

<https://doi.org/10.59674/pbk4>

PROMIENIOWANIE JONIZUJĄCE A EFEKTY RADIOBIOLOGICZNE W CIELE CZŁOWIEKA

IONIZING RADIATION AND RADIOBIOLOGICAL EFFECTS IN THE HUMAN BODY

Patrycja ZUZIĄK¹, Agnieszka BIELASKA³, Aleksandra MIKOŁAJCZAK³,
Mateusz MENDOWSKI¹, Katarzyna KLINIEC²

¹Dolnośląski Szpital Specjalistyczny im. T. Marciniaka – Centrum
Medycyny Ratunkowej

²Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu

³Dolnośląskie Centrum Onkologii, Pulmonologii i Hematologii

Streszczenie: Współczesna medycyna nie istnieje bez metod diagnostycznych i terapeutycznych opierających się na wykorzystaniu promieniowania jonizującego w praktyce lekarskiej. Z tego powodu, aby móc w pełni korzystać z postępu radiobiologii konieczne jest zrozumienie interakcji między tą formą energii a materią żywą. Promieniowanie jonizujące stosowane jest powszechnie od stosunkowo długiego czasu, dlatego wiadomo, że nieproporcjonalnie duże dawki promieniowania jonizującego są szczególnie toksyczne dla organizmów żywych, w tym człowieka. Z kolei dawki zbyt małe są nieużyteczne w nowoczesnej medycynie. Poszerzenie wiedzy na temat radiobiologii może być kluczowe dla pracowników sektora zdrowotnego.

Słowa kluczowe: promieniowanie jonizujące, efekty radiobiologiczne, hormeza radiacyjna, radiobiologia

Summary: Modern medicine cannot exist without diagnostic and therapeutic methods that are based on ionizing radiation. Therefore it is necessary to understand interactions between this form of energy and living matter to make a full use of progress in radiobiology. Ionizing radiation is widely used for a relatively long time, that is how it is known, that disproportionately huge doses of ionizing radiation are particularly harmful for living organisms including humans. However low doses of radiation are useless in modern medicine. Broadening knowledge of radiobiology can be crucial for healthcare professionals.

Keywords: ionizing radiation, radiobiological effects, radiation hormesis, radiobiology

WSTĘP

Ogólnym celem niniejszego przeglądu jest przybliżenie czytelnikowi najczęstszych i najlepiej poznanych skutków napromienienia dla zdrowia. Z tego powodu konieczne jest ściśle przybliżenie fizycznych podstaw radiobiologii.

Zakładając pewne uproszczenie niezbędne dla przystępnego przedstawienia tematu każdy elektron powłokowy wiąże się jądrem atomu przy udziale energii zwaną energią wiązania. Jednostką wykorzystywaną do jej opisywania jest elektronowolt (eV). Aby usunąć elektron z zajmowanej przez niego powłoki konieczne jest dostarczenie spoza atomu odpowiedniej ilości energii. Im elektron znajduje się bliżej jądra atomu tym energia wiązania jest wyższa, więc aby uwolnić taki elektron trzeba dostarczyć znacznie więcej energii [1].

W normalnych warunkach elektrony zajmują możliwie najbliższe jądra atomowego powłoki. Jednakże absorpcja odpowiedniej dawki energii np. dostarczonej poprzez podgrzewanie substancji bądź umieszczenie jej w polu elektrycznym może spowodować przemieszczenie elektronu na dalszą powłokę. Jeśli zaabsorbowana energia osiągnie wyższą wartość niż typowa dla danego elektronu energia wiązania, dochodzi do uwolnienia elektronu i jonizacji atomu, w konsekwencji czego powstaje jon oraz wolny elektron. Natomiast gdy pochłonięta energia pozwala wyłącznie na przemieszczanie elektronu na dalszą powłokę dochodzi do wzbudzenia atomu. Uogólniając, wzbudzone atomy w większości są niestabilne i powracają do stanu podstawowego dzięki wyemitowaniu nadmiaru energii za pomocą promieniowania elektromagnetycznego (np. promieniowanie X, światło widzialne, UV) [1, 2].

W przyrodzie powszechnie występują pierwiastki, zwane radionuklidami, których izotopy są niestabilne z powodu budowy wewnątrzatomowej [3]. Przechodzą one do form bardziej stabilnych dzięki emisji promieniowania elektromagnetycznego i/lub naładowanych cząstek. Rozpad radioaktywny oraz przejście do postaci stabilnej może odbywać się m.in. na drodze pojedynczej reakcji lub wielu następujących po sobie przemian. W rezultacie opisywanych procesów jądrowych powstają trzy podstawowe rodzaje promieniowania jonizującego, czyli alfa (α), beta (β) oraz gamma (γ) [4]. Dodatkowo, do tej kategorii można również zaliczyć promieniowanie protonowe oraz neutronowe [1]. Aby zaszło zjawisko jonizacji kwant promieniowania musi nieść energię wynoszącą około 2,4 eV [5]. Przy jej mniejszej wartości oderwanie elektronu od atomu nie jest prawdopodobne. Promieniowanie niejonizujące nie jest jednak obojętne dla materii – może powodować znaczne zwiększenie temperatury ośrodka z którym oddziałuje [4].

Aby określić ilość promieniowania pochłoniętego używa się powszechnie jednostki siwert (Sv) [4]. Jeden Sv jest na tyle dużą wartością, że zazwyczaj prowadzi do poważnych następstw biologicznych i z tego powodu częściej w codzien-

nych zastosowaniach wykorzystuje się milisiwerty [6]. W radiobiologii używa się również jednostki zwanej Grej (Gy), która wyraża ilość energii promieniowania w dżulach pochłoniętej przez jeden kilogram materii [7, 8]. Typowa osoba otrzymuje rocznie dawkę promieniowania równą około 2,4 mSv [6].

Promieniowanie jonizujące występuje powszechnie w środowisku życia ludzi [6]. W skorupie ziemskiej występują radioizotopy m.in. uranu, toru, potasu i radu będące jego naturalnym źródłem [3, 9-12]. Dodatkowo część promieniowania działającego na organizmy żywe pochodzi z przestrzeni kosmicznej [13]. Obecna atmosfera planetarna chroni przed promieniowaniem kosmicznym w stopniu pozwalającym na podtrzymanie życia na powierzchni globu. Im obiekt znajduje się wyżej na poziomie morza tym bardziej narażony jest na jego destrukcyjne działania, dlatego piloci samolotów oraz astronauty są szczególnie na nie wystawieni [13-15]. Osoby przebywające w górach otrzymują trzykrotność dawki promieniowania, na którą narażeni są mieszkańcy terenów ułożonych na poziomie morza [4].

MATERIAŁY I METODY

W celu opracowania niniejszego artykułu poddano analizie publikacje, które zostały zindeksowane w bazie wyszukiwarki PubMed oraz Google Scholar. Szczególną uwagę zwrócono na artykuły pełnotekstowe opublikowane w latach 2017-2023 w języku angielskim oraz na pozycje przytoczone przez autorów wybranych publikacji. Do wyszukiwania odpowiednich prac użyto m.in. następujących słów kluczowych oraz fraz: „ionizing radiation”, „radiobiological effects”, „radiation hormesis”, „radiobiology”, „radiation effects”.

EFEKTY RADIOBIOLOGICZNE W KOMÓRCIE

Komórka poddana działaniu promieniowania jonizującego może przeżyć to narażenie albo umrzeć [16]. Jest to tzw. reakcja zero-jedynkowa. Najbardziej wrażliwym na promieniowanie jonizujące elementem komórki jest kwas deoksyrybonukleinowy (DNA) [4]. Odpowiednio duża dawka zaabsorbowana bezpośrednio przez DNA, powoduje zerwanie wiązań wodorowych łączących nici helisy, co skutkuje jej rozerwaniem i śmiercią komórki [17]. Możliwe jest również pęknięcie podwójnoniciowe mające ten sam efekt [18]. Natomiast, ekspozycja na mniejszą dawkę skutkuje powstaniem uszkodzeń struktury kwasu [19]. Naprawa powstałych zmian wiąże się ze zwiększonym ryzykiem mutacji i przez to transformacji nowotworowej komórki [20].

Promieniowanie jonizujące oddziałując na cząsteczki wody zawarte w jądrze komórki, powoduje ich jonizację, a w konsekwencji wywołuje zjawisko radiolizy wody [21]. Prowadzi to do powstania związków chemicznych o silnych właściwościach utleniających, które potencjalnie mogą uszkodzić DNA [22]. Atak wolnych rodników, a zwłaszcza reaktywnych form tlenu (ROS), na DNA skutkuje błędnym sparowaniem nukleotydów, może również doprowadzić do utraty jednej lub wielu zasad azotowych i tym samym zablokowania replikacji DNA [23]. Są to uszkodzenia DNA pośrednio wywołane przez promieniowanie jonizujące.

Wyróżnia się 3 następujące po sobie etapy oddziaływania promieniowania jonizującego na organizm. W fazie fizycznej pochłanianie są kwanty promieniowania, wzbudzenie, jonizacja i powstawanie wolnych rodników. W stadium fizyko-chemicznym nowo utworzone wolne rodniki powodują destrukcję składników komórki. W stadium biologicznym (trwa od kilku sekund do wielu lat) rozpoczynają się reakcje enzymatyczne prowadzące do lokalizacji i naprawy powstałych uszkodzeń. Na poziomie systemowym tego etapu występują reakcje immunologiczne, kancerogeneza, zmiany hormonalne, powrót do pełnej homeostazy lub śmierć osobnika. [24]

To czy ekspozycja na promieniowanie doprowadzi do uszkodzeń bezpośrednich czy pośrednich w dużej mierze uzależnione jest od rodzaju promieniowania i jego gęstości jonizacji. Przykładowo, cząstki α , charakteryzują się dużą gęstością jonizacji i większość uszkodzeń (ponad 90%) wywołują na drodze bezpośredniej. Podobnie jest w przypadku promieniowania protonowego i neutronowego. Natomiast powszechnie używane w medycynie promieniowanie rentgenowskie ma stosunkowo małą gęstość jonizacji i większość szkód powoduje na drodze pośredniej. [25]

ROS oraz uszkodzenia DNA powstałe w wyniku działania promieniowania jonizującego aktywują odpowiedź komórkową na powstałe nieprawidłowości (DDR). Prowadzi to do uruchomienia silnie ze sobą powiązanych funkcjonalnie kaskad kinaz: ATM (ang. *serine/threonine kinase*), DNA-PK (ang. *DNA-dependent protein kinase*), ATR (ang. *ataxia telangiectasia and Rad3-related protein*) [5-7, 26]. Pobudzenie tych szlaków wpływa na regulację translacji na każdym z jej etapów [6]. Przede wszystkim kontrola następuje na etapie inicjacji, a konkretnie w trakcie tworzenia kompleksu wiążącego czapkę eIF4F oraz fosforylacji eIF2, który jest inhibitorem reakcji powstawania kompleksu eIF2-GTP-tRNA niezbędnego do inicjacji translacji [27]. Komórka poddana działaniu wysokich dawek promieniowania przekierowuje wszystkie zasoby energetyczne na zmniejszenie stresu oksydacyjnego i naprawę uszkodzeń [28]. W tym celu zatrzymuje kosztowaną energetycznie syntezę białek poprzez aktywację kinaz białkowych PKR, GCN2 i PERK, które fosforylują eIF2 prowadząc do zatrzymania translacji [29]. Dodatkowo badania potwierdzają, że silny stres genotoksyczny aktywuje odpowiedź zależną od p53, co prowadzi do aktywacji AMPK (ang. *5'AMP-activated protein kinase*) i zależnego od niej TSC2 (ang. *Tuberous sclerosis-2*) [30].

W konsekwencji zablokowana zostaje mTORC1 (ang. *mammalian target of rapamycin complex 1*) należąca do kinaz koordynujących wzrost komórek oraz naprawę DNA [31]. Jest to ważna informacja, ponieważ znaczna część komórek nowotworowych charakteryzuje się utratą funkcji białka p53 [32, 33]. Kinaza mTOR w komórkach nietransformowanych działa jak „bramka zezwalająca”, jej aktywacja jest konieczna aby komórka zaczęła syntezę białek niezbędnych do naprawy uszkodzeń popromiennych [6]. Dodatkowo mTOR odgrywa ważną rolę w regulowaniu starzenia się komórek [34-36]. Zahamowanie tej kinazy wydłuża życie organizmów modelowych i chroni je przed akumulacją zmian patologicznych związanych z wiekiem poprzez zmniejszenie produkcji związków o potencjale toksycznym oraz ograniczenie stresu oksydacyjnego wewnątrzkomórkowego [37, 38]. Zablokowanie mTOR można uzyskać poprzez zastosowanie rapamycyny oraz restrykcje kaloryczne [39, 40]. Badania eksperymentalne dostarczają dowodów, że niskie dawki promieniowania jonizującego wywierają korzystny wpływ na starzenie komórkowe i organizmowe właśnie poprzez blokadę mTOR [35-37, 41, 42]. Jednakże inne doświadczenia dostarczają dowodów, że napromienienie prowadzi do dysfunkcji mitochondriów przyspieszającej zużycie komórek [43]. Ekspozycja na promieniowanie może skutkować powstaniem zaburzeń w DNA mitochondrialnym, zakłóceniem transportu białek oraz zmniejszeniem zdolności antyoksydacyjnych mitochondriów [21, 44].

Naprawa powstałych nieprawidłowości w budowie DNA prowadzi do wydłużenia fazy G2 cyklu komórkowego i jeśli zajdzie z niepełnym sukcesem, np. powstaną chromosomy o zaburzonej strukturze, to w wyniku mitozy mogą powstać komórki potomne z ubytkiem w informacji genetycznej [45]. Jeśli taka mutacja jest istotna metabolicznie to powstała komórka zazwyczaj umiera już po pierwszym podziale albo dopiero po wielu kolejnych (jest to tzw. katastrofa mitotyczna) [46]. Jeśli komórka zginie między fazami M cyklu komórkowego to zjawisko takie nazywane jest popromienną interfazalną śmiercią komórki [2]. Związana jest ona najczęściej z ekspozycją na wysokie dawki promieniowania i przebiega z rozpadem struktur komórki na drodze apoptozy lub nekrozy [47].

EFEKTY RADIOBIOLOGICZNE W CAŁYM CIELE

Wyróżnia się wiele czynników decydujących o skutkach działania promieniowania jonizującego na organizm człowieka. Należą do nich m.in.: typ narażenia, rodzaj promieniowania, wielkość dawki pochłoniętej, rozkład dawki w czasie oraz wiek i płeć osoby narażonej [4].

Narażenie na promieniowanie może być związane z źródłami zewnętrznymi bądź ulokowanymi wewnątrz ciała człowieka. Jeśli źródło promieniotwórcze umieszczone jest poza organizmem, najistotniejsze, tym samym najgroźniejsze,

jest promieniowanie o najwyższej przenikliwości (γ), natomiast jeśli nastąpiło wchłonięcie radioizotopu, to największe znaczenie ma promieniowanie najsilniej jonizujące, czyli promieniowanie α . Izotopy promieniotwórcze mogą wnikać do ciała człowieka wraz z wdychanym powietrzem, spożywanym pokarmem oraz bezpośrednio do krwiobiegu przez uszkodzenia skóry. Warto zaznaczyć, że u znacznej części zbadanych gatunków samice są bardziej odporne na promieniowanie, a młode osobniki szczególnie podatne na jego negatywne następstwa [48].

Wpływ promieniowania jonizującego na organizm człowieka próbuje się tłumaczyć trzema sprzecznymi hipotezami. Zgodnie z hipotezą liniową bezprogową (model LNT), zależność między dawką a efektem ma charakter liniowy i nawet najmniejsza dawka promieniowania jest niebezpieczna i wywiera niekorzystny wpływ na ciało [6, 7]. Jest ona poparta danymi epidemiologicznymi dotyczącymi ludzi, które uzyskano w wyniku zastosowania dawek wysokich i średnich (Japończycy ocalali z wybuchu bomby atomowej, ofiary wypadków w elektrowniach atomowych, mieszkańcy terenów blisko rzeki Techa, pracownicy siłowni nuklearnych), natomiast dowody zgromadzone w obszarze niskich dawek (<100 mSv) są niewystarczające [7, 49-52]. Dodatkowo, hipoteza liniowa jest obecnie kwestionowana z powodu braku danych pozwalających na jednoznaczne stwierdzenie promującego wypływu małych dawek promieniowania jonizującego na kancerogenezę [7]. Ponadto dostępne są badania przeprowadzone *in vivo* i *in vitro* o tematyce radiobiologicznej, które potwierdzają wnioski sprzeczne z modelem LNT [53-55]. Hipoteza progowa zakłada, że istnieje dawka, której przekroczenie wywiera negatywny wpływ [6]. Natomiast, wg zwolenników hipotezy hormezy radiacyjnej niskie dawki promieniowania jonizującego wywierają korzystne skutki stymulujące, natomiast dawki wysokie powodują szkodliwe następstwa [4, 7, 56, 57]. Liczne modele eksperymentalne potwierdzają prawdziwość zjawiska hormezy radiacyjnej [56, 58, 59]. Przykładowo, badania wykazały, że limfocyty ludzkie poddane działaniu 50 mGy stają się odporne na działanie kolejnych wysokich dawek promieniowania [60]. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że debata o skutkach ekspozycji na promieniowanie świadczy o tym, że w naszej wiedzy występują znaczne luki. Ich wypełnienie wymaga lepszego zrozumienia mechanizmów molekularnych i reakcji biologicznych na napromienienie.

Skutki popromienne, które pojawiają się w sposób losowy u osób ekspozowanych to efekty stochastyczne [61]. Prawdopodobieństwo ich pojawiania rośnie wraz z zaabsorbowaną dawką. Zalicza się do nich rozwój chorób o podłożu nowotworowym oraz zmiany dziedziczne w materiale genetycznym [62]. Co istotne, nie określono progowej dawki promieniowania poniżej, której efekty stochastyczne nie mają miejsca, z tego powodu powszechnie przyjmuje się, że każda dawka promieniowania niesie ze sobą ryzyko szkodliwych następstw zdrowotnych [63].

Jeśli po przekroczeniu pewnej progowej dawki promieniowania duża liczba komórek umiera to rozwijają się efekty deterministyczne napromienienia [64].

Zalicza się do nich: ostry zespół popromienny, zmętnienie soczewki oka (zaćma), oparzenia popromienne, bezpłodność oraz niedoczynność tarczycy [2].

Stale wzrasta liczba osób, które przeżyły chorobę nowotworową wyleczoną z wykorzystaniem promieniowania jonizującego. Dane uzyskane z obserwacji tych pacjentów pozwalają na wykazanie, że napromienianie wysokim dawkami może być czynnikiem wyzwalającym zespół metaboliczny, zaburzenia endokrynologiczne i dysfunkcje kardiologiczne [24, 65, 66]. Jednakże ekspozycja na niskie dawki prowadzi do zmniejszenia ryzyka śmierci z powodu nowotworów, poprawy funkcji neuronów oraz zmniejszenia powikłań cukrzycy [67].

Skutki cytotoksyczne promieniowania w wysokich dawkach trwale zmieniają sprawność układu odpornościowego, przyspieszają tym samym starzenie tego układu i wyzwalają zmiany nowotworowe oraz zwyrodnieniowe [68]. Natomiast niskie dawki wykazują działanie korzystne, przeciwzapalne i przeciwbólowe w przewlekłych chorobach o tle zapalnym oraz zwyrodnieniowym [67]. Liczni autorzy zwracają jednak uwagę na popromienne zjawiska epigenetyczne, których negatywne skutki mogą ujawnić się dopiero wiele lat po ekspozycji lub nawet w kolejnym pokoleniu [69]. Przykładowo, u dzieci sponożonych przez rodziców narażonych na skażenie radioaktywne w wyniku katastrofy w Czarnobylu występuje ze zwiększoną częstotliwością zjawisko niestabilności genomowej [70, 71].

PODSUMOWANIE

Dynamiczna interakcja między popromiennymi uszkodzeniami DNA a odpowiedzią biologiczną podlega wpływowi komórki oraz organizmu jako całości. Początkowe uszkodzenia kwasów nukleinowych są zależne od użytej dawki i prowadzą do uruchamiania kaskady sygnalizacyjnej, która lokalizuje uszkodzenia, aktywuje enzymatyczne mechanizmy naprawy DNA oraz obronę antyoksydacyjną, a w razie potrzeby zatrzymuje cykl komórkowy. Intensywność odpowiedzi i jej wyspecjalizowanie zależy od wielu czynników, m.in. od dawki, rodzaju promieniowania, typu komórki i otaczającego ją środowiska. Napromieniana komórka może przeżyć, wejść na drogę apoptozy, ulec nekrozie lub naprawić uszkodzenia DNA. Obecnie przyjmuje się, że uruchomione komórkowe mechanizmy obronne pozwalają nie tylko na zaopatrzenie powstałych uszkodzeń, ale również uodparniają komórkę na kolejne epizody zjawisk genotoksycznych. Odpowiedź radioadaptacyjna charakteryzuje się zmniejszeniem nasilenia niestabilności genomowej, zwolnieniem tempa mutacji, spowolnieniem starzenia biologicznego oraz ograniczeniem wewnątrzkomórkowego wytwarzania reaktywnych form tlenu. W konsekwencji wytwarza się komórkowa hormeza radiacyjna. Jeśli jednak nabyte uszkodzenia są zbyt poważne, uruchomiona odpowiedź jest niewystarczająca. W konsekwencji w DNA pojawiają się mutacje, rozwija się niestabilność ge-

nomowa, komórka może ulec transformacji nowotworowej a w tkance nasilają się zaburzenia patofizjologiczne prowadzące do jej dysfunkcji. Ekspozycja ogólnoustrojowa na promieniowanie jonizujące może wywoływać pozytywne i negatywne następstwa. Z tego powodu, konieczne są dalsze szeroko zakrojone badania, które mogą ułatwić opracowanie nowych schematów terapeutycznych pozwalających na ograniczanie ryzyka rozwoju chorób popromiennych lub wzmacniających pozytywne skutki zdrowotne, które zostały wywołane napromienieniem.

FINANSOWANIE

Autorzy nie otrzymali żadnego grantu publicznego, komercyjnego lub od organizacji pożytku publicznego na opublikowanie tej pracy.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak finansowych i komercyjnych konfliktów interesów.

LITERATURA

- [1] V. S. Averyn, "Short Refresher of Radiobiology," in *Nuclear and Radiological Emergencies in Animal Production Systems, Preparedness, Response and Recovery*, Springer Berlin Heidelberg, 2021, pp. 13-27. doi: 10.1007/978-3-662-63021-1_2.
- [2] N. E. Bolus, "Basic Review of Radiation Biology and Terminology," *J Nucl Med Technol*, vol. 45, no. 4, pp. 259-264, Dec. 2017, doi: 10.2967/JNMT.117.195230.
- [3] G. Cinelli, F. Tondeur, B. Dehandschutter, P. Bossew, T. Tollefsen, and M. De Cort, "Mapping uranium concentration in soil: Belgian experience towards a European map," *J Environ Radioact*, vol. 166, no. Pt 2, pp. 220-234, Jan. 2017, doi: 10.1016/J.JENVRAD.2016.04.026.
- [4] Z. Zdrojewicz, A. Szlagor, M. Wielogórska, D. Nowakowska, and J. Nowakowski, "Wpływ promieniowania jonizującego na organizm człowieka," *Family Medicine and Primary Care Review*, vol. 18, no. 2. Stowarzyszenie Przyjaciół Medycyny Rodzinnej i Lekarzy Rodzinnych, pp. 174-179, 2016. doi: 10.5114/fmpcr/43945.
- [5] Y. Shibamoto, A. Miyakawa, S. Otsuka, and H. Iwata, "Radiobiology of hypofractionated stereotactic radiotherapy: What are the optimal fractionation schedules?," *J Radiat Res*, vol. 57, pp. i76-i82, Aug. 2016, doi: 10.1093/jrr/rrw015.
- [6] U. Kabilan, T. E. Graber, T. Alain, and D. Klovov, "Ionizing radiation and translation control: A link to radiation hormesis?," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 18, pp. 1-21, Sep. 2020, doi: 10.3390/ijms21186650.
- [7] C. Busby, "Ionizing radiation and cancer: The failure of the risk model," *Cancer Treat Res Commun*, vol. 31, Jan. 2022, doi: 10.1016/J.CTARC.2022.100565.
- [8] C. Mothersill, A. Cocchetto, and C. Seymour, "Low Dose and Non-Targeted Radiation Effects in Environmental Protection and Medicine—A New Model Focusing on Electromagnetic Signaling," *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 19, Oct. 2022, doi: 10.3390/ijms231911118.
- [9] G. Cinelli *et al.*, "Digital version of the European Atlas of natural radiation," *J Environ Radioact*, vol. 196, pp. 240-252, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.jenvrad.2018.02.008.

- [10] G. Cinelli, F. Tondeur, and B. Dehandschutter, "Mapping potassium and thorium concentrations in Belgian soils," *J Environ Radioact*, vol. 184-185, pp. 127-139, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.jenvrad.2018.01.025.
- [11] G. Ciotoli *et al.*, "Geographically weighted regression and geostatistical techniques to construct the geogenic radon potential map of the Lazio region: A methodological proposal for the European Atlas of Natural Radiation," *J Environ Radioact*, vol. 166, pp. 355-375, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.jenvrad.2016.05.010.
- [12] S. Gil-Oncina, J. Valdes-Abellan, C. Pla, and D. Benavente, "Estimation of the Radon Risk Under Different European Climates and Soil Textures," *Front Public Health*, vol. 10, Feb. 2022, doi: 10.3389/fpubh.2022.794557.
- [13] C. Scheibler *et al.*, "Cancer risks from cosmic radiation exposure in flight: A review," *Front Public Health*, vol. 10, Nov. 2022, doi: 10.3389/FPUBH.2022.947068.
- [14] Z. Y. Yang and R. J. Sheu, "A comprehensive approach for estimating collective and average effective doses of galactic cosmic radiation received by pilots," *Health Phys*, vol. 120, no. 1, pp. 72-79, Jan. 2021, doi: 10.1097/HP.0000000000001284.
- [15] K. Kandarpa, V. Schneider, and K. Ganapathy, "Human health during space travel: An overview," *Neurol India*, vol. 67, no. Supplement, pp. S176-S181, May 2019, doi: 10.4103/0028-3886.259123.
- [16] G. T. Sáez, "DNA injury and repair systems," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 7. MDPI AG, Jul. 01, 2018. doi: 10.3390/ijms19071902.
- [17] E. Mladenov, J. Saha, and G. Iliakis, "Processing-challenges generated by clusters of DNA double-strand breaks underpin increased effectiveness of high-LET radiation and chromothripsis," *Adv Exp Med Biol*, vol. 1044, pp. 149-168, 2018, doi: 10.1007/978-981-13-0593-1_10.
- [18] H. Yajima *et al.*, "The complexity of DNA double strand breaks is a critical factor enhancing end-resection," *DNA Repair (Amst)*, vol. 12, no. 11, pp. 936-946, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.dnarep.2013.08.009.
- [19] S. P. Jackson and J. Bartek, "The DNA-damage response in human biology and disease," *Nature*, vol. 461, no. 7267, pp. 1071-1078, Oct. 2009, doi: 10.1038/NATURE08467.
- [20] E. Russ, C. M. Davis, J. E. Slaven, D. T. Bradfield, R. G. Selwyn, and R. M. Day, "Comparison of the Medical Uses and Cellular Effects of High and Low Linear Energy Transfer Radiation.," *Toxics*, vol. 10, no. 10, Oct. 2022, doi: 10.3390/toxics10100628.
- [21] E. I. Azzam, J. P. Jay-Gerin, and D. Pain, "Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury," *Cancer Letters*, vol. 327, no. 1-2. Cancer Lett, pp. 48-60, Dec. 31, 2012. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.
- [22] K. Magnander and K. Elmroth, "Biological consequences of formation and repair of complex DNA damage," *Cancer Letters*, vol. 327, no. 1-2. Cancer Lett, pp. 90-96, Dec. 31, 2012. doi: 10.1016/j.canlet.2012.02.013.
- [23] I. V Mavragani, Z. Nikitaki, S. A. Kalospyros, and A. G. Georgakilas, "Ionizing Radiation and Complex DNA Damage: From Prediction to Detection Challenges and Biological Significance.," *Cancers (Basel)*, vol. 11, no. 11, Nov. 2019, doi: 10.3390/cancers11111789.
- [24] S. Tapio *et al.*, "Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases," *Environ Int*, vol. 146, Jan. 2021, doi: 10.1016/J.ENVINT.2020.106235.
- [25] M. C. Jiménez-Ramos *et al.*, "Study of Ionization Charge Density-Induced Gain Suppression in LGADs," *Sensors (Basel)*, vol. 22, no. 3, Feb. 2022, doi: 10.3390/S22031080.
- [26] L. S. McRobb *et al.*, "Ionizing radiation reduces ADAM10 expression in brain microvascular endothelial cells undergoing stress-induced senescence," *Aging*, vol. 9, no. 4, pp. 1248-1268, 2017, doi: 10.18632/aging.101225.
- [27] I. A. Shaltiel, L. Krenning, W. Bruinsma, and R. H. Medema, "The same, only different – DNA damage checkpoints and their reversal throughout the cell cycle," *J Cell Sci*, vol. 128, no. 4, pp. 607-620, 2015, doi: 10.1242/JCS.163766.
- [28] M. Terasawa, A. Shinohara, and M. Shinohara, "Double-strand break repair-adox: Restoration of suppressed double-strand break repair during mitosis induces genomic instability," *Cancer Sci*, vol. 105, no. 12, pp. 1519-1525, Dec. 2014, doi: 10.1111/cas.12551.

- [29] H. D. Hoang, T. E. Graber, and T. Alain, "Battling for Ribosomes: Translational Control at the Forefront of the Antiviral Response," *Journal of Molecular Biology*, vol. 430, no. 14. J Mol Biol, pp. 1965-1992, Jul. 06, 2018. doi: 10.1016/j.jmb.2018.04.040.
- [30] H. Wang, M. Guo, H. Wei, and Y. Chen, "Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy.," *Signal Transduct Target Ther*, vol. 8, no. 1, p. 92, Mar. 2023, doi: 10.1038/s41392-023-01347-1.
- [31] A. V. Budanov and M. Karin, "p53 target genes *sestrin1* and *sestrin2* connect genotoxic stress and mTOR signaling," *Cell*, vol. 134, no. 3, pp. 451-460, Aug. 2008, doi: 10.1016/J.CELL.2008.06.028.
- [32] J. Liu, C. Zhang, J. Wang, W. Hu, and Z. Feng, "The regulation of ferroptosis by tumor suppressor p53 and its pathway," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 21, pp. 1-19, Nov. 2020, doi: 10.3390/ijms21218387.
- [33] H. Ji *et al.*, "p53: A double-edged sword in tumor ferroptosis," *Pharmacol Res*, vol. 177, Mar. 2022, doi: 10.1016/J.PHRS.2021.106013.
- [34] S. C. Johnson, P. S. Rabinovitch, and M. Kaeberlein, "MTOR is a key modulator of ageing and age-related disease," *Nature*, vol. 493, no. 7432. Nature, pp. 338-345, Jan. 17, 2013. doi: 10.1038/nature11861.
- [35] S. C. Johnson, "Nutrient sensing, signaling and ageing: The role of IGF-1 and mTOR in ageing and age-related disease," in *Subcellular Biochemistry*, vol. 90, Springer New York, 2018, pp. 49-97. doi: 10.1007/978-981-13-2835-0_3.
- [36] I. Bjedov and C. Rallis, "The target of rapamycin signalling pathway in ageing and lifespan regulation," *Genes*, vol. 11, no. 9. MDPI AG, pp. 1-20, Sep. 01, 2020. doi: 10.3390/genes11091043.
- [37] H. Pan and T. Finkel, "Key proteins and pathways that regulate lifespan," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 292, no. 16, pp. 6452-6460, Apr. 2017, doi: 10.1074/jbc.R116.771915.
- [38] C. Mazucanti, J. Cabral-Costa, A. Vasconcelos, D. Andreotti, C. Scavone, and E. Kawamoto, "Longevity Pathways (mTOR, SIRT, Insulin/IGF-1) as Key Modulatory Targets on Aging and Neurodegeneration," *Curr Top Med Chem*, vol. 15, no. 21, pp. 2116-2138, Aug. 2015, doi: 10.2174/1568026615666150610125715.
- [39] P. Tucci, "Caloric restriction: Is mammalian life extension linked to p53?," *AGING*, vol. 4, no. 8, pp. 525-534, 2012, doi: 10.18632/aging.100481.
- [40] S. M. Solon-Biet, S. J. Mitchell, R. de Cabo, D. Raubenheimer, D. G. Le Couteur, and S. J. Simpson, "Macronutrients and caloric intake in health and longevity," *Journal of Endocrinology*, vol. 226, no. 1, pp. R17-R28, 2015, doi: 10.1530/JOE-15-0173.
- [41] K.-H. Song *et al.*, "Evaluation of Anti-Tumor Effects of Whole-Body Low-Dose Irradiation in Metastatic Mouse Models.," *Cancers (Basel)*, vol. 12, no. 5, Apr. 2020, doi: 10.3390/cancers12051126.
- [42] F. Tago, M. Tsukimoto, H. Nakatsukasa, and S. Kojima, "Repeated 0.5-Gy gamma irradiation attenuates autoimmune disease in MRL-lpr/lpr mice with suppression of CD3+CD4-CD8-B220+ T-cell proliferation and with up-regulation of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells," *Radiat Res*, vol. 169, no. 1, pp. 59-66, Jan. 2008, doi: 10.1667/RR1013.1.
- [43] T. Shimura and N. Kunugita, "Mitochondrial reactive oxygen species-mediated genomic instability in low-dose irradiated human cells through nuclear retention of cyclin D1," *Cell Cycle*, vol. 15, no. 11. Taylor and Francis Inc., pp. 1410-1414, Jun. 02, 2016. doi: 10.1080/15384101.2016.1170271.
- [44] I. Szumiel, "Ionizing radiation-induced oxidative stress, epigenetic changes and genomic instability: The pivotal role of mitochondria," *International Journal of Radiation Biology*, vol. 91, no. 1. Informa Healthcare, pp. 1-12, Jan. 01, 2015. doi: 10.3109/09553002.2014.934929.
- [45] V. Mladenova, E. Mladenov, M. Stuschke, and G. Iliakis, "DNA Damage Clustering after Ionizing Radiation and Consequences in the Processing of Chromatin Breaks," *Molecules*, vol. 27, no. 5, Mar. 2022, doi: 10.3390/MOLECULES27051540.
- [46] S. Adjemian *et al.*, "Ionizing radiation results in a mixture of cellular outcomes including mitotic catastrophe, senescence, methuosis, and iron-dependent cell death," *Cell Death Dis*, vol. 11, no. 11, Nov. 2020, doi: 10.1038/S41419-020-03209-Y.

- [47] I. B. Roninson, E. V. Broude, and B. D. Chang, "If not apoptosis, then what? Treatment-induced senescence and mitotic catastrophe in tumor cells," *Drug Resistance Updates*, vol. 4, no. 5, pp. 303-313, 2001, doi: 10.1054/drup.2001.0213.
- [48] F. R. Tang and K. Loganovsky, "Low dose or low dose rate ionizing radiation-induced health effect in the human," *J Environ Radioact*, vol. 192, pp. 32-47, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.JENVRAD.2018.05.018.
- [49] S. J. Schonfeld, L. Y. Krestinina, S. Epifanova, M. O. Degteva, A. V. Akleyev, and D. L. Preston, "Solid cancer mortality in the Techa River cohort (1950-2007)," *Radiat Res*, vol. 179, no. 2, pp. 183-189, Feb. 2013, doi: 10.1667/RR2932.1.
- [50] M. Blettner, "The merits and limits of pooling data from nuclear power worker studies," *The Lancet Haematology*, vol. 2, no. 7. Elsevier Ltd, pp. e268-e269, 2015. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00113-1.
- [51] K. Leuraud, B. Richardson, and E. Cardis, "Risqué de leucémie et de lymphome chez les travailleurs du nucléaire," *Environnement, Risques et Sante*, vol. 14, no. 6, pp. 462-464, Nov. 2015, doi: 10.1016/S2352-3026(15)00094-0.
- [52] D. B. Richardson *et al.*, "Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: Retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS)," *The BMJ*, vol. 351, Oct. 2015, doi: 10.1136/bmj.h5359.
- [53] A. A. Moskalev, E. N. Plyusnina, and M. V. Shaposhnikov, "Radiation hormesis and radioadaptive response in *Drosophila melanogaster* flies with different genetic backgrounds: The role of cellular stress-resistance mechanisms," *Biogerontology*, vol. 12, no. 3, pp. 253-263, Jun. 2011, doi: 10.1007/s10522-011-9320-0.
- [54] B. Dieriks, W. De Vos, S. Baatout, and P. Van Oostveldt, "Repeated exposure of human fibroblasts to ionizing radiation reveals an adaptive response that is not mediated by interleukin-6 or TGF- β ," *Mutation Research – Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, vol. 715, no. 1-2, pp. 19-24, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.07.002.
- [55] Y. Zhao, R. Zhong, L. Sun, J. Jia, S. Ma, and X. Liu, "Ionizing radiation-induced adaptive response in fibroblasts under both monolayer and 3-dimensional conditions," *PLoS One*, vol. 10, no. 3, Mar. 2015, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0121289.
- [56] Y. Shibamoto and H. Nakamura, "Overview of biological, epidemiological, and clinical evidence of radiation hormesis," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 8. Int J Mol Sci, Aug. 13, 2018. doi: 10.3390/ijms19082387.
- [57] prof. dr hab. Tomasz Opala, "Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu Polish Review of Health Sciences," 2013.
- [58] L. E. Feinendegen, "Evidence for beneficial low level radiation effects and radiation hormesis," *British Journal of Radiology*, vol. 78, no. 925, pp. 3-7, Jan. 2005, doi: 10.1259/bjr/63353075.
- [59] M. Doss, "Are we approaching the end of the linear no-threshold era?," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 59, no. 12, pp. 1786-1793, Dec. 2018, doi: 10.2967/jnumed.118.217182.
- [60] K. Tanaka, A. Kohda, and K. Satoh, "Dose-rate effects and dose and dose-rate effectiveness factor on frequencies of chromosome aberrations in splenic lymphocytes from mice continuously exposed to low-dose-rate gamma-radiation," *J Radiol Prot*, vol. 33, no. 1, pp. 61-70, Mar. 2013, doi: 10.1088/0952-4746/33/1/61.
- [61] W. H. McBride and D. Schae, "Radiation-induced tissue damage and response," *J Pathol*, vol. 250, no. 5, pp. 647-655, Apr. 2020, doi: 10.1002/PATH.5389.
- [62] U. S. Srinivas, B. W. Q. Tan, B. A. Vellayappan, and A. D. Jeyasekharan, "ROS and the DNA damage response in cancer," *Redox Biol*, vol. 25, Jul. 2019, doi: 10.1016/J.REDOX.2018.101084.
- [63] N. E. Bolus, "Review of common occupational hazards and safety concerns for nuclear medicine technologists," *J Nucl Med Technol*, vol. 36, no. 1, pp. 11-17, Mar. 2008, doi: 10.2967/jnmt.107.043869.
- [64] T. Paunesku, B. Haley, A. Brooks, and G. E. Woloschak, "Biological basis of radiation protection needs rejuvenation," *International Journal of Radiation Biology*, vol. 93, no. 10. Taylor and Francis Ltd, pp. 1056-1063, 2017. doi: 10.1080/09553002.2017.1294773.

- [65] S. Cohen *et al.*, “Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation from Cardiac Procedures and Malignancy Risk in Adults with Congenital Heart Disease,” *Circulation*, vol. 137, no. 13, pp. 1334-1345, Mar. 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029138.
- [66] P. Zanzonico, L. Dauer, and H. W. Strauss, “Radiobiology in Cardiovascular Imaging,” *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 9, no. 12, pp. 1446-1461, Dec. 2016, doi: 10.1016/j.jcmg.2016.09.012.
- [67] J. G. Paithankar, S. C. Gupta, and A. Sharma, “Therapeutic potential of low dose ionizing radiation against cancer, dementia, and diabetes: evidences from epidemiological, clinical, and preclinical studies,” *Mol Biol Rep*, no. 50, pp. 2823-2834, Mar. 2023, doi: 10.1007/s11033-022-08211-5.
- [68] B. Frey, S. Hehlhans, F. Rödel, and U. S. Gaipl, “Modulation of inflammation by low and high doses of ionizing radiation: Implications for benign and malign diseases,” *Cancer Lett*, vol. 368, no. 2, pp. 230-237, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.010.
- [69] E. Burgio, P. Piscitelli, and L. Migliore, “Ionizing Radiation and Human Health: Reviewing Models of Exposure and Mechanisms of Cellular Damage. An Epigenetic Perspective,” *Int J Environ Res Public Health*, vol. 15, no. 9, Sep. 2018, doi: 10.3390/IJERPH15091971.
- [70] A. Aghajanyan and I. Suskov, “Transgenerational genomic instability in children of irradiated parents as a result of the Chernobyl Nuclear Accident,” *Mutation Research – Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, vol. 671, no. 1-2, pp. 52-57, Dec. 2009, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.08.012.
- [71] A. Fucic, A. Aghajanyan, V. Druzhinin, V. Minina, and E. Neronova, “Follow-up studies on genome damage in children after Chernobyl nuclear power plant accident,” *Arch Toxicol*, vol. 90, no. 9, pp. 2147-2159, Sep. 2016, doi: 10.1007/S00204-016-1766-Z.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 27.03.2023

Przyjęto: 18.04.2023

Patrycja Zuziak

e-mail: pat.zuziak@gmail.com

ORCID iD: 0000-0003-3612-0349