

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 28.04.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 02.06.2023. Published: 02.06.2023.

ACUTE RADIATION SYNDROME

Patrycja Zuziak^{1*}, Agnieszka Bielaska²

¹T. Marciniak Lower Silesian Specialist Hospital - Emergency Medicine Centre, Fieldorfa 2,
54-049 Wrocław; pat.zuziak@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3612-0349

²Lower Silesian Oncology Center In Wrocław, Plac Ludwika Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław;
bielaska.agnieszka@gmail.com, ORCID iD:0009-0001-4981-7615

*Corresponding Author

Abstract

Over the last decades, along with progress and development of using ionizing radiation, including the fields of power engineering or nuclear weapons, it was possible to observe and describe negative effects of the radiation on human body. The phenomenon referred to as acute radiation syndrome describes the effects of radiation on living cells, depending on exposure time and absorbed dose, which affects the functioning of entire organism after the exposure. The following work describes how ionizing radiation causes changes at the cellular and tissue level, both directly and indirectly, taking into account the variables affecting final effects of exposure. Consecutive phases of acute radiation syndrome were distinguished, and the focus was also on individual groups of disorders resulting from exposure, which may overlap and coexist, i.e. hematopoietic syndrome, gastrointestinal syndrome and neurovascular syndrome, as well as developing multi-organ failure in some of the cases, leading to the patient's death. Exposure to ionizing radiation can result in diversified, variably intensified and spread over time symptoms from many organ systems. Depending on the characteristics of the exposure, its effects will differ, and thus the prognosis for the patient.

Key words: „*ionizing radiation*”, „*acute radiation syndrome*”, „*radiobiology*”, „*radiation effects*”.

Streszczenie

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci, wraz z postępem i rozwojem wykorzystania promieniowania jonizującego, między innymi w obszarze energetyki czy broni jądrowej, możliwe było zaobserwowanie i opisanie negatywnych skutków owego promieniowania na organizm człowieka. Zjawisko określane jako ostry zespół popromienny opisuje efekty oddziaływania promieniowania na żywe komórki, zależne od czasu ekspozycji oraz pochłoniętej dawki, co rzutuje na zaburzenia funkcjonowania całego organizmu po narażeniu. W poniższej pracy opisane zostało w jaki sposób promieniowanie jonizujące wywołuje zmiany na poziomie komórkowym i tkankowym, zarówno pośrednio jak i bezpośrednio, z uwzględnieniem zmiennych wpływających na końcowy efekt narażenia. Wyróżniono następujące po sobie fazy ostrego zespołu popromiennego a także skupiono się na poszczególnych grupach zaburzeń wynikających z ekspozycji, które mogą wzajemnie się nakładać i współwystępować, czyli na zespole hematopoetycznym, zespole żołądkowo-jelitowym oraz zespole nerwowo-naczyniowym, jak również rozwijającej się w niektórych przypadkach niewydolności wielonarządowej prowadzącej do śmierci chorego. Ekspozycja człowieka na promieniowanie jonizujące może skutkować różnorodnymi, zmiennie nasilonymi i rozłożonymi w czasie objawami z wielu układów narządowych. W zależności od cech narażenia różnić się będą jego skutki, a co za tym idzie rokowania dla pacjenta.

Słowa kluczowe: „*ionizing radiation*”, „*acute radiation syndrome*”, „*radiobiology*”, „*radiation effects*”.

WSTĘP

Określenie ostry zespół popromienny (ARS) jest wykorzystywane do nazwania szerokiego zakresu objawów, które rozwijają się w wyniku wystawiania większej części organizmu na działanie wysokich dawek promieniowania jonizującego w krótkim okresie czasu. Powstałe uszkodzenia mogą skutkować śmiercią osobnika w przeciągu godzin bądź wielu tygodni po ekspozycji. W celu określenia dawki promieniowania pochłoniętej przez organizm wykorzystuje się odpowiednie jednostki: siwert (Sv) oraz grej (Gy). ARS u człowieka rozwija się zazwyczaj po przekroczeniu dawki odpowiadającej 1 Gy i powszechnie przyjmuje się, że nie istnieją szanse na przeżycie dawki >10-12 Gy [1].

Promieniowanie jonizujące powstaje głównie w wyniku przemian jądrowych niestabilnych pierwiastków chemicznych zwanych radionuklidami. Przejście do form stabilnych związane jest z emitowaniem promieniowania elektromagnetycznego oraz naładowanych cząstek [2]. Umożliwia to wyróżnienie podstawowych rodzajów promieniowania jonizującego: alfa (α), beta (β), gamma (γ) oraz rzadziej opisywanych typów, czyli promieniowania protonowego i neutronowego [3].

Przytoczony rodzaj promieniowania oddziałuje z materią na dwa główne sposoby. Jeśli kwant promieniowania niesie odpowiednią wartość energii dochodzi do jonizacji atomów, natomiast niższy poziom zwiększa temperaturę ośrodka. Oba mają udział w patogenezie ARS [4].

Im większa dawka pochłoniętego promieniowania tym bardziej nasilone są objawy chorobowe [5]. Jeśli uszkodzenia popromienne połączone są z innym rodzajem zaburzenia (m.in. oparzenie, rana penetrująca, infekcja) to taki stan nazywany jest „urazem połączonym z promieniowaniem” (RCI). Typowo pojawia się u ofiar wybuchu bomby atomowej i opisywany był u mieszkańców Hiroszimy oraz Nagasaki. RCI wymaga specjalnego podejścia, ponieważ osoby z takim urazem mogą być skażone wewnętrznie. Materiał promieniotwórczy ma szansę osadzić się głęboko w tkankach nasilając uszkodzenia i stanowiąc zagrożenie dla postronnych jednostek [6]. Odpowiednio duża dawka pochłoniętego promieniowania skutkuje rozwojem niewydolności wielonarządowej (MOF), objawiającej się dysfunkcją co najmniej dwóch układów narządów [7]. Po okresie prodromalnym, zależnie od pochłoniętej dawki, zaczyna się objawiać dysfunkcja odpowiednich tkanek. Przy słabszym narażeniu rozwija się zespół hematopoetyczny (HS), jeśli przekroczona zostaje granica 10 Gy dołącza do niego zespół jelitowy (GIS), a przy jeszcze większych dawkach pojawia się zespół mózgowo-naczyniowy (NVS) [1].

MATERIAŁY I METODY

Aby przygotować niniejszy przegląd poddano analizie publikacje pełnotekstowe, które zostały zindeksowane w bazie wyszukiwarek PubMed oraz Google Scholar. Szczególną uwagę poświęcono artykułom opublikowanym w latach 2010 – 2023 w języku angielskim oraz pracom przytaczanym przez autorów wybranych publikacji. Odpowiednie publikacje zostały wyszukane przy użyciu fraz i słów kluczowych: „*ionizing radiation*”, „*acute radiation syndrome*”, „*radiobiology*”, „*radiation effects*”, „*hematopoietic syndrome*”, „*gastrointestinal syndrome*”, „*neurovascular syndrome*”, „*radiation-induced multi-organ involvement*”.

EFEKTY RADIOBIOLOGICZNE

Opisuje się wiele odmiennych czynników wpływających na efekty napromienienia ciała człowieka. Można do nich zaliczyć:

- rodzaj promieniowania; aby wywołać pełnoobjawowy ARS promieniowanie musi mieć zdolność dotarcia do narządów wewnętrznych, czyli konieczne jest, aby było przenikliwe. Wysokoenergetyczne promieniowanie rentgenowskie, promieniowanie γ i promieniowanie neutronowe są wystarczająco przenikliwe [8].
- dawkę pochłoniętą w danym przedziale czasowym; im większa dawka pochłonięta w krótszym przedziale czasowym tym uszkodzenia są poważniejsze.
- odległość od źródła promieniotwórczego; dawka maleje wraz z kwadratem odległości od obiektu radioaktywnego.
- promieniowrażliwość względną i morfologiczną; niższe dawki powodują uszkodzenia tkanek bardziej promienioczułych, natomiast odpowiednio wysokie, wszystkich tkanek i narządów.
- osobniczą wrażliwość; osobniki młodsze są bardziej narażone na negatywne efekty niż ludzie starsi.
- dostępną pomoc medyczną. [1]

Promieniowanie jonizujące uszkadza komórki i tkanki na drodze dwóch odmiennych mechanizmów - w sposób pośredni oraz bezpośredni [9].

Odpowiednio wysoka dawka promieniowania powoduje nieodwracalne uszkodzenia DNA; m.in. prowadzi do zniszczenia wiązań wodorowych i rozerwania podwójnej helisy lub/oraz przzerwania ciągłości nici [10]. Komórka z takimi nasilonymi uszkodzeniami nie jest w stanie przeżyć - jest to efekt bezpośredni, natomiast efekty pośrednie związane są z radiolizą wody. Promieniowanie jonizujące powoduje przekształcenie cząsteczek wody w związki o silnych właściwościach utleniających, powodujących destrukcję elementów wewnątrzkomórkowych [11]. Promieniowanie α powoduje większość zaburzeń na drodze bezpośredniej, natomiast promieniowanie rentgenowskie wywołuje głównie uszkodzenia pośrednie [12]. Najbardziej wrażliwe na promieniowanie jonizujące są komórki intensywnie dzielące się: spermatoocyty, komórki prekursorowe elementów morfotycznych krwi oraz komórki krypt jelitowych [10].

Dawka letalna promieniowania powodująca śmierć połowy badanych ludzi w przeciągu 60 dni oszacowana została na 3,5 – 4,0 Gy. Granica ta rośnie do 4,5 – 7 Gy dla osób mających dostęp do specjalistycznej opieki medycznej i przesuwa się do prawdopodobnie maksymalnie 9 Gy dla ludzi, którzy prawie natychmiastowo zostaną poddani izolacji i przeszczepowi komórek macierzystych szpiku kostnego [13].

BIOMARKERY EKSPOZYCJI NA PROMIENIOWANIE

Popularnymi i najbardziej przydatnymi klinicznie markerami narażenia na promieniowanie są:

- czas od wystąpienia pierwszych objawów,
- kinetyka spadku poziomu limfocytów,
- częstość aberracji chromosomalnych w limfocytach [1].

FAZY I SYMPTOMATOLOGIA OSTREGO ZESPOŁU POPROMIENNEGO

W typowym ARS można wyróżnić 4 następujące po sobie fazy:

- faza prodromalna
- faza latentna
- faza pełnoobjawowa
- faza zdrowienia lub śmierci.

FAZA PRODROMALNA

Do wczesnych objawów narażenia na duże dawki promieniowania należą: nudności, wymioty, biegunka, tachykardia, apatia, ból głowy, ból brzucha oraz jadłowstręt. Jeśli pojawiają się one w przeciągu dwóch godzin od momentu narażenia, to taka sytuacja wskazuje, że organizm został poddany działaniu dawki najprawdopodobniej śmiertelnej. [13]–[15]

Tabl. 1. Stopniowanie ciężkości objawów OZP w ciągu pierwszych 48h od momentu ekspozycji (zmodyfikowano na podstawie: [1], [16]).

	stopień I	stopień II	stopień III
Średni czas od ekspozycji do pojawienia się objawów	< 12h	< 5h	< 0,5h
Rumień skórny	-	+/-	+++
Nudności	+	+++	++++
Wymioty	1	1-10	> 10
Biegunka	2-3	3-9	> 10
Ból brzucha	+	++	nie do wytrzymania
Ból głowy	-	++	nie do wytrzymania
Temperatura ciała	< 38 °C	38 – 40 °C	> 40 °C
Ciśnienie tętnicze krwi	w normie	w normie	SBP* < 80 mmHg
Poziom limfocytów			
W ciągu 24h	> 1500/mcl	<1500/mcl	< 500/mcl
W ciągu 48H	> 1500/mcl	<1500/mcl	< 100/mcl
Zalecane postępowanie	aktywny nadzór	hospitalizacja	hospitalizacja - MOF

*SBP (*systolic blood pressure*) – ciśnienie skurczowe

FAZA LATENTNA

Na tym etapie poszkodowany czuje się stosunkowo dobrze, zgłasza poprawę swojego stanu. Sytuacja taka utrzymuje się od kilku godzin do wielu tygodni. Przy dobrostanie ogólnym pacjenta następuje pogorszenie parametrów laboratoryjnych. Rozwija się limfopenia i granulocytopenia [15].

Tabl. 2. Objawy fazy utajonej z podziałem na ich nasilenie (zmodyfikowano na podstawie:[15]).

Objawy	Łagodne	Umiarkowane	Ciężkie	Bardzo ciężkie	Śmiertelne
Czas trwania fazy utajonej [dni]	21-35	18-28	8-18	<8	Objawy rozwijają się natychmiast
Poziom limfocytów [G/L] dzień 3-6	0.8–1.5	0.5–0.8	0.3–0.5	0.1–0.3	0.0–0.1
Poziom granulocytów [G/L]	> 2.0	1.5–2.0	1.0–1.5	≤0.5	≤0.1

Tabl. 3. Zespoły charakterystyczne dla ARS (zmodyfikowano na podstawie [1], [8]).

Zespół	Dawka	Manifestacja pełnoobjawowa	Rokowania
hematopoetyczny	> 0,7 Gy	- infekcje - krwotoki tkankowe	szansa na pełne wyleczenie LD _{50/60} * = 2,5-4,0 Gy
jelitowy	> 6 Gy	- ciężka biegunka - wymioty - jadłowstręt -zaburzenia wchłaniania - ciężkie zaburzenia elektrolitowe	LD ₁₀₀ ** = ok. 10 Gy
mózgowo-naczyniowy	> 50 Gy	- uogólnione zapalenie naczyń - obrzęk mózgu - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - nadciśnienie śródczaszkowe - wklonowanie mózgu	przeżycie nie jest spodziewane

* LD_{50/60} dawka potrzebna do uśmiercenia połowy badanej populacji w przeciągu 60 dni

* LD₁₀₀ dawka potrzebna do uśmiercenia całej badanej populacji

ZESPÓŁ HEMATOPOETYCZNY

Komórki macierzyste i progenitorowe szpiku kostnego charakteryzują się bardzo częstymi podziałami mitotycznymi, co sprawia, że są szczególnie narażone na działanie genotoksyczne promieniowania jonizującego. Przy stosunkowo niskiej dawce pochłoniętej (<1 Gy) tylko część z tych komórek zostanie uśmiercona. Ich utrata może być szybko uzupełniona dzięki nasileniu zdolności regeneracyjnych szpiku kostnego. Umiejętność samoregeneracji szpiku jest niewystarczająca w sytuacji zbyt dużej utraty komórek macierzystych. Rozwija się aplazja bądź hipoplazja. Prowadzi to do pancytopenii z predyspozycjami do rozwoju zakażeń z powodu leukopenii oraz krwawień rozwijających się przez trombocytopenię. Niedokrwistość, z przyczyny innej niż krwotoki, nie jest typowym objawem ARS, ponieważ dojrzałe erytrocyty mają, w porównaniu z innymi elementami morfotycznymi krwi, stosunkowo długi czas życia. [15], [17]–[19]

ZESPÓŁ JELITOWY

Komórki macierzyste i proliferacyjne znajdujące się w kryptach jelitowych zostają uszkodzone przez wysokie dawki promieniowania, co prowadzi do ich dysfunkcji i śmierci. Utrata tych komórek uniemożliwia regenerację krótko żyjącego nabłonka wyścielającego jelita. Brak możliwości zastąpienia utraconych komórek prowadzi do zaburzeń wchłaniania. Rozwija się biegunka, postępuje odwodnienie i nasila się utrata elektrolitów. Zainicjowane zostają zaburzenia wtórne do nadmiernej utraty płynów ustrojowych. W jelitach rozwija się stan zapalny nasilający dalsze uszkodzenia tkanek. Dochodzi do krwawień z przewodu pokarmowego. Zniszczenie bariery śluzówkowej związane jest z translokacją mikroorganizmów symbiotycznych do krwiobiegu. Trwająca w tym samym czasie immunosupresja z powodu rozwoju HS uniemożliwia sprawną obronę przeciwpatogenową. Dodatkowo pełnoobjawowa trombocytopenia nasila krwotoki. Rozwija się niewydolność wielonarządowa skutkująca zgonem. [20], [21]

ZESPÓŁ MÓZGOWO-NACZYNIOWY

Promieniowanie jonizujące powoduje zlokalizowane i uogólnione zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Należy do nich uszkodzenie bariery krew-mózg, krwotoki domózgowe, obrzęk mózgu, a w konsekwencji rozwój objawów wskazujących na wzrost ciśnienia śródczaszkowego. Chory skarży się na postępującą dezorientację, narastający ból głowy, nieustępujące nudności i wymioty. Po pewnym czasie rozwijają się zaburzenia

równowagi i pojawiają się drgawki uogólnione. W badaniu fizykalnym zwraca uwagę obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ataksja, osłabienie odruchów ścięgnistych i odruchów z pnia mózgu. Ostatecznie nagromadzenie zmian wewnątrzczaszkowych (zapalenie naczyń, obrzęk, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) prowadzi do wklonowania mózgu, a w konsekwencji do śmierci osobnika. [1], [7]

INDUKOWANA PROMIENIOWANIEM NIEWYDOLNOŚĆ WIELONARZĄDOWA

W wyniku działania promieniowania jonizującego na komórki śródbłonna naczyń krwionośnych w organizmie rozwija się niekontrolowana uogólniona reakcja zapalna. Lokalne wytwarzanie cytokin prowadzi do zainicjowania kaskady reakcji prozapalnych i uruchomienia interakcji z innymi mediatorami procesu zapalnego. Skutkuje to zwiększoną ekspresją cząstek adhezyjnych oraz następującym wzrostem przepuszczalności naczyń dla leukocytów. Transmigracja komórek układu odpornościowego do tkanek związana jest z uszkodzeniem docelowych dla nich narządów. Dodatkowo apoptoza popromienna komórek śródbłonna skutkuje inicjacją reakcji prowadzących do zapoczątkowania procesu krzepnięcia krwi. Powstawanie mikrozakrzepów w tkankach utrudnia zaopatrzenie ich w tlen, prowadząc do uruchomienia mechanizmów beztlenowego uwalnia energii i wzmożonej produkcji wolnych rodników mających potencjał cytotoksyczny. [7], [22], [23]

Tabl. 4. Przebieg czasowy i nasilenie objawów klinicznych zależnie od pochłoniętej dawki (zmodyfikowano na podstawie [15]).

Pochłonięta dawka	Przebieg fazy prodromalnej	Długość trwania fazy latentnej	Faza objawów	Faza końcowa
0,5 – 1,5 Gy	Brak objawów albo nudności i wymioty	1 dzień – kilka tygodni	Brak objawów albo osłabienie i tymczasowa utrata włosów	Wyzdrowienie
1.5–4 Gy	Oslabienie, nudności, wymioty, jadłowstręt	1-3 tygodnie	HS: głównie krwawienia do tkanek i jam ciała	Wyzdrowienie możliwe pod warunkiem wdrożenia opieki medycznej

4–6 Gy	Nudności i wymioty przez 2 dni	<1–3 tygodnie	HS: krwawienia do tkanek i jam ciała, ciężkie infekcje	Śmierć pewna bez wdrożenia specjalistycznej opieki medycznej
6–15 Gy	Ciężkie nudności i wymioty	Kilka dni	HS + GIS	Śmierć wysoce prawdopodobna mimo wdrożenia opieki specjalistycznej
>15 Gy	Natychmiastowe ciężkie nudności i wymioty	Nieobecna	NVS	Śmierć w przeciągu 48h

PODSUMOWANIE

Ostry zespół popromienny rozwija się w wyniku narażenia większej części organizmu ludzkiego na promieniowanie jonizujące. Przebieg tego zespołu oraz nasilenie jego objawów zależy m.in. od dawki pochłoniętej przez osobnika. Klasycznie dzieli się go na trzy wzajemnie uzupełniające się podzespoły: zespół hematopoetyczny, który rozwija się najłatwiej; zespół żołądkowo-jelitowy tłumaczący objawy pochodzące z przewodu pokarmowego; oraz zespół nerwowo-naczyniowy prowadzący bezpośrednio do śmierci chorego. Niektórzy autorzy wyróżniają również zespół skórny związany z pojawieniem się uszkodzeń powłok ciała. Odpowiednio wysoka dawka promieniowania może prowadzić do znacznego uszkodzenia komórek śródbłonna naczyniowego i uruchomienia następczej uogólnionej reakcji zapalnej prowadzącej do rozwoju niewydolności wielonarządowej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak finansowych i komercyjnych konfliktów interesów.

FINANSOWANIE

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

PIŚMIENICTWO:

- [1] M. López and M. Martín, “Medical management of the acute radiation syndrome,” *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol. 16, no. 4. pp. 138–146, 2011. doi: 10.1016/j.rpor.2011.05.001.
- [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] U. Kabilan, T. E. Graber, T. Alain, and D. Klokov, “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.
- [4] S. Tapio *et al.*, “Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases,” *Environ Int*, vol. 146, Jan. 2021, doi: 10.1016/J.ENVINT.2020.106235.
- [5] 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.
- [6] A. L. Dicarlo, N. Ramakrishnan, and R. J. Hatchett, “Radiation combined injury: overview of NIAID research,” *Health physics*, vol. 98, no. 6, pp. 863–867, Jun. 2010, doi: 10.1097/HP.0B013E3181A6EE32.
- [7] N. M. Gourd and N. Nikitas, “Multiple Organ Dysfunction Syndrome,” *Journal of Intensive Care Medicine*, vol. 35, no. 12. J Intensive Care Med, pp. 1564–1575, Dec. 01, 2020. doi: 10.1177/0885066619871452.
- [8] “Acute Radiation Syndrome | CDC.” <https://www.cdc.gov/nceh/radiation/emergencies/ars.htm> (accessed Apr. 22, 2023).
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] A. L. Dicarlo, M. J. Homer, and C. N. Coleman, “United States medical preparedness for nuclear and radiological emergencies,” *Journal of Radiological Protection*, vol. 41, no. 4, Dec. 2021, doi: 10.1088/1361-6498/ac0d3f.
- [14] L. Wang *et al.*, “Deteriorative Effects of Radiation Injury Combined with Skin Wounding in a Mouse Model,” *Toxics*, vol. 10, no. 12, Dec. 2022, doi: 10.3390/toxics10120785.
- [15] M. Macià i Garau, A. Lucas Calduch, and E. C. López, “Radiobiology of the acute radiation syndrome,” *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol. 16, no. 4. Rep Pract Oncol Radiother, pp. 123–130, 2011. doi: 10.1016/j.rpor.2011.06.001.
- [16] P. Gourmelon, M. Benderitter, J. M. Bertho, C. Huet, N. C. Gorin, and P. De Revel, “European consensus on the medical management of acute radiation syndrome and analysis of the radiation

accidents in belgium and senegal,” in *Health Physics*, Health Phys, Jun. 2010, pp. 825–832. doi: 10.1097/HP.0b013e3181ce64d4.

- [17] T. J. MacVittie *et al.*, “The prolonged gastrointestinal syndrome in rhesus macaques: The relationship between gastrointestinal, hematopoietic, and delayed multi-organ sequelae following acute, potentially lethal, partial-body irradiation,” *Health Physics*, vol. 103, no. 4, pp. 427–453, Oct. 2012, doi: 10.1097/HP.0b013e318266eb4c.
- [18] D. N. Kernagis, E. Balcer-Kubiczek, S. Bazyar, C. M. Orschell, and I. L. Jackson, “Medical countermeasures for the hematopoietic-subsyndrome of acute radiation syndrome in space,” *Life sciences in space research*, vol. 35, pp. 36–43, Nov. 2022, doi: 10.1016/J.LSSR.2022.06.002.
- [19] H. Dörr and V. Meineke, “Acute radiation syndrome caused by accidental radiation exposure - therapeutic principles,” *BMC medicine*, vol. 9, Nov. 2011, doi: 10.1186/1741-7015-9-126.
- [20] M. C. Kordahi and B. Chassaing, “The Intestinal Microbiota: Our Best Frenemy in Radiation-Induced Damages?,” *Cell Host and Microbe*, vol. 29, no. 1, pp. 7–9, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.chom.2020.12.013.
- [21] H. Guo *et al.*, “Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites,” *Science*, vol. 370, no. 6516, Oct. 2020, doi: 10.1126/SCIENCE.AAY9097.
- [22] J. P. Williams and W. H. McBride, “After the bomb drops: A new look at radiation-induced multiple organ dysfunction syndrome (MODS),” *International Journal of Radiation Biology*, vol. 87, no. 8. Int J Radiat Biol, pp. 851–868, Aug. 2011. doi: 10.3109/09553002.2011.560996.
- [23] K. Tanigawa, “Case review of severe acute radiation syndrome from whole body exposure: concepts of radiation-induced multi-organ dysfunction and failure,” *Journal of Radiation Research*, vol. 62, pp. I15–I20, Apr. 2021, doi: 10.1093/jrr/rraa121.