu. V jednoduchej (jednošpirálovej) DNK elektróny neindukovali zlom, hoci v každom prípade indukujú nejaké základné poškodenie (tzv. léziu), ktorá v jednošpirálovej DNK zapríčiňuje inaktiváciu s účinnosťou okolo 8 %. Anióny tymínu a uracilu (pyrimidínové radikálové anióny) reagujú s protónmi na štvrtom kyslíku bázy, takto protónované reagujú rýchlo vrátením nukleobázy. Ďalšie produkty sú HO<sub>2</sub> alebo O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Okrem protonácie na kyslíku dochádza aj k oveľa pomalšej protonácii na uhlíku C6. Táto reakcia je nevratná. O cytozínovom radikálovom anióne je málo známe. Doba života je extrémne krátka a anión reaguje veľmi rýchlo s vodou. Protonácia na atómoch O a N je zvyčajne oveľa rýchlejšia než na uhlíku, teda sa dá očakávať, že prvotné produkty budú O a N protónované radikálové anióny. Od týchto môžeme ale očakávať, že znovu sformujú cytozín a vyprodukujú superoxidové radikály v reakcii s kyslíkom. Adenínové radikálové anióny (A<sup>·-</sup>) sa správajú veľmi podobne ako cytozínové radikálové anióny. Tiež sú veľmi rýchlo protónované vodou, najčastejšie na dusíku (ANH<sup>·-</sup>). Guanínový radikálový anión je taktiež veľmi rýchlo protónovaný vodou. Dlho pretrvávala otázka, či existuje prenos elektrónu z nukleobázových radikálových aniónov k ďalším nukleobázam. Ak by

boli elektrónové afinity nukleobáz veľmi podobné, vyskytovala by sa rovnováha. Teória predpovedá, že elektrónová afinita báz nasleduje v poradí  $T > C > A > G$ . Zistilo sa, že existuje účinný prenos elektrónov z adenínového radikálu (A.-) na pyrimidín (či už uracil, tymín alebo cytozín). Ani N-protónovaný radikálový anión, ani C-protónovaný anión (ACH.) nie je schopný prenášať elektrón. Takto protonácia vodou zabraňuje prenosu elektrónu. Avšak v dinukleotidoch dve bázy sú tak blízko jedna druhej, že prenos elektrónov je početný. Ďalší spôsob testovania objavenia sa elektrónového prenosu medzi rozličnými bázami je prenos z nukleobázového radikálového aniónu (alebo jeho protónovanej formy) do ďalšej bázy, ktorá môže podstúpiť rýchlu chemickú reakciu, napr. do 5-bromouracilu (5-BRU). Takto formovaný 5-bromouracilový radikálový anión (5-BRU.-) rýchlo stráca bromidový ión s veľmi veľkou účinnosťou. Výsledný uracilový radikál je veľmi dobrý vodíkový abstraktor a keď sa nablízku nachádza vodíkový donor (ako t-butanol), radikál sa zmení na uracil. Takto počet molekúl uracilu v danej zmesi môže byť použitý na meranie reakcie prenosu elektrónov. Získané laboratórne hodnoty (Nese, Yuan, von Sonntag) ukazujú, že v systéme tymín/5BrU sa objavuje prenos elektrónov. Toto sa očakávalo, pretože tymínový radikálový anión patrí medzi dlho žijúce druhy. Prekvapujúcejšie je pozorovanie, že dochádza tiež k prenosu elektrónov medzi adenínovým radikálovým aniónom a 5-bromouracilom. Z rýchlostných konštánt je jasné, že tento prenos nemôže byť spôsobený krátko žijúcimi radikálovými aniónmi (A.-) osobne, ale mal by byť pripísaný reakcii jeho protónových foriem (.ANH). Dáta pre zmes guanazín/5-BrU sú celkom odlišné. Je evidentné, že sa neobjavuje žiadny prenos elektrónov. Zo spomínaných teoretických výpočtov poradia elektrónových afínít nukleobáz by sa dalo očakávať, že guanínový radikálový anión by mohol byť lepší elektrónový darca ako napr. adenín a tymín. Žiadny elektrónový prenos sa neobjavuje z cytozínového radikálového aniónu na 5-bromouracil, aj keď situácia nie je tak jasná ako v prípade guanínu. V súčasnosti je snaha potvrdiť takéto reakcie tiež s dinukleotidmi.

## Reakcie OH radikálu a atómu vodíka s DNK

OH radikály a atómy H reagujú veľmi rýchlo s nukleobázami. Rýchlostné konštanty pre tieto reakcie sú  $5 \cdot 10^9 \text{ dm}^3/\text{mol} \cdot \text{s}$  pre OH radikál a od 1 do  $5 \cdot 10^8 \text{ dm}^3/\text{mol} \cdot \text{s}$  pre atóm H. Oba radikály sa väčšinou pripoja k dvojitým väzbám nukleobáz a iba v menšej miere uvoľňujú vodíkové atómy viazané s uhlíkom, napr. z metylovej skupiny v tymíne alebo z cukru. Toto oddeľovanie sa oveľa častejšie vyskytuje v prípade atómu H. Takto v reakcii s tymínom < 3,5 % atómov vodíka reaguje s metylovou skupinou, zatiaľ čo okolo 10 % z OH radikálov podstupuje túto reakciu. Oba radikály sú elektrofilné a preto sa pripájajú väčšinou k pozícii s najväčšou elektrónovou hustotou. Konštanta počtu reakcií OH radikálov je oveľa nižšia.

Pyrimidíny (C, T, U) - radikály pripojené na C(5) a C(6) môžu byť rozoznané podľa ich redoxných vlastností. Zatiaľ čo radikály pripojené na C(5) majú redukčné vlastnosti, radikály pripojené na C(6) majú oxidačné vlastnosti. Tieto sa viac prejavujú v prípade OH radikálu než atómu vodíka. To platí pre uracilové deriváty (zahrňujúce tymín) rovnako ako pre cytozín a jeho deriváty. Pre niektoré z týchto systémov existujú detailné štúdie, ktoré podporujú závery získané pulzovou rádiolýzou. V prítomnosti kyslíka sa primárne radikály formované buď pridaním OH (H) alebo uvoľnením atomárneho vodíka transformujú na príslušné peroxylové radikály.

Puríny - naše poznanie reakcií OH radikálov a atómov vodíka s purínmi je stále dosť obmedzené. Dosiaľ, napriek vynaloženému úsiliu nikto nedosiahol v produktových štúdiách primeranú materiálovú rovnováhu. V neprítomnosti kyslíka spravidla spotreba purínu poklesne voči hodnote, ktorú môžeme očakávať na základe počtu OH radikálov u atómov vodíka reagujúcich s purínmi. To naznačuje, že sa v systéme musí nachádzať nejaký vysokoreaktívny (neradikálový) sprostredkujúci činiteľ, schopný reagovať s adenínovými radikálmi a obnovujúci časť pôvodného materiálu. Experimenty využívajúce možnosti pulzovej rádiolýzy naznačujú, že

dokonca za podmienok vysokých dávok nie sme schopní vysvetliť všetky OH radikály a atómy H v produktoch a stále pretrvávajú problém nízkej spotreby substrátu. Druhá ťažkosť je v tom, že niektoré z purínových radikálov nereagujú s kyslíkom. Často používaná procedúra zachytiť sprostredkujúce činidlo kyslíkom takto zlyháva. Tretia ťažkosť sa objavila v štúdiách pulzovej rádiolýzy. Redoxné vlastnosti purínových radikálov nie sú však tak zreteľné ako vlastnosti pyrimidínových radikálov.

### Účinky žiarenia na bunkovej úrovni

Základnou štrukturálnou a funkčnou jednotkou živých organizmov je bunka. Bunky sú zložené z bunkovej membrány, ktorá vo vnútri uzatvára rôsolovitú časť bunky – **protoplazmu**. Táto časť bunky je tvorená organickými zlúčeninami bielkovinového charakteru, ktoré tvoria priestorovú mriežku, vyplnenú v jednotlivých častiach vodou, rozpustnými soľami a malými molekulami lipidov. Vo vnútri protoplazmy sa nachádza bunkové jadro, tvorené z bielkovín a nukleových kyselín, predovšetkým z deoxyribonukleovej kyseliny (DNA). Pred každým bunkovým delením sa v bunke utvorí presná kópia genetického materiálu, uskutoční sa jeho autoreprodukcia – replikácia DNA. Pred replikáciou dochádza k dešpiralizácii dvojzávitnice DNA a vzájomnému oddeleniu sa obidvoch reťazcov. V tomto štádiu je DNA najcitlivejšia na poškodenie. DNA sa nachádza predovšetkým v chromozómoch – nosičoch génov, v malom množstve aj v mitochondriách cytoplazmy. Somatické bunky obsahujú 23 párov chromozómov, pričom dva chromozómy v každom páre sú si podobné. Pri delení somatickej bunky vzniknú dve sústavy tvorené 23 rovnakými párami chromozómov. V pohlavných orgánoch somatické bunky produkujú zárodočné bunky s 23 jednoduchými chromozómami. Až pri spojení spermatickej bunky s oocytom bude oplodnená vajíčková bunka obsahovať 23 chromozomálnych párov. Vývoj nového organizmu prebieha podľa informácií zakódovaných v génoch spermatickej a vajíčkovej bunky.

Zmeny chromozómov, t.j. prechody z jedného stavu, podmieňujúceho určité vlastnosti, do stavu s vlastnosťami úplne alebo čiastočne odlišnými, sa nazývajú **mutácie**. Pod mutáciou teda rozumieme zmenu genetickej informácie zakódovanej vo forme poradia purínových a pyrimidínových zásad v DNA. Vplyvom žiarenia môže dôjsť k zmene poradia týchto zásad, k poškodeniu ich chemickej štruktúry, k úplnej strate alebo naopak k pribudnutiu nadpočetnej zásady. Sú to však zmeny na úrovni molekúl, ktoré postihujú spravidla jeden gén. Mutácie génov môžeme rozdeliť na dominantné (prejavujú sa už v prvej generácii potomkov) a recesívne. Recesívne mutácie sa vyskytujú omnoho častejšie a prejavujú sa až vtedy, keď dôjde k spojeniu zárodočných buniek oboch postihnutých touto mutáciou. Väčšina mutácií vykazuje zhubný účinok, a navyše oplodnená ženská zárodočná bunka môže v dôsledku nepriaznivej genetickej informácie zaniknúť samovoľným potratom, takže sa v populácii nehromadia. Aj napriek tomu sa odhaduje, že sa rodí asi 4% "nenormálnych" jedincov, u ktorých sa predpokladá, že sú "výsledkom" nahromadenia mutovaných génov v populácii [6]. Prežívanie mutovaného génu v populácii sa odhaduje na 40 generácií. Mutácia geneticky rozhodujúcich častí alebo komplex takýchto mutácií na najdôležitejších miestach chromozómu má potom za následok vznik jedinca s odlišnými vlastnosťami (mutant), alebo môže mať pri poškodení väčšieho rozsahu za následok zastavenie syntézy DNA a zánik jedinca.

Chybnou opravou vzniknutého poškodenia vzniká aberácia chromozómu. Tie, ktoré vznikajú prirodzenou cestou sa nazývajú spontánne mutácie. K mutáciám však môže dôjsť aj pôsobením tzv. mutagénnych vplyvov – napr. teplom, niektorými chemikáliami a tiež ionizujúcim žiarením. Mutovaný chromozóm sa bude v procese bunkového delenia reprodukovat' odlišne od svojho predchodcu, čím založí vlastne generáciu mutovaných chromozómov. Tieto mutácie, prípadne aberácie, sa rozšíria na určitý okruh buniek, ktoré vznikli delením bunky postihnutej mutáciou a dochádza k poškodeniu bunkových útvarov, prípadne orgánov. Somatické mutácie budú teda ovplyvňovať vývoj jedinca, u ktorého došlo k mutácii, avšak mutovaný chromozóm nebude prenesený na nasledujúcu generáciu. K závažnejšej situácii dochádza pri mutácii bunky v pohlavných orgánoch. V tomto prípade môže dôjsť k zmene chromozómov v zárodočnej bunke

a následkom toho sa vyvinie jedinec, ktorého odlišnosti sa môžu preniesť do nasledujúcich generácií.

Podľa stupňa radiačného poškodenia môžeme bunky rozdeliť do piatich skupín:

1. nepoškodené bunky
2. bunky s oneskoreným delením; bunky sa istú dobu zotavujú a potom dochádza k správne mu deleniu
3. bunky s chybným delením, tieto bunky sa po zotavení začnú deliť, ale odlišne od svojich predchodcov; niektoré z nich sa vyvíjajú ako obrovské bunky, čo je jedným z charakteristických nálezov po ožiarení
4. agonálne bunky, t.j. také, ktoré sú poškodené nenávratne; tieto bunky sa môžu ešte niekoľkokrát deliť, až úplne zaniknú
5. mŕtve bunky.

Citlivosť bunky na žiarenie najviac ovplyvňuje mitotická aktivita buniek. Bunky po mitóze, alebo s malou rýchlosťou delenia sú relatívne citlivé. Určité druhy poškodenia počas ožarovania bunku neusmrtia, ale sa prejavujú až pri bunkovom delení. Niektoré poškodenia sa môžu odstrániť, ale ich oprava musí prebehnúť pred začatím delenia bunky. Rýchlym delením buniek sa vyznačujú aj niektoré druhy rakovinových nádorov, a preto sa vysoké dávky ionizujúceho žiarenia, deponované do týchto tkanív, používajú na zničenie rakovinových buniek.

Základnými stavebnými jednotkami všetkých tkanív sú bunky. Pre pochopenie biologických účinkov ionizujúceho žiarenia sú preto dôležité mechanizmy pôsobenia žiarenia na bunkovej úrovni. Pri ožiarení bunky danou dávkou vznikajú v zásade dva typy poškodenia:

## 1. Smrť bunky

Pri vysokých dávkach (stovky Gy) dochádza k deštrukcii a denaturácii dôležitých zložiek bunkového obsahu, čo vedie k bezprostrednému usmrteniu bunky a to aj v tzv. období interfázy (interval, medzi dvomi bunkovými deleniami). Oveľa významnejším a častejším typom zániku bunky je však mitotická smrť bunky, ku ktorej dochádza v čase bunkového delenia - mitózy. V tomto prípade sa poškodenie prejaví tak, že bunka stratí reprodukčnú schopnosť a ďalej sa nedelí. Mitotická smrť bunky nastáva aj pri menších dávkach (niekoľko Gy), ktoré nestačia na vyvolanie priamej smrti bunky v interfáze. Bunky, ktoré sa rýchlejšie delia, majú vyššiu rádiosenzitivitu.

## 2. Zmeny genetickej informácie bunky – mutácia

Pri menších dávkach žiarenia nedochádza bezprostredne k usmrteniu bunky ani k zastaveniu bunkového delenia, avšak vytvorené radikály môžu vyvolať chemické zmeny v DNA a tým aj v chromozómoch nesúcich genetickú informáciu. Tieto zmeny – mutácie sa pri delení môžu prenášať na ďalšiu bunkovú generáciu. Podľa rozsahu sa **mutácie** rozdeľujú na **génové** alebo **chromozómové**. Z reprodukčného hľadiska sa mutácie delia na **somatické**, ktoré sa prejavujú iba u konkrétneho ožiareného jedinca v ožiarenom tkanive (kde môžu viesť k neskoršiemu somatickému poškodeniu a k vzniku zhubných nádorov) a na **genetické mutácie** u zárodkových buniek, ktoré sa môžu prenášať na ďalšie generácie v potomstve ožiarených osôb.

Ožiarenie buniek vedie k škodlivým radiačným zmenám, z ktorých môže byť veľká časť opravená reparačnými mechanizmami organizmu, avšak niektoré zmeny (napr. v kóde DNA) môžu byť trvalé alebo sa môžu reprodukovať. Na účinky ionizujúceho žiarenia sú citlivé najmä tkanivá s intenzívnym delením buniek, ako napr. krvotvorné, nádorové, vyvíjajúceho sa plodu najmä v počiatočnom štádiu vývoja.

## Radiačné poškodenie, resp. otrava organizmu chemickým jedom

Z hore uvedeného popisu mechanizmu účinkov ionizujúceho žiarenia na tkanivo vyplýva, že konečný radiačný účinok je chemický resp. **chemicko - biologický**. Ionizujúce žiarenie



deponuje v tkanive energiu, čo vedie k produkcii „jedu“ (voľných radikálov) a k vnútornej chemickej „otrave“ buniek. Tento proces je podobný ako keby sme do tkaniva difúzne aplikovali napr. peroxid vodíka alebo inú vysoko reaktívnu chemikáliu.

## Reparačné procesy

Pri ožiarení tkaniva nedochádza iba k jednosmerným a nevratným zmenám vedúcim k poškodeniu bunecných štruktúr a ich funkcií. V biologickom štádiu radiačného poškodenia prebiehajú aj procesy protichodné (reparačné a regeneračné), ktoré obnovujú schopnosť bunecného delenia a funkcií tkaniva a orgánov. Prebiehajú v podstate dva druhy **reparačných procesov** na dvoch rôznych úrovniach:

Na úrovni zasiahnutej bunky pôsobia jednak antioxidanty, ktoré chránia pred reaktívnymi radikálmi, zároveň dochádza k enzymatickým procesom, ktorými sú opravované poškodené štruktúry DNA ako aj k procesom odstraňujúcim nereparovateľné poškodenia. Vplyvom týchto chromozómových reparačných mechanizmov môže bunka v priebehu niekoľkých hodín od ožiarenia obnoviť svoju schopnosť delenia. Pôsobením reparačných enzýmov na DNA dochádza napríklad k vyštípeniu poškodeného úseku jedného reťazca a tým k dočasnej degradácii nukleovej kyseliny, po ktorej nasleduje reparácia defektu podľa vzoru druhého nepoškodeného reťazca. Aj enzymový reparačný systém je citlivý na žiarenie. Preto sa predpokladá, že pri rôznych dávkových hladinách prebiehajú reparačné procesy odlišne.

Na úrovni poškodeného tkaniva sa reparácia uskutočňuje náhradou zničených buniek pomocou delenia prežívajúcich buniek, ktoré si zachovali normálnu schopnosť delenia; tento proces trvá dni až týždne. V niektorých prípadoch je nefunkčné tkanivo nahradené funkčným spojivom.

Reparačné procesy znižujú biologický účinok ak sa dávka rozdelí na menšie parciálne dávky v dostatočných časových intervaloch.

## Účinky žiarenia na človeka

Ľudský organizmus je funkčný celok tkanív a orgánov s rôznou rádiosenzitivitou. Keďže účinky rádioaktívneho žiarenia sa najvýraznejšie prejavujú poruchami delenia buniek, je zrejmé, že tkanivá s rýchlym bunecným delením budú vysoko **rádiosenzitívne**. Podľa klesajúcej rádiosenzitivity možno orgány v ľudskom organizme zoradiť takto:

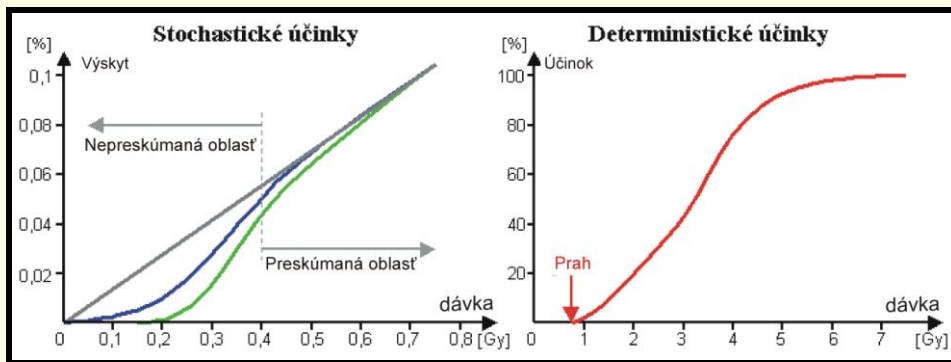
- Aktívna kostná dreň, pohlavné žľazy, lymfoidné orgány, črevo
- koža, očná šošovka, hltan, žalúdok
- jemné cievy, chrupavky, rastúce kosti
- kosti, dýchacie ústrojenstvo
- svaly, CNS

Orgány a tkanivá možno rozlíšiť aj podľa rozdielnej vnímavosti k možnosti vzniku nádorov, pričom za najcitlivejšie sú považované kostná dreň, štítna žľaza, pľúca a mliečne žľazy.

Škodlivé účinky žiarenia na človeka delíme do šiestich hlavných skupín:

1. akútna choroba z ožiarenia
2. akútne lokálne zmeny (napr. koža)
3. poškodenie plodu v tele matky
4. neskoré zmeny typu zákalu očnej šošovky alebo chronický zápal kože
5. zhubné nádory
6. genetické zmeny





Obr. 9. Stochastické a deterministické účinky.

Účinky sú roztriedené do šiestich skupín. Prvé tri je možné uviesť ako účinky včasné, vrátane poškodenia plodu v tele matky, ktoré môže mať z jej hľadiska charakter účinku včasného. Ak je však plod donosený je poškodenie plodu zahrnuté medzi neskoré zmeny spolu s tromi ďalšími skupinami. Prvé štyri skupiny sú účinky nestochastické, teda také, u ktorých predpokladáme prah, pod ktorým už nedochádza k poškodeniu. Stochastické účinky sú také, u ktorých predpokladáme bezprahový vzťah dávka - účinok. Sú to neskoré účinky charakteru zhubných nádorov a zmien dedičných. Predpokladá sa, že expozícia v závislosti na dávke prispieva k zvýšeniu chorobných stavov spontánne sa vyskytujúcich v populácii, pričom odozva sleduje binárnu zákonitosť : áno - nie, t.j. závažnosť postihnutia a jeho priebeh, nie sú závislé na výške dávky.

### Stochastické a deterministické účinky

Biologický účinok žiarenia je predovšetkým závislý na absorbovanej dávke. Z hľadiska vzťahu **dávka a účinok** rozlišujeme dva základné typy účinkov stochastické a deterministické:

#### Stochastické účinky

V prípade, ak dávka nie je veľká, s väčšinou poškodení biologicky aktívnych látok sa prostredníctvom reparačných mechanizmov organizmus úspešne vyrovná. Avšak aj pri malých dávkach existuje určitá nenulová pravdepodobnosť, že niektoré poškodenia sa nepodarí reparovať, v dôsledku čoho vzniknú neskoré trvalé následky genetického alebo nádorového charakteru. Tieto následky sú však náhodné, individuálne a nepredvídateľné a nazývajú sa stochastickými účinkami. Majú pravdepodobnostný charakter. Zo súboru ožiarených osôb sa poškodenie alebo onemocnenie vyskytuje náhodne s určitou pravdepodobnosťou. Pri stochastických účinkoch závažnosť postihnutia a priebeh vzniknutého ochorenia nezávisia od veľkosti absorbovanej dávky, od veľkosti absorbovanej dávky závisí iba pravdepodobnosť výskytu nádorového či genetického poškodenia. Ide pritom o chorobné stavy, ktoré sa aj bez vplyvu ionizujúceho žiarenia samovoľne vyskytujú v populácii. Pri stochastických (obr. 9) účinkoch sa väčšinou predpokladá, že miera účinku, tj. pravdepodobnosť výskytu poškodenia (nádorového alebo genetického), je lineárne závislá na dávke a že stochastické účinky sú bezprahové (môžu byť vyvolané aj veľmi malými dávkami, hoci aj na úrovni prírodného radiačného pozadia. Na tomto predpoklade, tzv. lineárnej bezprahovej teórie stochastického účinku, sú založené „konzervatívne prístupy“ v radiačnej ochrane, ktoré sa premietajú do množstva predpisov a legislatívnych noriem pre prácu so zdrojmi žiarenia. Súčasný rádiobiologický štúdie však ukazujú, že závislosť stochastických účinkov na dávke nie je lineárny, ale že v oblasti veľmi nízkych dávok sú účinky nižšie ako by zodpovedalo lineárnej závislosti. Pokiaľ by sa navyše potvrdili niektoré alternatívne názory, mohla by v budúcnosti krivka závislosti stochastických účinkov na dávke žiarenia obsahovať prah podobne ako pri deterministických účinkoch, hoci podstatne nižší. Rádiobiologické výsledky sa budú spresňovať, ale čo sa týka malých dávok žiarenia, porovnateľných s prírodnou hladinou, v súčasnej dobe neexistuje žiadny dôkaz, že nízka úroveň žiarenia je zdraviu škodlivá.

## **Deterministické účinky**

Deterministické (obr. 9) účinky sú vyvolané poškodením veľkého počtu buniek molekúl biologicky aktívnych látok, ktoré organizmus nie je schopný úplne opraviť a preto časť buniek hynie. Stupeň poškodenia tkaniva rastie s dávkou, poškodenie nie je však náhodné ale predpovedateľné. Účinok sa teda týka veľkého množstva buniek a prejavuje sa po prekročení prahovej dávky, pričom s rastom dávky rastie pravdepodobnosť vzniku poškodenia (tj. pri ožiarení skupiny osôb rastie počet jedincov, u ktorých možno poškodenie dokázať). Deterministický účinok je manifestovaný u človeka klinickými príznakmi, ktoré možno navonok pozorovať. Na molekulovej a bunkovej úrovni sa však u týchto účinkov prejavujú stochastické zákonitosti (náhodnosť, štatistická pravdepodobnosť). So stúpajúcou dávkou IŽ stúpa počet inaktivovaných elementov v bunkovej populácii, ktoré sú relevantné pre daný deterministický efekt. Zhynutie malého množstva buniek organizmus toleruje, t.j. odpovedajúca funkcia nie je narušená. Ak však strata buniek dosiahne určitú úroveň, t.j. prah, možno pozorovať prítomnosť deterministického účinku. Rádiosenzitivita jednotlivých buniek bunkového spoločenstva však nie je rovnaká a preto pri deterministických účinkoch je prah rozložený v určitom rozpätí dávok.

Existencia reparačných mechanizmov vzhľadom k deterministickým účinkom znemožňuje pri vyhodnocovaní radiačného poškodenia dávky sčítať. Z experimentov ako aj z teórie vyplýva, že vzťah dávka - účinok možno popísať lineárne - kvadratickým vzťahom, pričom dávky vyvolávajúci deterministický účinok spadajú do oblasti, v ktorej sa výrazne uplatňuje kvadratická zložka. Je to oblasť, v ktorej sa významným spôsobom podieľajú mechanizmy indukujúce duálne lézie. Časový posun medzi frakciami žiarenia môže viesť k oprave sublézii, čo umožňuje bunkám vrátiť sa do stavu pred ožiareními. Pre malé dávky a malé dávkové príkony sa predpokladá, že závislosť dávka - účinok je lineárna. V rádioterapii je voľba počtu a intervalu frakcií v súvislosti s aplikovanou dávkou kľúčová.

## **Neskoré a skoré účinky**

### **Skoré účinky**

Prvý deň ožiarenia je sprevádzaný neurčitými príznakmi (nevoľnosť, skleslosť), ktorých pravidelnou zložkou býva zvracanie. Tieto prejavy sú zrejme dôsledkom prechodnej straty funkčnej rovnováhy organizmu v dôsledku porúch regulačných systémov (nervových a humorálnych). Skoré účinky žiarenia sa prejavujú (v závislosti na dávke) akútnou chorobou z ožiarenia, akútnou radiačnou dermatitídou a v prípade gravidity dochádza k poškodeniu plodu.

### **Akútna choroba z ožiarenia (akútny postradiačný syndróm)**

Vzniká po jednorázovom ožiarení celého tela (alebo jeho časti) dávkami väčšími ako 3 Gy, hoci hraničné príznaky sa môžu prejavovať už pri dávkach okolo 1-2 Gy. Príznaky choroby a jej priebeh môžu mať rôzny charakter v závislosti od veľkosti dávky a od toho, či dávku absorbuje telo naraz alebo postupne. Kritickým tkanivom je črevná výstelka a krvné tkanivo ako aj tkanivo centrálného nervového systému. Pri dávkach od 3 do 8 Gy vzniká **krvná** forma spôsobená poškodením orgánov krvotvorby. Prvý deň ožiarenia je sprevádzaný neurčitými príznakmi (nevoľnosť, skleslosť), ktorých pravidelnou zložkou býva zvracanie. Tieto prejavy sú zrejme dôsledkom prechodnej straty funkčnej rovnováhy organizmu v dôsledku porúch regulačných systémov (nervových a humorálnych). Obdobie prvého až prvých dvoch týždňov je v podstate obdobím latencie bez príznakov a prechádza do obdobia vlastného ochorenia charakterizovaného predovšetkým prejavmi mikrobiálneho rozsevu (sepsy) a krvácania. V septickom období má postihnutý teploty, trpí krvácaním z ďasien, krvácaním do kože, úbytkom váhy, nechutenstvom, hnačkami, môže mať zveredované ložiská na sliznici úst a hltanu. V krvnom obraze výrazne poklesne počet bielych krviniek, lymfocytov, červených krviniek a doštičiek. Ak sú v kostnej dreni zachované ostrovy funkčných kmeňových buniek krvotvorby, môže ich delením po 6-8 týždňoch dochádzať k postupnej regenerácii. (Pri dávkach nad 10 Gy sú bunky krvotvorby zničené a pokiaľ sa nepodarí transplantovať kostnú dreň, dávka je smrteľná). Ak je dávka žiarenia vyššia ako 6 Gy - do 10 Gy, je celý priebeh búrlivejší - nevoľnosť

a zvracanie sa objavujú za niekoľko málo hodín po ožiarení, obdobie latencie je kratšie, priebeh vlastného ochorenia je veľmi ťažký a vedie k smrti medzi 20 až 30 dňom, ak nebola zahájená všestranná intenzívna individuálna liečba. Pri dávkach okolo 10 Gy a vyšších sa objavujú v priebehu ochorenia - choroby z ožiarenia nové kvalitatívne rysy. Včasné príznaky sú ystupňované a závažné ťažkosti vystúpia už na 4. až 6. deň po ožiarení, t.j. skôr, ako sa objavia príznaky krvné. Táto, tzv. **črevná** (gastrointestinálna) forma akútnej choroby z ožiarenia je charakterizovaná krvavými hnačkami, závažnou poruchou hospodárenia s tekutinami a minerálnymi látkami. Môže dôjsť i k závažným komplikáciám bezprostredne ohrozujúcimi život, ako je perforácia čreva, alebo illeus. Jedná sa o komplikácie, ktorých príčinou je skutočnosť, že bunky črevnej výstelky, ktoré sú síce odolnejšie voči žiareniu ako bunky krvotvorby, ale doba ich života je za normálnych podmienok kratšia (4 - 6 dní), odumierajú. Zánikom črevnej výstelky dôjde k obnaženiu vnútorného povrchu čreva a k ďalším už uvedeným komplikáciám. Ak postihnutý prežije napriek tomu prvých 7 - 10 dní, prejaví sa v plnej miere príznaky poškodenia krvotvorných orgánov. Pri dávkach na úrovni niekoľkých desiatok Gy prebehne akútna choroba z ožiarenia pod obrazom nervovej formy. Bezprostredne po ožiarení sa dostaví psychická dezorientácia a zmätenosť, porucha koordinácie pohybov, kŕče a konečne hlboké bezvedomie. Smrť nastáva do niekoľkých hodín, prípadne dní.

### **Akútna radiačná dermatitída**

Pri ožiarení kože dávkami nad 3 Gy dochádza k dermatitíde 1. stupňa- zhrubnutiu kože a strate ochlpenia, pri dávkach nad 10 Gy k dermatitíde 2. stupňa, ktorá sa prejavuje vznikom vredov a pľuzgierov. Posledné štádium je označované pojmom nekróza. Radiačné poškodenia kože sú sprevádzané degeneračnými zmenami a veľmi ťažko sa hoja.

### **Poškodenia embrya a plodu**

Embryo je tvorené intenzívne sa deliaci bunkami a preto je veľmi citlivé na ionizujúce žiarenie. Dávky od 0,1 Gy môžu viesť k jeho poškodeniu. Stupeň a rozsah poškodenia závisí nielen od dávky ale predovšetkým od štádia vývoja: V prvých troch mesiacoch od počatia počet buniek je malý, ich funkcia nie je špecializovaná a preto má radiačné poškodenie za následok zánik plodu. V období 2.-6. mesiaca gravidity sa objavuje riziko vývojových porúch a mentálneho poškodenia narodeného dieťaťa. V poslednom trimestri gravidity sa objavuje vyššia rádiosenzitivita. V každom prípade však ožiarenie plodu vedie k podstatne vyššiemu riziku stochastických účinkov nádorového charakteru ako pri ožiarení dospelého jedinca.

### **Neskoré účinky ožiarenia**

Môžu sa prejaviť po rokoch až desiatkach rokov latencie od ožiarenia. Vznikajú buď ako deterministické účinky po dlhodobej, či opakovanej expozícii menšími dávkami žiarenia (nenádorové neskoré poškodenia) alebo ako stochastické účinky (nádorové a genetické poškodenia). Zaraďujeme sem nasledujúce druhy radiačného poškodenia:

**Chronická radiačná dermatitída** – vyskytovala sa predovšetkým u röntgenujúcich lekárov ako dôsledok nesprávnej manipulácie s primárnym zväzkom röntgenky.

**Zákal očnej šošovky** v podmienkach dlhodobej profesionálnej expozície vzniká pri ožiarení očí dávkou väčšou 4-8 Gy.

**Zhubné nádory** – sú najzávažnejším neskorým somatickým účinkom stochastickej povahy. Vznikajú ako následok mutácií, ktoré vyúsťujú do straty kontroly nad delením buniek a malígnou transformáciou postihnutých buniek.

**Genetické zmeny** Významnú skupinu neskorých účinkov tvorí postihnutie potomstva ožiarených osôb. Podkladom genetických zmien je mutácia, t.j. zmena v genetickej informácii bunky. Bunky nesúce mutáciu majú odlišnú látkovú premenu a ich prostredníctvom môžu byť vyvolané aj ďalšie dôsledky, prejavujúce sa tvarovými, či funkčnými odchýlkami u potomstva. Genetické mutácie postihujú zárodočné bunky pohlavných žliaz. Len genetické mutácie majú vzťah k

postihnutiu potomstva a naopak neohrozujú ich vlastného nositeľa - rodičovskú generáciu. Dôsledky zmien genetickej informácie sú veľmi rôznorodé. Základ budúceho jedinca, ktorý vznikol splynutím mužskej a ženskej zárodočnej bunky môže v dôsledku svojej nepriaznivej genetickej skladby zaniknúť veľmi skoro, už v období pred, alebo krátko po vnorení sa do sliznice maternice matky. Tento typ poškodenia sa prejaví ako jednotlivé neúspešné oplodnenie. V iných prípadoch dochádza k vývoju zárodka, ale tehotenstvo končí potratom. Dôsledky mutácie sú rozložené na niekoľko generácií. Zotrvanie mutovaného génu v populácii sa odhaduje v priemere na 40 generácií. Dávka žiarenia, ktorá spôsobí zdvojnásobenie mutácií v bunkách v porovnaní s prirodzeným výskytom samovoľných mutácií sa pre samčie pohlavné bunky odhaduje na 0,3 - 1 Gy.

### *Zdroje informácií o radiačných účinkoch*

Účinok žiarenia na organizmus závisí od veku jedinca, jeho zdravotného stavu, od dedičných vlastností tkaniva, a tiež od spôsobu ožiarenia a druhu ionizujúceho žiarenia. Všetky tieto faktory majú za následok štatistický charakter výskytu rakoviny spôsobenej ionizujúcim žiarením. Proces karcinogenézy môže byť rozdelený do štádií – iniciácia, promócia a progresia. V štádiu iniciácie vznikajú v bunke pôsobením karcinogénu s mutagénnym účinkom ireverzibilné zmeny genetického materiálu, ktoré majú za následok vznik iniciovaných, nie však malígnych buniek. Výsledkom druhého štádia – promócie je vznik benígnych tumorov – papilómov, ktoré môžu, ale nemusia spontánne prejsť do malígneho tumoru - karcinómu. Tento prechod sa môže urýchliť, ak sú v štádiu progresie aplikované rôzne karcinogénne látky (progresory). Ako progresory pôsobia aj radiačné žiarenie a látky produkujúce voľné radikály.

Radiačné riziko sa pre bežnú populáciu odhaduje vo väčšine prípadov extrapoláciou rizika pri veľkých, prípadne stredných expozíciách, do oblasti environmentálnych expozícií. Potrebné údaje sú získavané predovšetkým z troch hlavných zdrojov:

- sledovanie rakovinových ochorení na skupine ožiarených pokusných zvierat
- sledovanie vplyvu radiácie na bunkové kultúry
- epidemiologické štúdie výskytu daného biologického účinku pri expozíciách ľudí

Stanoviť radiačné riziko vzniku pľúcnej rakoviny z epidemiologických štúdií na zvieratách je omnoho zložitejšie ako zo štúdií na baníkoch. Súvisí to predovšetkým v rozdielnej stavbe, veľkosti a rádiosenzitivite tkanív zvierat a ľudí. Nespornou výhodou takýchto experimentov je presná kontrola ožarovacieho režimu, ktorá umožňuje jednoznačné určenie parametrov ožiarenia (predovšetkým expozičnej rýchlosti, expozície, aerosólových spektier,...) čo v prípade baníckych kohort nie je možné. Experimenty so zvieratami pomáhajú pri kvalitatívnom popise expozícia-biologický účinok bežnej populácie.

Štatistické metódy na analýzu týchto dát (kohort) sa začínali rýchle rozvíjať od roku 1970 a boli použité pri vyhodnocovaní rakovinového rizika. Empirické dáta sa sumarizujú v multidimenziálnych tabuľkách, ktoré obsahujú informácie o radiačnom riziku (incidencia, resp. mortalita rakoviny) v závislosti od veku, kumulatívnej expozície, expozičnej rýchlosti, a pod. Počet sledovaných udalostí sa popisuje Poissonovým rozdelením.

Do empirických modelov treba zakomponovať predpoklady o tvare dávka-účinok a ďalších faktorov, vplývajúcich na radiačné riziko (vek, expozičná rýchlosť, a pod.). Tieto informácie sa získavajú z pokusov na zvieratách, bunkách alebo z biologických modelov. Empirické modely sú jednoduché, flexibilné a pri malom množstve predpokladov poskytujú biologicky vierohodné výsledky.

Epidemiologické dáta, boli získané pozorovaním skupiny ľudí:

- a) ktorí prežili výbuch atómovej bomby



b) liečených na rôzne choroby (napr. bolesti chrbtice, gynekologické choroby, TBC) ožarovaním

c) baníkov, pracujúcich v uránových a rudných baniach.

Za najvýznamnejší zdroj informácií o účinkoch IŽ na človeka možno považovať analýzu radiačných účinkov z atómovej bomby v Hiroshime a Nagasaki. Táto štúdia zahŕňa veľké množstvo rádiologických dát (93 000 exponovaných a 27 000 neexponovaných osôb) za 45 ročné obdobie, ktoré poskytujú informácie o biologických účinkoch žiarenia v širokom rozsahu dávok, pre rôzne pohlavia (deti, muži, ženy). V závislosti od polohy a tienia v dobe ožiarovania sa absorbované dávky pohybovali v rozmedzí od hodnôt menších ako 1mGy až k hodnotám väčším ako 4Gy, pričom 80 percent kohorty bolo ožiarené dávkami nižšími ako 100 mGy. Jedným z významných záverov týchto analýz je zistenie, že pre zhubné ochorenia mimo leukémiu je pre ožiarenie pod 150 mSv potvrdená vhodnosť lineárnej aproximácie. Radiačné polia vzhľadom na rôzne typy použitých jadrových zbraní boli v oboch mestách rôzne. V Hiroshime dominovalo neutrónové žiarenie a gama žiarenie, kým zastúpenie neutrónového žiarenia v Nagasaki bolo relatívne malé. Zo štúdie bolo dokázané, že štatisticky významne narástol počet úmrtí na leukémiu, rakovinu prs, pľúc, štítnej žľazy, žalúdka, hrubého čreva, semenníkov. Úmrtnosť na rakovinu rástla u jedincov ožiarených v penetrálnom období v porovnaní s jedincami exponovanými počas života. Vnútromaternicová expozícia mala za následok mentálnu retardáciu plodu a zmenšenie jeho hlavičky s narastajúcou dávkou. Riziko mentálnej retardácie bolo najväčšie medzi 8 a 15 týždňom po počatí a nepozorovalo sa pri exponovaní pred 8 a po 25 týždni tehotenstva.

Ďalším informačným zdrojom sú záznamy o radiačných účinkoch v medicíne (z terapie a diagnostiky). Pre ilustráciu uvedieme niekoľko príkladov zhromažďovanie dát o rakovine štítnej žľazy a leukémiu. V rokoch 1930-1940 sa v medicínskej praxi bežne používalo X žiarenie na zmenšenie štítnej žľazy u detí. Táto liečebná metóda bola spojená s aplikáciou relatívne vysokých dávok na štítnu žľazu, ktorú možno považovať za jedno z najcitlivejších tkanív z hľadiska indukcie rakoviny. U detí, ktoré podstúpili spomínaný zákrok sa v neskorších obdobiach významne zvýšili počty benígnych a malígnych tumorov.

Ďalším zdrojom informácií o účinkoch IŽ z medicínskych expozícií pochádzajú zo štúdií 14000 pacientov liečených vo Veľkej Británii na ankylosing spondylitis v rokoch 1930-1940. Kostná dreň pacientov bola pri zákroku exponovaná dávkami rádovo niekoľko Gy. Retrospektívne prieskumy dokázali, že u pacientov sa objavili štatisticky významné zvýšenia výskytu leukémii, ktorá bola príčinou ich úmrtia. V referenčných súboroch sa však nachádzalo málo pacientov trpiacich rovnakou chorobou ale neliečených X žiarením.

Po 2. svetovej vojne s výrazným rozvojom uránového priemyslu sa začala venovať pozornosť epidemiologickým výskumom výskytu rakoviny pľúc u pracovníkov uránových baní. Zistilo sa, že úmrtnosť baníkov na tento typ ochorenia v niektorých regiónoch presahovala úroveň 50 percent. Hlavnou príčinou incidencie tejto choroby boli produkty premeny radónu ( $^{210}\text{Po}$ ,  $^{214}\text{Pb}$ ,  $^{214}\text{Bi}$ ,  $^{214}\text{Po}$ ). Inhaláciou sa koncentrovali na pomerne malú plochu dýchacích ciest, ožarovali bazálne bunky pľúcneho epitelu a tým zvyšovali pravdepodobnosť poškodenia DNA s následným vznikom zhubného nádoru. V súvislosti s radónovou problematikou bolo vypracovaných niekoľko špeciálnych veličín a jednotiek (►Príloha 1). Keďže absorbovanú dávku nie je možné merať priamo, za posledných 50 rokov sa vytvorilo viacero dozimetrických modelov pľúcneho traktu, podľa ktorých sa táto veličina na jednotku expozície pohybuje v intervale 3 –10 mGy/WLM. Na porovnanie možno uviesť, že priemerná ročná expozícia zodpovedá približne 0,2 WLM. Z epidemiologických výskumov ďalej vyplýva, že na jednotku expozície 1 WLM sa ročne objaví 5 úmrtí na  $10^6$  obyvateľov, čo zodpovedá 350 prípadom na  $10^6$  úmrtí za 70 rokov, čo možno považovať za priemernú životnosť človeka. (1WLM je taká expozícia, ktorej by bol vystavený baník nachádzajúci sa v radónovej zmesi s koncentráciou potenciálnej energie  $1.3 \cdot 10^5 \text{ MeV l}^{-1}$ , počas 170 h, čo zodpovedá priemernému počtu odpracovaných hodín za mesiac).



V každej populačnej skupine došlo k výskytu odlišných druhov rakoviny (boli ožiarené rozdielnymi druhmi žiarení a rôznymi dávkovými príkonmi počas rôzne dlhých časových úsekov). Aj napriek tomu však môžeme dôjsť k všeobecným záverom:

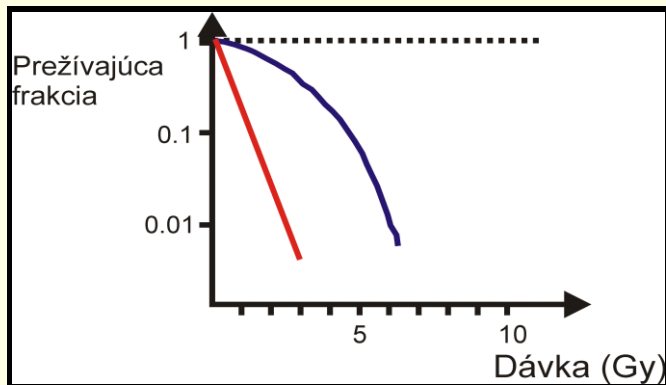
1. výskyt ochorení bol u ožiarenej populácie vždy vyšší ako u neožiarenej
2. žiarenie s vysokým prenosom energie v tkanive je z hľadiska výskytu rakoviny, pri tej istej dávke nebezpečnejšie ako žiarenie s nízkym prenosom energie
3. účinok žiarenia závisí od dávkového príkonu a je pre rôzne druhy žiarení rozdielny (pri žiarení s malým prenosom energie, je biologický účinok tej istej dávky, pôsobiacej dlhšiu dobu, menší ako keď je dávka dodaná do tkaniva rýchlo; pri žiarení s vysokým prenosom energie je situácia opačná.

## KONTROLNÉ OTÁZKY

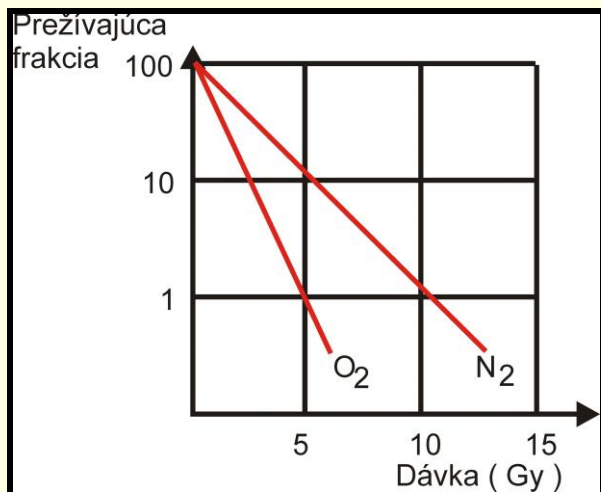
1. Aké sú jednotlivé etapy poškodenia v ožiarenom biologickom materiáli?
2. Čo nastáva prechodom ionizujúceho žiarenia vodným prostredím?
3. Ako je definovaný rádiochemický výťažok?
4. Aký je vplyv kyslíka v bunčných systémoch na radiačnú odozvu?
5. Čo predpokladá teória priameho účinku ionizujúceho žiarenia na tkanivo?
6. Určte rozdiel medzi priamym a nepriamym účinkom ionizujúceho žiarenia na tkanivo!
7. Vysvetlite pojem mutácia, ako vznikajú mutácie a ako ich delíme?
8. Čo je to chemická „otrava“ buniek?
9. Popíšte reparačné procesy!
10. Ktoré orgány v ľudskom organizme majú najväčšiu radiosenzitivitu?
11. Aký rozdiel je medzi stochastickým a nestochastickým účinkom IŽ na človeka?
12. Aký je vzťah medzi dávkou a účinkom pri stochastických účinkoch IŽ?
13. Aký je vzťah medzi dávkou a účinkom pri deterministických účinkoch IŽ?
14. Aké sú príznaky skorých a neskorých účinkov ožiarenia na človeka?
15. Čím sa vyznačuje akútna choroba z ožiarenia?
16. Aké sú hlavné zdroje informácií o účinkoch žiarenia na organizmus?

## ÚLOHY

1. Odhadnite vzdialenosť, na ktorú sa musí priblížiť  $H_3O^+$  ion a hydratovaný elektrón aby mohli zinteragovať!
2. Na nasledovnom obrázku je zobrazená závislosť prežívajúcej frakcie buniek v závislosti od absorbovanej dávky. Bunky boli exponované X žiarením (červená krivka) a uhlíkovými iónmi (modrá krivka). Odhadnite RBE pre uhlíkové ióny pre 1% a 50% prežívajúcich buniek



3. Z kriviek prežívania buniek zobrazených na nasledovnom obrázku odhadnite OER.



4. Z experimentu bolo zistené, že frakciu prežívajúcich buniek bunkového spoločenstva po ožiarení X lúčmi možno popísať rovnicou:  $S/S_0 = 1 - \exp(-0.92D)$ , kde  $D$  je absorbovaná dávka v Gy. Ak sa bunkové spoločenstvo ožarovalo neutrónmi, potom pre prežívajúcu frakciu platilo:  $S/S_0 = \exp(-0.92D)$ . Zobrazte priebeh RBE a vyčísľte hodnotu RBE pre 10% frakciu prežívajúcich buniek. Pre väčšiu frakciu prežívania je RBE vyššie alebo nižšie? Vysvetlite príčinu tohto javu.
5. Určte frakciu prežívajúcich buniek pri dávke 10 Gy, ak prežívajúca frakcia je popisateľná mnoheterčovým, jednozásahovým modelom s extrapolačným číslom  $n=4$  a  $D_0=7.5$  Gy
6. V tabuľke sú získané dáta o prežívajúcej frakcii buniek pri absorbovaní príslušnej dávky. Popíšte túto závislosť rôznymi krivkami, výber ktorých zdôvodnite (multitarget, single-hit prežívajúca funkcia). Určte extrapolačné číslo

| Dávka ( Gy ) | Prežívajúca frakcia |
|--------------|---------------------|
| 0,10         | 0,993               |
| 0,25         | 0,993               |
| 0,50         | 0,729               |
| 1,00         | 0,329               |
| 2,00         | 0,0458              |
| 3,00         | 0,00578             |
| 4,00         | 0,00072             |

## SÚHRN

Prechodom ionizujúceho žiarenia biologickým materiálom dochádza k pohlcovaniu energie a nastáva **ionizácia** a **excitácia** atómov a molekúl ožarovanej látky. Prvotné poškodenie sa prejaví v najväčšej miere na základných stavebných látkach živej hmoty, ktorými sú voda, bielkoviny, nukleové kyseliny, enzýmy a i.

Kedže podstatnú časť (viac ako 75%) ľudského tela (ako aj všetkých cicavcov) tvorí **voda**, prvotné procesy sú v značnej miere určované absorpciou žiarenia vodou nachádzajúcou sa v bunkách. V dôsledku ionizácie molekula vody disociuje, pri čom vznikajú agresívne radikály a silné oxidanty OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HO<sub>2</sub>, H<sup>+</sup> a pod. Tieto ďalej chemicky reagujú s biologickými látkami, napr. bielkovinami a spôsobujú vznik voľných bioradikálov, ktoré môžu migrovať a spôsobovať škody v tkanive. Dôsledkom následných biochemických procesov je vznik ďalších toxínov, narušenie činnosti biologických tkanív, zabrzdenie alebo zastavenie rastu tkanív, zmeny alebo zastavenie biochemických procesov, čo v konečnom dôsledku môže viesť k zlyhaniu životných funkcií jednotlivých orgánov až ku skolabovaniu celého organizmu.

**Produkty radiolýzy vody** - OH, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, e<sub>aq</sub>, H

**Rádiochemický výťažok G** - priemerný počet vyprodukovaných produktov radiolýzy na 100 eV uvoľnenej energie, až do ich úplného zastavenia.

**Oxygen enhancement ratio (OER)** - pomer dávok žiarenia potrebných na produkciu danej hodnoty zabitých buniek pri anoxických a okysličených podmienkach.

**Relatívna biologická účinnosť RBE** - pomer dávky referenčného a testovaného žiarenia, ktoré vedú k rovnakej biologickej odpovedi za inak identických ožarovacích podmienkach.

**Priamy účinok** - účinok, pri ktorom miesto primárneho radiačného poškodenia je identické s miestom, v ktorom prebehnú radiačné, chemické reakcie.

**Nepriamy účinok** – účinok, pri ktorom miesto chemickej reakcie (ionizácia, excitácia, disociácia) nie je totožné s miestom primárnej absorpcie energie (a teda ani radiačného účinku).

**Stochastické účinky** - účinky vyvolané zmenami v genetickej informácii bunky, ich pravdepodobnosť rastie s absorbovanou dávkou, pričom sa predpokladá bezprahový vzťah medzi dávkou a účinkom.

**Deterministické účinky** – účinky vyvolané dôsledkom smrti časti ožiarených buniek a intenzita (závažnosť) ich prejavov vzrastá od určitého dávkového prahu (pri dávke menšej ako prahová sa účinok neprejaví). Do tejto skupiny patrí napr. akútna choroba z ožiarenia, alebo radiačný zápal kože.

**Reparačné procesy** – chemické procesy, ktoré „opravujú“ poškodené makromolekuly.



Návrat z acrobat readera - ✖ (zatvorením okna)

---

## Vybrané veličiny a jednotky používané v radónovej problematike

### Objemová aktivita (koncentrácia) $c_A$ [Bq m<sup>-3</sup>]

*Definícia:* Objemová aktivita je aktivita vzťahnutá na jednotku objemu materiálu, t.j. veličina charakterizujúca stredný počet rádioaktívnych premien za jednotku času v jednotkovom objeme.

### Ekvivalentná objemová aktivita radónu (EOAR) $c_{ekv}$ [Bqm<sup>-3</sup>]

*Definícia:* Ekvivalentná objemová aktivita radónu nerovnovážnej zmesi krátkožijúcich dcérskych produktov radónu vo vzduchu je rovná takej koncentrácii radónu, ktorá je v rovnovážnom stave so svojimi dcérskymi produktmi a ktorých potenciálna alfa energia je rovnaká ako v nerovnovážnej zmesi.

$$c_{ekv} = \sum_i k_{pi} \cdot A_i$$

$$\text{kde } k_{pi} = \frac{E_{pj}}{\lambda_j} \cdot \left( \sum_j \frac{E_{pj}}{\lambda_j} \right)^{-1}$$

### Potenciálna energia $E_{pi}$ [J], [MeV]

*Definícia:* Potenciálna energia žiarenia alfa  $E_{pi}$  atómu i-tého krátkodobého dcérskeho produktu radónu je celková energia žiarenia alfa, vyžiareného týmto dcérskym produktom až do premeny na <sup>210</sup>Pb.

Potenciálna energia alfa všetkých atómov i-teho rádionuklidu s konštantou premeny  $\lambda_i$  a aktivitou  $A_i$  je potom  $A_i \cdot E_{pi} / \lambda_i$ .

| Poradové číslo | Rádionuklid              | Potenciálna energia |      |                    |                    |
|----------------|--------------------------|---------------------|------|--------------------|--------------------|
|                |                          | atómu               |      | jednotky aktivity  |                    |
|                |                          | [MeV]               | [pJ] | [MeV/Bq]           | [pJ/Bq]            |
| 1              | <sup>218</sup> Po (RaA)  | 13,7                | 2,19 | 3624               | 5,79               |
| 2              | <sup>214</sup> Pb (RaB)  | 7,7                 | 1,23 | 17833              | 28,57              |
| 3              | <sup>214</sup> Bi (RaC)  | 7,7                 | 1,23 | 13108              | 21,00              |
| 4              | <sup>214</sup> Po (RaC') | 7,7                 | 1,23 | 2.10 <sup>-3</sup> | 3.10 <sup>-4</sup> |

Tab.1. Potenciálne energie krátko žijúcich dcérskych produktov <sup>222</sup>Rn

### Koncentrácia potenciálnej energie zmesi dcérskych produktov radónu $c_E$ [J m<sup>-3</sup>]

*Definícia:* Koncentrácia potenciálnej energie ľubovoľnej zmesi dcérskych produktov radónu vo vzduchu je rovná súčtu potenciálnych energií  $E_{pi}$  všetkých atómov  $N_i$  dcérskych produktov radónu prítomných v jednotke objemu vzduchu.

$$c_E = \sum_i E_{pi}$$



## Expozícia dcérskými produktmi radónu $I_{EOAR}$ [Bq h m<sup>-3</sup>]

*Definícia:* Expozícia dcérskými produktmi radónu je stanovená ako časový integrál ekvivalentnej objemovej aktivity radónu vo vzduchu na určitom mieste a v určitom časovom intervale dĺžky  $T$ .

$$I_{EOAR} = \int_0^T c_{ekv} \cdot dt$$

V starších jednotkách sa stretne s WLM. 1WLM je taká expozícia, ktorej by bol vystavený baník nachádzajúci sa v radónovej zmesi s koncentráciou potenciálnej energie  $1,3 \cdot 10^5$  MeV l<sup>1</sup>, počas 170 h, čo zodpovedá priemernému počtu odpracovaných hodín za mesiac.

## Efektívna dávka $E$ [Sv]

*Definícia:* Efektívna dávka je súčtom ekvivalentných dávok  $H$  vo všetkých orgánoch alebo tkanivách vynásobených príslušným tkanivovým váhovým faktorom.

$$E = \sum_T w_T \cdot H$$

kde  $w_T$  je modifikujúci tkanivový faktor pre tkanivo  $T$

$H$  je ekvivalentná dávka [Sv], ktorá je rovná súčinu modifikujúceho radiačného faktora  $w_R$  a absorbovanej dávky  $D$  [Gy].



Návrat z prílohy pomocou: Alt + ←