

УДК (038) 575-161.1-11

Э.А. Дёмина✉

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины, ул. Васильковская, 45, г. Киев, 03022, Украина

РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ЛУЧЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ В ЗДОРОВЫХ ТКАНЯХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ОБЛУЧЕНИИ

Цель обзора – обобщение данных литературы, касающихся закономерностей и механизмов формирования ранних и отдаленных лучевых реакций здоровых клеток вследствие терапевтического облучения онкологических больных. Особое внимание уделяется современным взглядам на молекулярные механизмы процессов различных систем репарации (DDR, BER, NER, MMR и др.), неэффективность которых связана с радиационно-индуцированной нестабильностью генома здоровых клеток, и этиологии вторичных опухолей радиационного генеза у онкологических больных вследствие лучевой терапии. Решение проблемы индивидуальной радиационной чувствительности организма онкологических больных будет способствовать снижению частоты ранних и поздних лучевых осложнений.

Ключевые слова: онкологические больные, лучевая терапия, реакции здоровых клеток, заглаживание, вторичные опухоли.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 23–37.

E. A. Domina✉

R. E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, 45 Vasylykivska str., 45, Kyiv, 03022, Ukraine

Early and late radiation effects in healthy tissues of oncologic patients under therapeutic irradiations

The **objective** of the article is summarize the literature regarding on the patterns and mechanisms of the formation of early and distant radiation reactions of healthy cells due to the therapeutic irradiation of cancer patients. Particular attention is given to the modern views on the molecular mechanisms of the processes of various repair systems (DDR, BER, NER, MMR, etc.) whose ineffectiveness is associated with radiation-induced instability of the genome of healthy cells and the etiology of secondary tumours of radiation genesis in cancer patients as a result of radiation therapy. Solving the problem of individual radiation sensitivity of an organism of cancer patients will help to reduce the frequency of early and late radiation complications.

Key words: oncologic patients, radiation therapy, healthy cell responses, smoothing, secondary tumours.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:23-37.

✉ Дёмина Эмилия Анатольевна, e-mail: edjomina@ukr.net

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость и смертность от онкологической патологии неуклонно возрастает во всем мире, несмотря на внедрение новых методов и технологий в диагностику и противоопухолевое лечение больных. При этом одним из основных и результативных методов лечения остается лучевая терапия, которая назначается в 50–70 % случаев, как самостоятельный метод либо в комбинации с химиотерапевтическим и хирургическим методами [1–5]. Отсутствие единой концепции и четких практических рекомендаций относительно снижения дозовой нагрузки на окружающие «критические» органы и ткани, проблема улучшения качества жизни пациентов после лучевой терапии диктуют необходимость использования новых методов, которые усовершенствовали бы подведение лечебной дозы, создавали бы максимальную конформность облучения и обеспечивали локальный контроль роста опухолей [6].

К высокотехнологичным методикам относятся 3D-конформная лучевая терапия и терапия с модуляцией интенсивности дозы в сочетании со средствами функционального отображения functional magnetic resonance imaging (fMRI), позитронно-эмиссионная томография (PET). Использование конформной лучевой терапии дает возможность максимально приблизить облучаемый объем к конфигурации опухоли при достижении терапевтического эффекта и снижении риска постлучевых осложнений в нормальных тканях больных.

В радиационной онкологии появились новые термины: «объем биологической мишени», «пейтинг-дозы», метод «молекулярного имиджинга» с использованием ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Последний метод позволяет не только уточнить границы объема мишени облучения, но и визуализировать процессы пролиферации, доставки и утилизации кислорода, экспрессии генов и рецепторов, которые влияют на выраженность лучевых реакций.

Несмотря на клинические успехи в современной радиационной онкологии, биологические механизмы ранних и отдаленных лучевых эффектов в ряде случаев недостаточно выяснены. Поэтому перспектива дальнейшего развития радиационной онкологии связана не только с внедрением новых технологий в лучевую практику, но и с интенсивным развитием исследований в области клинической радиобиологии. Предсказывают, что усовершенствование технических возможностей лучевой терапии может достигнуть предела, а следующий прорыв произойдет в области биологических инноваций, в том числе при использовании адресных препаратов в сочетании с прецизионными методами подведения дозы к опухоли и др. [7, 8].

INTRODUCTION

Morbidity and mortality from cancer pathology is steadily increasing throughout the world, despite the introduction of new methods and technologies in the diagnosis and antitumor treatment of patients. Radiation therapy, which is prescribed in 50–70% of cases, either as an independent method or in combination with chemotherapeutic and surgical methods, remains one of the main and effective methods of treatment [1–5]. The lack of a unified concept and clear practical recommendations for reducing the dose load on surrounding «critical» organs and tissues, the problem of improving the quality of life of patients after radiation therapy dictate the need for new methods that would improve the treatment dose, create maximum radiation compliance and provide local control of the growth of tumours [6].

High-tech techniques include 3D-conformal radiotherapy and dose-modulated therapy combined with functional magnetic resonance imaging (fMRI), positron emission tomography (PET). The use of conformal radiation therapy makes it possible to maximally approximate the irradiated volume to the tumour configuration with the achievement of therapeutic effect and the lowering of post-radiation complications risk in normal tissues of patients.

New terms have appeared in radiation oncology: «volume of biological target», «payting-dose», «molecular imaging» method using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG-PET). The latter method allows not only to clarify the scope of the irradiation target, but also to visualize the processes of proliferation, oxygen delivery and utilization, expression of genes and receptors that influence the severity of radiation reactions.

Despite clinical advances in modern radiation oncology, the biological mechanisms of early and distant radiation effects have not been sufficiently elucidated in a number of cases. Therefore, the prospect of further development of radiation oncology is associated not only with the introduction of new technologies in radiotherapy, but also with the intensive development of research in the field of clinical radiobiology. It is predicted that the improvement of the technical capabilities of radiotherapy can reach the limit, and the next breakthrough will occur in the field of biological innovations, including the use of targeted drugs in combination with precise methods of dose administration to a tumour, etc. [7, 8].

В настоящем обзоре рассмотрены вопросы, связанные с радиобиологическими закономерностями и механизмами формирования ранних и поздних побочных реакций со стороны нормальных тканей при терапевтическом облучении опухолей. Особое внимание уделено процессам репарации радиационно-индуцированных повреждений ДНК, ингибирование активности которых обуславливает нестабильность генома, являющуюся одной из ключевых причин возникновения вторичных опухолей у онкологических больных.

Ранние лучевые эффекты в здоровых тканях онкологических больных

Несмотря на конформную «стратегию» радиационной онкологии, в зону облучения, включающую опухоль, неизбежно попадают клетки нормальных тканей. Это тканевые структуры, расположенные на входе и выходе терапевтического пучка ионизирующих излучений (ИИ), кровеносные сосуды, которые подвергаются воздействию ИИ в такой же дозе, что и опухоль, и, наконец, микроскопические инфильтраты опухоли в здоровых тканях [4]. Участки первоначально нормальных окружающих опухоль тканей претерпевают вследствие терапевтического облучения ряд изменений: повреждение, репарация, воспаление и др. Поэтому облученная ткань к концу курса лечения существенно отличается от исходной нормальной ткани [9]. При облучении радиочувствительных форм опухолей происходит их деструкция без значимого повреждения окружающих здоровых тканей (ложе опухоли). Для эффективного воздействия на радиорезистентные опухоли требуются дозы ИИ, вызывающие в определенной степени разрушение и здоровых тканей. Поэтому риск развития неблагоприятных лучевых реакций со стороны нормальных тканей может быть достаточно высок [10].

Стандартная система классификации степени тяжести лучевых осложнений позволяет дифференцировать осложнения I степени (легкие), которые являются обратимыми и проходят без терапевтического вмешательства и прерывания курса облучения; осложнения II степени (умеренные) – излечиваются в амбулаторных условиях без снижения дозы и прерывания курса облучения; осложнения III степени (тяжелые, с выраженной симптоматикой), при которых больные нуждаются в госпитализации и в интенсивной поддерживающей терапии с прерыванием курса облучения либо изменением дозы; и осложнения IV степени, угрожающие жизни больного с отменой лучевой терапии.

In this review, we consider issues related to the radiobiological patterns and mechanisms of formation of early and late adverse reactions from normal tissues during therapeutic irradiation of tumours. Particular attention is given to the processes of repair of radiation-induced DNA damage, the inhibition of whose activity causes the instability of the genome, which is one of the key causes of the emergence of secondary tumours in cancer patients.

Early radiation effects in healthy tissues of oncologic patients

Despite the conformal «strategy» of radiation oncology, cells of normal tissues inevitably enter the irradiation zone that includes the tumour. These are tissue structures that are located at the entry and exit of the therapeutic ionizing radiation beam (IR), blood vessels that are exposed to the IR at the same dose as the tumour, and finally, microscopic tumour infiltrates in healthy tissues [4]. Sections of initially normal tissues surrounding tumour undergo a number of changes as a result of the therapeutic irradiation: damage, repair, inflammation, etc. Therefore, the irradiated tissue substantially differs from the original normal tissue by the end of the course of treatment [9]. After the irradiation of radiosensitive forms of tumours, their destruction occurs without significant damage to the surrounding healthy tissues (the tumour bed). The effective action on radioresistant tumours requires a dose of IR that causes a certain degree of destruction of healthy tissues. Therefore, the risk of developing adverse radiation reactions from normal tissues can be quite high [10].

The standard system for the classification of severity of radiation complications makes it possible to differentiate the complications of the 1st degree (light), which are reversible and pass without therapeutic intervention and interruption of the irradiation course; complications of II degree (moderate) – are cured in outpatient settings without dose reduction and discontinuation of the irradiation course; complications of the III degree (severe, with adverse symptoms), in which patients need hospitalization and intensive maintenance therapy with discontinuation of the course of irradiation or a change in dose; and complications of the IV degree, threatening the life of the patient with the abolition of radiation therapy.

Ранние лучевые реакции возникают в тканях с быстрым клеточным обновлением, к которым относятся кожа, костный мозг, эпителий желудка и кишечника и др. Ранние реакции часто обусловлены повреждением стволовых клеток и клеток-предшественников, приводящих к временному либо постоянному недостатку зрелых функциональных клеток. В некоторых тканях, например, лимфоидных и слюнных желез, быстрая убыль клеток обусловлена их апоптозом. Ранние реакции тканей (например, эритема кожи) являются реакциями воспалительного типа в результате изменений клеточной проницаемости [11]. Динамика радиационного поражения эндотелия сосудов важна для всех без исключения тканей. В результате облучения клетки эндотелия теряют способность к пролиферации, происходит запустевание капилляров, угнетается рост новых сосудов. К этому добавляются повреждения лимфатических сосудов. Общее поражение сосудистой сети, которая питает различные ткани, приводит к развитию фиброза и лучевых язв. Среди ранних эффектов облучения, которые формируются в быстро пролиферирующих тканях, ключевую роль играет гиперплазия клеток. Лучевые реакции со стороны эпидермиса, особенно на входе пучка ИИ, ограничивают использование в радиационной онкологии высоких доз.

Расширение радиобиологических знаний о молекулярных процессах патогенеза радиационного поражения позволяет прогнозировать степень тяжести лучевого воздействия на здоровые ткани. Успешные результаты получены при использовании методов детекции однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в генах, которые контролируют радиочувствительность здоровых тканей [12, 13]. Наряду с SNP изучаются возможности копийности ДНК и характера ее метилирования, что может повысить точность прогностических показателей. Профиль экспрессии лимфоцитов больных, облученных *ex vivo*, показал присутствие генных сигнатур, которые коррелируют со степенью тяжести повреждения здоровых тканей [14]. Хотя при использовании современной высокотехнологической радиотерапевтической аппаратуры распределение высоких доз ИИ в облучаемом объеме зачастую достигается при минимальном повреждении здоровых тканей, в первую очередь эпидермиса, ранние побочные эффекты продолжают играть свою негативную роль. По данным [15], на плацдарме ранних эффектов могут развиваться поздние лучевые поражения.

Early radiation reactions occur in tissues with rapid cellular renewal, which include the skin, bone marrow, epithelium of the stomach and intestines, etc. Early reactions are often caused by the damage to stem cells and predecessor cells that lead to a temporary or permanent lack of mature functional cells. In some tissues, for example, lymphoid and salivary glands, the rapid loss of cells is due to their apoptosis. Early tissue reactions (e. g., skin erythema) are inflammatory responses as a result of changes in cell permeability [11]. The dynamics of radiation damage to the vascular endothelium is important for all tissues without exception. As a result of irradiation, the endothelial cells lose the ability to proliferate, the capillaries become desolated, the growth of new vessels is inhibited. To this are added damages of lymphatic vessels. The common defeat of the vascular network, which nourishes various tissues, leads to the development of fibrosis and radiation ulcers. Among the early effects of irradiation, which are formed in rapidly proliferating tissues, a key role is played by cell hyperplasia. Radiation reactions from the side of the epidermis, especially at the entrance of the beam of IR, limit the use of high doses in radiation oncology.

Expanding the radiobiological knowledge of the molecular processes of the pathogenesis of radiation damage allows us to predict the severity of radiation effect on healthy tissues. Successful results were obtained using single nucleotide polymorphism (SNP) detection methods in genes that control the radio sensitivity of healthy tissues [12, 13]. Along with SNP, the possibility of DNA duplication and the nature of its methylation is explored, which can improve the accuracy of prognostic indicators. The expression profile of lymphocytes in patients irradiated *ex vivo* showed the presence of gene signatures that correlate with the severity of damage to healthy tissues [14]. While using modern high-tech radiotherapy equipment, the distribution of high doses of IR in the irradiated volume is often achieved with the minimal damage to healthy tissues, primarily the epidermis; however, early side effects continue to play a negative role. According to the data of [15], late radiation damage can develop on the bridgehead of early effects.

Поздние лучевые эффекты в здоровых тканях онкологических больных

Поздние лучевые последствия носят необратимый и прогрессирующий характер и связаны с интенсивным ответом клеток паренхимы, эндотелия сосудов, фибробластов, макрофагов и других типов клеток. Вследствие взаимодействия этих клеток под влиянием цитокинов и факторов роста наступают прогрессирующие изменения паренхимы органа с последующей утратой капиллярной сети и функциональной активности облученного объема ткани. Фиброз, который является частой отдаленной тканевой реакцией на лучевую терапию, вызывается ускоренной постмитотической дифференциацией облученных мезенхимальных клеток (фибробласты, миофибробласты, гладкомышечные клетки), приводящей к чрезмерной выработке коллагена, а также гибелью клеток [16].

Главным критерием развития отдаленных стохастических, в том числе канцерогенных, последствий облучения считается вероятность сохранения у выжившей клетки нерепарированных повреждений генома. Поэтому ключевая роль в предотвращении развития отдаленных лучевых эффектов принадлежит процессам репарации. Радиобиология располагает неоспоримыми экспериментальными доказательствами в пользу того, что основной мишенью, ответственной за радиационно-индуцированную гибель клеток, является ДНК. Последовательности нуклеотидов в ДНК определяют характер генетической информации, а способность её к самоудвоению обеспечивает генетическую преемственность поколений. Облучение в дозе 2 Гр вызывает утрату способности к неограниченному делению у 10–90 % клеток (с учетом вариабельности радиочувствительности клеток нормальных тканей и злокачественных новообразований). При этой дозе в ДНК одной клетки повреждаются около 1000 оснований, образуются 2000 однонитевых разрывов (ОР) и 80 двунитевых разрывов (ДР), а также формируются 300 сшивок с белком. Проведены оригинальные исследования при облучении индивидуальных клеток α -частицами с помощью полониевых микроигл [17]. Плазматические мембраны и цитоплазма выдержали облучение в высоких дозах, которое не приводило к гибели клетки. Однако, когда микроиглу размещали таким образом, что в ядро попадали одна или две α -частицы, клетка погибала.

Дефекты ДНК, являющиеся следствием ошибочной репарации, накапливаются и служат причиной злокачественной трансформации клеток. Критическими радиационно-индуцированными повреждениями, которые ведут к формированию aberrаций хро-

Late radiation effects in healthy tissues of oncologic patients

Late radiation effects are irreversible and progressive and are associated with an intensive response of parenchyma cells, vascular endothelium, fibroblasts, macrophages and other cell types. Due to the interaction of these cells under the influence of cytokines and growth factors, there are progressive changes in the organ parenchyma followed by a loss of the capillary network and the functional activity of the irradiated tissue volume. Fibrosis, which is a frequent long-term tissue reaction to radiation therapy, is caused by accelerated postmitotic differentiation of irradiated mesenchymal cells (fibroblasts, myofibroblasts, smooth muscle cells), leading to excessive collagen production, and cell death [16].

The main criterion for the development of distant stochastic, including carcinogenic, effects of irradiation is the probability of preserving the non-repaired lesions of the genome in surviving cells. Therefore, a key role in the prevention of the development of distant radiation effects belongs to the processes of repair. Radiobiology has undeniable experimental evidence in favour of the fact that the main target responsible for radiation-induced cell death is DNA. Sequences of nucleotides in DNA determine the nature of genetic information, and its ability to duplicate itself provides genetic continuity of generations. Irradiation in a dose of 2 Gy causes a loss of the ability to unrestricted division in 10–90 % of the cells (taking into account the variability of the radio sensitivity of cells of normal tissues and malignant neoplasms). At this dose, about 1000 bases are damaged in the DNA of one cell, 2000 single-strand breaks (SSB) and 80 double-strand breaks (DSB) are formed, and 300 crosslinks are formed with the protein. An original study was carried out during the irradiation of individual cells with α -particles using polonium microneedles [17]. Plasma membranes and cytoplasm survived high-dose irradiation, which did not lead to the cell death. However, when the microneedle was placed in such a way that one or two α -particles fell into the nucleus, the cell died.

Defects of DNA, which are the result of erroneous repair, accumulate and cause malignant transformation of cells. Critical radiation-induced lesions that lead to the formation of chromosome aberrations are recognised as double-

мосом, признаны двунитевые разрывы ДНК. Облучение в интервале малых доз вызывает достоверное увеличение частоты aberrаций хромосом, что впоследствии может стать причиной развития радиационного канцерогенеза.

К радиационно-индуцируемым повреждениям ДНК относятся ОР, ДР, модификация оснований в виде повреждений или утрат, сшивки ДНК-ДНК и ДНК-белок [18]. Возникающие в ДНК повреждения оснований и ОР количественно превосходят ДР и образуются в 50 раз чаще. Повреждение оснований и образование ОР происходит не только при действии радиации, но и при осуществлении процессов метаболизма. Подсчитано, что ежедневно в каждой клетке образуется порядка 100 тыс. таких дефектов. ОР приводят к деградации одиночных тяжей ДНК, и репарируются, в основном, на протяжении нескольких минут после облучения, и только незначительная часть – на протяжении нескольких часов [19, 20]. Допускают, что при облучении возникают не только ОР, аналогичные спонтанным, но дополнительно могут образовываться «комплексные», при которых в «скелете» ДНК рядом находятся несколько разорванных концов. Такие ОР репарируются гораздо труднее по сравнению со спонтанными. Установлено, что наиболее радиочувствительными являются пиримидиновые основания, радиолиз которых в растворах обусловлен атакой радикалов OH^* на двойную связь между четвертым и пятым атомами углерода. В культивируемых клетках млекопитающих около 70 % ОР удаляются во время быстрой репарации в течение 3–5 мин инкубации при 37 °C, в то время как остальные ОР воссоединяются в течение 90 мин. Тимоциты, лимфоциты и гепатоциты, облученные в составе целостного организма, репарируют ОР с более низкой скоростью. Наряду с репарацией ОР установлена возможность репарации ДР ДНК. При облучении одна часть ДР является следствием одновременного разрыва двух нитей ДНК в одном месте и возникновение таких разрывов пропорционально дозе радиации. Образование более 90 % таких ДР характерно при облучении в диапазоне малых доз. Другая часть ДР образуется вследствие попадания двух независимых ОР в определенную область ДНК; число разрывов в данном случае возрастает пропорционально квадрату дозы облучения и характерно для действия больших доз радиации.

В настоящее время происходит переориентация исследований от гена ко всему геному. Такие многопараметрические исследования обеспечат углубленное изу-

strand breaks of DNA. Irradiation in the small dose range causes a significant increase in the frequency of chromosome aberrations, which can subsequently lead to the development of radiation carcinogenesis.

Radiation-induced damage to DNA includes SSB, DSB, modification of bases in the form of damage or loss, DNA-DNA cross-linking and DNA-protein [18]. Damage to the bases and SSB in the DNA is quantitatively superior to DSB and is formed 50 times more often. Damage to the bases and the formation of the SSB occurs not only with the action of radiation, but also during the process of metabolism. It is estimated that about 100,000 such defects are formed every day in every cell. SSBs lead to the degradation of single strands of DNA, and are repaired, mainly, for several minutes after irradiation, and only a small part – for several hours [19, 20]. It is assumed that upon irradiation, not only SSBs appear, analogous to spontaneous ones, but in addition «complex» ones can arise, in which there are several broken ends in the «skeleton» of DNA. Such SSBs are much more difficult to repair than spontaneous ones. It has been established that the most radiosensitive are pyrimidine bases whose radiolysis in solutions is caused by the attack of OH^* radicals on the double bond between the fourth and fifth carbon atoms. In cultured mammalian cells, about 70 % of the SSB is removed during a rapid repair within 3–5 min of incubation at 37 °C, while the remaining SSBs are reconnected within 90 minutes. Thymocytes, lymphocytes and hepatocytes, which are irradiated in the whole organism, repair the SSB at a lower rate. Along with the SSB repair, the possibility of DNA DSB repair is established. When irradiated, one part of the DSB is a consequence of the simultaneous rupture of two DNA strands in one place and the occurrence of such ruptures is proportional to the dose of radiation. The formation of more than 90 % of such DSBs is characteristic for irradiation in the range of small doses. Another part of the DSB is formed due to the entry of two independent SSBs into a specific region of the DNA; the number of ruptures in this case increases in proportion to the square of the dose of irradiation and is typical for the action of large doses of radiation.

Currently, there is a reorientation of research from the gene to the entire genome. Such multi-parameter studies will provide an in-depth study

чение механизмов формирования радиационно-индуцированных повреждений в здоровых тканях. На основе упрощенным представлениям о процессах репарации были открыты молекулярные механизмы DNA damage response system (DDR), base excision repair (BER), nucleotide excision repair (NER), mismatch repair (MMR) и др. Знание этих механизмов позволяет исследовать закономерности формирования индивидуальной радиационной чувствительности организма опухоленосителя. Признано, что стабильность генома обеспечивается эффективностью функционирования в клетке так называемой «системы ответа на повреждение ДНК» (DNA damage response system, DDR). Это универсальная система восстановления повреждений генома клетки, возникающих как в результате эндогенных процессов (например, при ошибках репликации), так и при воздействии внешних стрессовых факторов, в т.ч. ионизирующей радиации. Репарация повреждений ДНК (DDR) представляет собой целую группу сигнальных тесно связанных между собой процессов, каждый из которых контролирует определенное звено внутриклеточного метаболизма. Система репарации включает два набора компонентов: сенсоры повреждений ДНК и эффекторы репаративных процессов. Сенсоры состоят из групп белков, которые постоянно «обследуют» геном в поисках повреждений. После обнаружения повреждений белки дают сигнал трем основным эффекторным группам, ответственным за судьбу облученной клетки. К этим группам относят:

- процессы программированной гибели, осуществляющие выбраковку поврежденных клеток;
- процессы репарации ДНК, устраняющие дефекты (разрывы);
- процессы, вызывающие блок продвижения клетки по циклу – контрольные точки.

Упаковка ДНК и компактная структура хромосом создают проблему для осуществления процессов репарации в полном объеме. Соответствующие белки должны быть представлены большим количеством копий и обладать достаточной мобильностью для обнаружения повреждений в течение нескольких секунд или минут после его появления. Структура хроматина должна измениться, поскольку он должен стать более релаксированным для обеспечения доступа белков репарации.

Процессы различных типов репарации устраняют повреждения ДНК, индуцированные под действием внутри- и внеклеточных, в том числе ионизирующей радиации, факторов [21]. Значительная часть радиационно-индуцированных повреждений ДНК может сопровождаться потерей кодируемой информации [22]. Приведем примеры некоторых систем репарации.

of the mechanisms of formation of radiation-induced damages in healthy tissues. The molecular mechanisms of the DNA damage response system (DDR), base excision repair (BER), nucleotide excision repair (NER), mismatch repair (MMR), etc. have replaced the simplified notions of repair processes. Knowledge of these mechanisms makes it possible to investigate the patterns of the formation of an individual radiation sensitivity of the organism of the tumour carrier. It is recognized that the stability of the genome is ensured by the efficiency of functioning in the cell of the so-called «DNA damage response system» (DNA DDR). This is a universal system for restoring damage to the cell's genome, resulting both from endogenous processes (for example, replication errors), and under the influence of external stress factors, incl. ionizing radiation. DNA DDR is a whole group of signalling closely related processes, each of which controls a specific link of intracellular metabolism. The repair system includes two sets of components: DNA damage sensors and effectors of reparative processes. The sensors consist of groups of proteins that are constantly «examined» by the genome in search of damage. After the detection of lesions, the proteins give a signal to the three main effector groups responsible for the fate of the irradiated cell. These groups include:

- processes of programmed death, carrying out the culling of damaged cells;
- DNA repair processes that eliminate defects (ruptures);
- processes that cause the block to advance of the cells along the cycle – control points.

Packing DNA and a compact structure of chromosomes pose a problem for carrying out repair processes in full. The corresponding proteins must be represented by a large number of copies and have sufficient mobility to detect damage within a few seconds or minutes after its appearance. The structure of the chromatin should change, as it should become more relaxed to provide access to repair proteins.

The processes of various types of repair eliminate the DNA damage induced by intra- and extracellular, including ionizing radiation, factors [21]. A significant portion of radiation-induced DNA damage can be accompanied by the loss of encoded information [22]. We give examples of some repair systems.

Эксцизионная репарация оснований (Base Excision Repair; BER). Это репарация повреждения одного нуклеотида, связанная с окислением, алкилированием, гидролизом или дезаминированием. При этом поврежденное основание распознается гликозилазой, удаляется, а затем замещается с помощью репаративного синтеза при участии ДНК-лигазы [23]. Эти ферменты незаменимы в процессе репарации ДНК и репликации, а их дефицит или ингибирование активности приводят к накоплению разрывов ДНК [24]. Установлено, что клетки млекопитающих содержат 11 гликозилаз, которые распознают повреждения нуклеотидов и отщепляют модифицированные основания от дезоксирибозы, образуя апурино/апиридинового сайт. Некоторые гликозилазы могут также расщеплять углеводно-фосфатную цепь. Если же гликозилаза не обладает такой активностью, то фосфо-диэфирная связь с 5'-конца ДНК разрезается апурино/апиридиновой эндонуклеазой. В образованный разрыв входит следующий комплекс: ДНК полимеразы- β , ДНК лигаза III и белок XRCCI, который удерживает указанные ферменты в зоне осуществления процессов репарации. Разрыв в нуклеотидной цепи сшивает лигаза III [25]. Недавно изучены ДНК-лигазы в качестве потенциальных противоопухолевых мишеней [26, 27]. Ингибиторы этих ферментов, как и следовало ожидать, характеризуются цитотоксическим действием, а также усиливают цитотоксичность ДНК-повреждающих агентов.

Эксцизионная репарация нуклеотидов (Nucleotide Excision Repair; NER) осуществляется на уровне 2–30 нуклеотидов [28]. Различают 2 типа NER: глобальное восстановление генома (Global Genome Repair – GGR-NER) и восстановление, ассоциированное с транскрипцией (Transcription-Coupled Repair – TCR-NER) [29].

Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов (Mismatch Repair; MMR) исправляет ошибки образования нуклеотидных пар в ДНК. Механизм репарации включает этапы узнавания, эксцизии, ресинтеза и лигазирования [30].

Репарация ДР ДНК – наиболее критические повреждения для клетки, обуславливающие перестройку генома и репродуктивную гибель клеток; являются наиболее ранними из предканцерогенных событий. Весомым аргументом в пользу ведущей роли ДР ДНК в процессах образования aberrаций хромосом является сходство выхода ДР ДНК и aberrаций хромосом в зависимости от линейного переноса энергии (ЛПЭ) ИИ (в обоих случаях наблюдается максимум в области 100–200 кэВ/мкм) и стадии клеточного цикла. Подобных корреляций для других типов повреждений ДНК не наблюдается. В репарации повреждений этого типа

Base Excision Repair (BER). This is a repair of the damage of one nucleotide, associated with oxidation, alkylation, hydrolysis or deamination. In this case, the damaged base is recognized by glycosylase, then it is removed and replaced by reparative synthesis with DNA ligase [23]. These enzymes are indispensable in the process of DNA repair and replication, and their deficiency or inhibition of their activity leads to the accumulation of DNA breaks [24]. It has been established that mammalian cells contain 11 glycosylases that recognize nucleotide damage and cleave modified bases from deoxyribose to form an apurino / apyrimidine site. Some glycosylases can also cleave a carbohydrate-phosphate chain. If glycosylase does not have such activity, then the phospho-diester linkage from the 5'-end of the DNA is cut by the apurino / apyrimidine endonuclease. The formed breakage includes the following complex: DNA polymerase- β , DNA ligase III and XRCCI protein, which retains these enzymes in the area of repair processes. The rupture in the nucleotide chain cross-link ligase III [25]. Recently, DNA ligases have been studied as potential antitumor targets [26, 27]. The inhibitors of these enzymes, as might be expected, are characterized by a cytotoxic effect, and also enhance the cytotoxicity of DNA-damaging agents.

Nucleotide Excision Repair (NER) is carried out at a level of 2–30 nucleotides [28]. There are 2 types of NER: global genome repair (NER) and transcription-coupled repair (TCR-NER) [29].

Mismatch Repair (MMR) corrects errors in the formation of nucleotide pairs in DNA. This mechanism of reparation includes the stages of recognition, excision, resynthesis and ligation [30].

Repair DR DNA repair is the most critical damage to the cell, causing the genome rearrangement and cell death; it is the earliest of the pre-carcinogenic events. A significant argument in favour of the leading role of DR DNA in the processes of formation of chromosome aberrations is the similarity of the yield of DR DNA and chromosome aberrations as a function of linear energy transfer (LET) of IR (in both cases a maximum in the region of 100–200 keV / μm is observed) and the cell cycle stage. Similar correlations for other types of DNA damage are not

принимают участие два механизма — гомологичная рекомбинация (homologous recombination; HR) и соединение негомологичных концов (non-homologous end joining; NHEJ) [31]. Оба механизма отличаются друг от друга по свойствам генов, кодирующих соответствующие белки, по месту, занимаемому в клеточном цикле, а также по скорости и безошибочности репарации. Для осуществления HR в качестве матрицы служит гомологичная интактная ДНК. Механизм HR является безошибочным и проходит с участием таких генов как *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2* и *XRCC3*. Отсутствие или мутации этих генов блокируют процессы HR. Наряду с указанными генами в репарации участвуют еще два семейства генов, нарушение функций которых вызывает дефекты репарации ДНК в клетках человека: *BRCA1* и *BRCA2*. Характерной особенностью механизма репарации ДР ДНК по пути гомологичной рекомбинации является использование последовательностей интактных сестринских хроматид в качестве матрицы.

По сравнению с HR, репарация типа NHEJ, при которой ДР ДНК воссоединяются без участия гомологичных последовательностей, является более быстрым, но менее точным процессом. Зачастую в отрепарированных сайтах обнаруживаются делеции или инсерции оснований. Обычно нерепарированные ДР ДНК оказываются летальными из-за потерь участков хромосом в последующем митозе, что обуславливает утрату десятков либо сотен генов. Небольшая часть геномной ДНК включает кодирующие гены или регуляторные участки и поэтому вероятность возникновения разрывов в них мала. К тому же эти участки могут оказаться неактивными (не экспрессироваться) и/или играть несущественную роль в функционировании генома. NHEJ, по образному выражению [4], является «быстрым и неряшливым механизмом репарации», который предоставляет облученным клеткам максимальный шанс выжить.

HR происходит в поздних S/G₂-периодах клеточного цикла, NHEJ — в G₁-периоде [32, 33], а по данным [4] — во всех периодах клеточного цикла. Поскольку NHEJ зачастую сопровождается сокращением концов нуклеотидной цепи и другими ошибками репарации, а HR обеспечивает безошибочное восстановление двунитевой ДНК, то генотоксическое действие ионизирующей радиации наиболее выражено в клетках, которые в момент облучения находились в G₁-периоде. Выбор механизма репарации ДР ДНК определяется несколькими факторами. Полагают [34], что сенсорные белки конкурируют за связывание с концами ДНК, что отчасти определяет выбор

observed. Two mechanisms — homologous recombination (HR) and the non-homologous end joining (NHEJ) — take part in the repair of damages of this type [31]. Both mechanisms differ from each other in the properties of genes encoding the corresponding proteins, in the place occupied in the cell cycle, as well as in the speed and error of repair. Homologous intact DNA serves as the template for the realization of HR. The mechanism of HR is error-free and involves such genes as *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2* and *XRCC3*. The absence or mutations of these genes block the HR processes. Along with these genes, two families of genes are involved in the repair process; the violation of their functions causes DNA repair defects in human cells: *BRCA1* and *BRCA2*. A characteristic feature of the mechanism of DNA DR repair along the path of homologous recombination is the use of sequences of intact sister chromatids as a matrix.

Compared to HR, NHEJ repair, in which DR DNA is reunited without the participation of homologous sequences, is a faster but less accurate process. Often, in repaired sites, deletions or insertions of bases are detected. Usually unrepaired DR DNAs are lethal due to the loss of chromosome regions in subsequent mitosis, which causes the loss of tens or hundreds of genes. A small portion of the genomic DNA includes the coding genes or regulatory regions, and therefore the probability of rupture in them is small. In addition, these sites may be inactive (not expressed) and/or play an insignificant role in the functioning of the genome. NHEJ, according to the figurative expression [4], is a «fast and sloppy mechanism of repair», which gives irradiated cells a maximum chance to survive.

HR occurs in the late S/G₂-periods of the cell cycle, NHEJ — in the G₁-period [32, 33], and according to [4] — in all periods of the cell cycle. Since NHEJ is often accompanied by a shortening of the nucleotide chain ends and other repair errors, and HR provides an unmistakable recovery of double-stranded DNA, the genotoxic effect of ionizing radiation is most pronounced in cells that were in the G₁ period at the time of irradiation. The choice of the mechanism of DR repair in DNA is determined by several factors. It is believed [34] that sensory proteins compete for binding to the ends of DNA, which in part determines the choice of the mechanism of repair.

механизма репарации. Это так называемая пассивная конкуренция. Существует представление о роли доступности матрицы. Для осуществления гомологичной рекомбинации необходимо наличие гомологичного участка ДНК, который находится на сестринской хроматиде в S- или G₂-фазах клеточного цикла.

Ранее показано, что клетки человека (Т-лимфоциты периферической крови) проявляют наибольшую радиорезистентность в позднем S-периоде, в том числе при действии плотноионизирующих излучений (быстрых нейтронов) [35]. Нокаут или снижение активности генов HR снимает феномен радиоустойчивости в указанной точке клеточного цикла [36]. На основании этого заключают, что ингибирование системы NHEJ имеет для клеток более тяжелые последствия, чем угнетение системы HR.

Системы репарации ДНК способны минимизировать клеточную гибель, частоту мутаций, ошибки репликации и нестабильность генома. Поэтому знание механизмов репарации повреждений ДНК в клетках здоровых тканей онкологических больных, подвергшихся облучению, позволяет рассматривать молекулярные системы, обеспечивающие этот процесс, как потенциальные мишени для их защиты и предупреждения развития вторичных опухолей.

Одной из активно разрабатываемых в настоящее время проблем радиобиологии является радиационно-индуцированная нестабильность генома (РИНГ), сопряженная с этиологией лучевого канцерогенеза. Основным фенотипическим проявлением РИНГ и злокачественной трансформации клеток является хромосомная нестабильность. По данным работы [37], регистрируемые повышенные уровни хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови облученных лиц могут быть обусловлены следующими процессами:

- прямым попаданием кванта или частицы ионизирующего излучения в геном (ядро) лимфоцита, циркулирующего в кровяном русле в стадии G₀;
- поступлением определенной доли aberrантных клеток из облученных стволовых предшественников в периферическую кровь;
- индукцией хромосомной нестабильности в потомках многократно поделившихся облученных клеток.

Высокая радиочувствительность иммунной системы [38] и длительно сохраняющиеся радиационно-индуцированные хромосомные aberrации в иммунокомпетентных (Т-лимфоцитах) клетках [39] являются одной из причин нарушения функции иммунного надзора и развития опухолей [40]. В настоящее время получено достаточно много данных, в том числе в работе [41], свидетельствующих о взаимосвязи мутагенеза в сома-

This is the so-called passive competition. There is an understanding of the role of matrix availability. To carry out homologous recombination, a homologous region of DNA that is on the sister chromatid in the S or G₂ phases of the cell cycle is required.

It has been proved that human cells (peripheral T-lymphocytes) show the greatest radio resistance in the late S-period, including during the action of dense ionizing radiation (fast neutrons) [35]. Knockout or a decrease in the activity of HR genes removes the phenomenon of radio-resistance at a given point in the cell cycle [36]. Based on this, it is concluded that the inhibition of the NHEJ system has more severe consequences for cells than the inhibition of the HR system.

DNA repair systems can minimize cell death, mutation frequency, replication errors and genome instability. Therefore, knowledge of the mechanisms of DNA damage repair in healthy tissue cells of oncology patients exposed to radiation allows us to consider the molecular systems that provide this process as potential targets for their protection and prevention of secondary tumours.

One of the most actively developed problems of radiobiology is the radiation-induced instability of the genome (RIIG), coupled with the etiology of radiation carcinogenesis. The main phenotypic manifestation of RIIG and malignant transformation of cells is chromosomal instability. According to the data of [37], the recorded elevated levels of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes of irradiated individuals can be caused by the following processes:

- a direct hit of a quantum or a particle of ionizing radiation into the genome (nucleus) of a lymphocyte circulating in the bloodstream in the G₀ stage;
- receipt of a certain proportion of aberrant cells from irradiated stem progenitors into peripheral blood;
- by induction of chromosomal instability in descendants of repeatedly irradiated cells.

The high radiosensitivity of the immune system [38] and the long-term radiation-induced chromosomal aberrations in immunocompetent (T-lymphocytes) cells [39] are one of the causes of impaired immune surveillance and tumour development [40]. At the present time, a lot of data have been obtained, including [41], which testify to the interrelation between mutagenesis in human

тических клетках человека с канцерогенезом, что позволяет «правомерно использовать цитогенетические показатели Т-лимфоцитов в качестве прогностических маркеров развития онкопатологии». РИНГ непосредственно связана с облучением здоровых органов и тканей в процессе лучевой терапии по поводу первичного рака и примерно в 10 % случаев может быть причиной развития радиационного канцерогенеза – вторичных опухолей [4, 42, 43]. В течение первых 10 лет после лучевого (химиолучевого) лечения развиваются, в основном, лейкозы; в более отдаленные сроки – солидные опухоли, частота которых повышается по мере увеличения продолжительности жизни больных. Особенно высокий риск развития вторичного рака грудной железы отмечается у девочек, прошедших курс лучевой терапии по поводу первичного рака [44].

Подавляющее большинство вторичных опухолей развивается в тканях и органах, которые зачастую не экранируются (например, головной мозг), а также возникают в тканях, расположенных в объеме, облученном в высокой дозе; в некоторых случаях они могут локализоваться в области с более низкой дозовой нагрузкой (менее 2,0 Гр) [45]. Возникновение вторичных опухолей после облучения рака предстательной железы методом IMRT объясняют использованием большого количества полей облучения и линейных ускорителей с более высокой мощностью, что увеличивает коллиматорное и фантомное рассеивание [4, 42].

Обозначено по меньшей мере три различных механизма развития в отдаленные сроки после терапевтического облучения радиационного канцерогенеза, которые зависят от пространственно-временного распределения дозы и возраста больных [4]. Наиболее детально проблема развития вторичного рака радиационного генеза рассмотрена в работе [46]. Авторы рекомендуют при проведении лучевой терапии минимизировать риск развития радиационного канцерогенеза «за счет снижения дозовой нагрузки на здоровые ткани, окружающие облучаемую опухоль-мишень, до 0,05 Гр». Следует учитывать, что некоторые модифицирующие факторы, в том числе курение, могут существенно ухудшить эффективность лучевой терапии и способствовать развитию вторичного рака [47]. Модифицирующим фактором, влияющим на развитие поздних лучевых реакций, является плотность ИИ. Репарация потенциально летальных повреждений уменьшается с увеличением линейной потери энергии излучения. Как следствие, относительная биологическая эффективность (ОБЭ) быстрых нейтронов увеличивается с уменьшением дозы на фракцию и становится постоянной величиной при дозах менее

somatic cells and carcinogenesis, which makes it possible to «rightfully use cytogenetic indices of T-lymphocytes as prognostic markers for the development of oncopathology.» RIIG is directly related to the irradiation of healthy organs and tissues during radiotherapy for primary cancer and approximately 10 % of cases may be the cause of the development of radiation carcinogenesis – secondary tumours [4, 42, 43]. During the first 10 years after radiation (chemoradiation) treatment, mainly leukemia develops; in more distant terms – solid tumours, the frequency of which increases with increasing life expectancy of patients. A particularly high risk of developing secondary breast cancer is observed in girls who underwent radiation therapy for primary cancer [44].

The vast majority of secondary tumours develop in tissues and organs, which are often not screened (for example, the brain), and also occur in tissues located in a volume irradiated in a high dose; In some cases they can be localized in a region with a lower dose load (less than 2.0 Gy) [45]. The emergence of secondary tumours after irradiation of prostate cancer by the IMRT method is explained by the use of a large number of irradiation fields and linear accelerators with a higher power, which increases collimating and phantom scattering [4, 42].

At least three different mechanisms of development are identified at a later time after the therapeutic irradiation of radiation carcinogenesis, which depend on the spatial-temporal distribution of the dose and the age of the patients [4]. The most detailed problem of the development of secondary cancer of radiation origin was considered in [46]. The authors recommend to minimize the risk of developing radiation carcinogenesis during radiation therapy «by reducing the dose load on healthy tissues surrounding the irradiated target tumour to 0.05 Gy». It should be borne in mind that some modifying factors, including smoking, can significantly worsen the effectiveness of radiotherapy and promote the development of secondary cancer [47]. The modifying factor that influences the development of late radiation reactions is the density of the IR. The repair of potentially lethal lesions decreases with increasing linear loss of radiation energy. As a result, the relative biological efficiency (RBE) of fast neutrons increases with decreasing dose per fraction and becomes constant at doses less than 0.5 Gy and low dose

0,5 Гр и низких мощностях доз, когда эффективны одноударные события [11]. Более высокие значения ОБЭ быстрых нейтронов характерны для индукции поздних реакций (со стороны, например, головного и спинного мозга) по сравнению с ранними реакциями (гемопоз). В органах и тканях, в которых преобладают медленно восстанавливающиеся клетки (например, легкие, печень), риск развития отдаленных лучевых последствий повышается [48].

По мнению некоторых специалистов в области радиационной онкологии [4], «пока не существует надежных и быстрых тестов, позволяющих оценить риск развития тяжелых последствий облучения здоровых тканей». Однако в последнее время внимание радиационных онкологов и клинических радиобиологов концентрируется на проблеме оценки индивидуальной радиочувствительности (ИРЧ) организма онкологических больных, возрастает понимание роли ИРЧ в персонификации лучевой терапии [49–52 и др.]. Мы полагаем, что решение указанной проблемы будет способствовать снижению частоты побочных реакций со стороны здоровых тканей при терапевтическом облучении опухолей различной локализации, в том числе вторичных опухолей радиационного генеза.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005. Vol. 104. P. 1129-1137.
2. Иванкова В. С., Дёмина Э. А. Проблемы резистентности опухолей в радиационной онкологии. Киев: Здоров'я, 2012. 190 с.
3. Jaffray D.A., Gospodarowicz M. K. Radiation therapy for cancer. In: *Cancer: Disease control priorities*. Ed. by H. Gelband, P. Jha, R. Sankaranarayanan, et al. Third Ed. (Vol. 3). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2015. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913318.
4. Джойнер М.С., Когель О.Д. Основы клинической радиобиологии: пер. сангл.М.: БИНОМ. Лабораториязнаний, 2013. 600 с.
5. Won Hoon Choi, Jaeho Cho. Evolving clinical cancer radiotherapy: Concerns regarding normal tissue protection and quality assurance. *J. Korean Med. Sci*. 2016. Vol. 31. S. 75-78.
6. Dorr W., Herrmann T., Riesenbeck D. Prevention und therapie von nebenwirkungen in der Strahlentherapie. Bremen: UNI-MED Science, 2005. 587 s.
7. Krause M., Zips D., Thames H.D., Kummermehr J., Baumann M. Preclinical evaluation of molecular-targeted anticancer agents for radiotherapy. *Radiother. Oncol*. 2006. Vol. 80(2). P. 112-122.
8. Baumann M. Keynote comment: Radiotherapy in the age of molecular oncology. *Lancet Oncol*. 2006. Vol. 7(10).P. 786-787.
9. Denham J.W., Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury - a complex «wound». *Radiother. Oncol*. 2002. Vol. 63. P. 129-145.

rates when single-impact events are effective [11]. Higher values of RBE of fast neutrons are characteristic for the induction of late reactions (from the side, for example, of brain and spinal cord) in comparison with early reactions (hemopoiesis). In organs and tissues, in which slow-recovering cells predominate (for example, lungs, liver), the risk of developing long-term radiation effects increases [48].

According to some specialists in the field of radiation oncology [4], «there is no reliable and fast test yet, which allows to assess the risk of development of severe consequences of the irradiation of healthy tissues». However, recently the attention of radiation oncologists and clinical radiobiologists has been concentrated on the problem of assessing the individual radiosensitivity (IRS) of the body of cancer patients, the understanding of the role of IRS in the personification of radiotherapy [49-52, etc.]. We believe that solving this problem will help to reduce the frequency of adverse reactions from healthy tissues during therapeutic irradiation of tumours of various locations, including secondary tumours of radiation origin.

REFERENCES

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104:1129-37.
2. Ivankova VS, Domina EA. [Problems of tumor resistance in radiation oncology]. Kyiv: Zdorov'ya; 2012. 190 p. Russian.
- 3 Jaffray DA, Gospodarowicz MK. Radiation therapy for cancer. In: Gelband H., Jha P., Sankaranarayanan R., et al., editors. *Cancer: Disease control priorities*. Third Ed. (Vol. 3). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2015. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26913318.
4. Joiner MS, Kogel OD. [Basic Clinical Radiobiology]. Moscow: Binom. Lbz; 2013. 600 p. Russian.
5. Won Hoon Choi, Jaeho Cho. Evolving clinical cancer radiotherapy: Concerns regarding normal tissue protection and quality assurance. *J. Korean Med. Sci*. 2016;31:75-8.
6. Dorr W, Herrmann T, Riesenbeck D. Prevention und therapie von nebenwirkungen in der Strahlentherapie. Bremen: UNI-MED Science; 2005. 587 S.
7. Krause M, ZipsD, Thames HD, Kummermehr J, Baumann M. Preclinical evaluation of molecular-targeted anticancer agents for radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2006;80(2):112-22.
8. Baumann M. Keynote comment: Radiotherapy in the age of molecular oncology. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):786-7.

10. Denham J.W., Hauer-Jensen M., Peters L.S. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 50. P.1105-1106.
11. Аклеев А.В. Радиобиологические закономерности реакций нормальных тканей при лучевой терапии опухолей. *Радиационная биология. Радиационная экология.* 2014. Т. 54, № 3. С. 241-255.
12. Chang-Claude J., Popanda O., Tan X.L., Kropp S., Helmbold I., von Fournier D. Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE1, and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11(13). P. 4802-4809.
13. Andreassen C.N., Alsner J., Overgaard M., Sorensen F.B., Overgaard J. Risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide polymorphisms in TGFB1, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEX and ATM - a study based on DNA from formalin fixed paraffin embedded tissue samples. *Int. J. Radiat. Biol.* 2006. Vol. 82(8). P. 577-586.
14. Svensson J.P., Stalpers L.J., Esveldt-van Lange R.E., Franken N.A., Haveman J., Klein B., Turesson I., Vrieling H., Giphart-Gassler M. Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity. *PLoS Med.* 2006. Vol.3(10). e422.
15. Dorr W., Hendry J. H. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 61(3). P. 223-231.
16. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.* 2008. Vol. 214. P. 199-210.
17. Warters R.L., Hofer K.G. Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells. Elucidation of the primary site for radiation-induced division delay. *Radiat. Res.* 1977. Vol. 69. P. 348-358.
18. Tsai A.G., Lieber M.R. Mechanisms of chromosomal rearrangement in human genome. *BMC Genomics.* 2010. Vol. 11, Suppl. 1. S. 1.
19. Belayev I.Y. Radiation-induced DNA repair foci: spatio-temporal aspects of formation, application for assessment of radiosensitivity and biological dosimetry. *Mutat. Res.* 2010. Vol. 04, no. 1-3. P. 132-141.
20. Dykomey E., Dahm-Daphi J., Brammer I. Correlation between cellular radiosensitivity and non-repair double-strand breaks in nine mammalian cell lines. *Int. J. Radiat. Biol.* 1998. Vol. 73, no. 3. P. 269-278.
21. Budzowska M., Kanaar R. Mechanisms of dealing with DNA damage-induced replication problems. *Cell Biochem. Biophys.* 2009. Vol. 53, no. 1. P. 17-31.
22. Vignard J., Mirey G., Salles B. Ionizing radiation induced DNA double-strand breaks: A direct and indirect lighting up. *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 108. P. 362-369.
23. Maynard S., Schurman S. Y., Harboe C. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis.* 2009. Vol. 30, no. 1. P. 2-10.
24. Газиев А.И. О перспективах использования ингибиторов репарации ДНК в радиотерапии опухолей. *Радиационная биология. Радиационная экология.* 2014. Т. 54, № 3. С. 229-240.
25. Tomkinson A.E., Chen L., Dong Z. Completion of base excision repair by mammalian DNA Ligases. *Prog. Nuclear Acid Res. Mol. Biol.* 2001. Vol. 68, no. 1. P. 151-164.
26. Chen X., Zhong S., Zhu X., Dziegielewska B., Ellenberger T., Wilson G.M., MacKerell A.D. Jr., Tomkinson A.E. Rational design of human DNA
9. Denham JW, Hauer-Jensen M. The radiotherapeutic injury - a complex «wound». *Radiother Oncol.* 2002;63:129-45.
10. Denham JW, Hauer-Jensen M, Peters LS. Is it time for a new formalism to categorize normal tissue radiation injury? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:1105-6.
11. Akleyev AV. [Radiobiological patterns of normal tissue reactions in radiation therapy of tumors]. *Radiats Biol Radioekol.* 2014;54(3):241-55. Russian.
12. Chang-Claude J, Popanda O, Tan XL, Kropp S, Helmbold I, von Fournier D, et al. Association between polymorphisms in the DNA repair genes, XRCC1, APE1, and XPD and acute side effects of radiotherapy in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2005;11(13):4802-9.
13. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, et al. Risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide polymorphisms in TGFB1, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEX and ATM - as study based on DNA from formalin fixed paraffin embedded tissue samples. *Int J Radiat Biol.* 2006;82(8):577-86.
14. Svensson JP, Stalpers LJ, Esveldt-van Lange RE, Franken NA, Haveman J, Klein B, Turesson I, Vrieling H, Giphart-Gassler M. Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity. *PLoS Med.* 2006;3(10):e422.
15. Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol.* 2001;61(3):223-31.
16. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214:199-210.
17. Warters RL, Hofer KG. Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells. Elucidation of the primary site for radiation-induced division delay. *Radiat Res.* 1977;69:348-58.
18. Tsai AG, Lieber MR. Mechanisms of chromosomal rearrangement in human genome. *BMC Genomics.* 2010;11(Suppl.1):1.
19. Belayev IY. Radiation-induced DNA repair foci: spatio-temporal aspects of formation, application for assessment of radiosensitivity and biological dosimetry. *Mutat Res.* 2010;04(1-3):132-41.
20. Dykomey E, Dahm-Daphi J, Brammer I. Correlation between cellular radiosensitivity and non-repair double-strand breaks in nine mammalian cell lines. *Int J Radiat Biol.* 1998;73(3):269-78.
21. Budzowska M, Kanaar R. Mechanisms of dealing with DNA damage-induced replication problems. *Cell Biochem Biophys.* 2009;53(1):17-31.
22. Vignard J, Mirey G, Salles B. Ionizing radiation induced DNA double-strand breaks: A direct and indirect lighting up. *Radiother Oncol.* 2013;108:362-9.
23. Maynard S, Schurman SY, Harboe C. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis.* 2009;30(1):2-10.
24. Gaziyeв AI. [On the prospects of using DNA repair inhibitors in radiotherapy of tumors]. *Radiats Biol Radioekol.* 2014;4(3):229-40. Russian.

- ligase inhibitors that target cellular DNA replication and repair. *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. P. 3169-3177.
27. Singh D.K., Krishna S., Chandra S., Shameem M., Deshmukh A.L., Banerjee D. Human DNA ligases: a comprehensive new look for cancer therapy. *Med. Res. Rev.* 2014. Vol. 34(3). P. 567-595. doi: 10.1002/med.21298.
28. Cramer P., Verhoeven E.E., Filon A. R. Damage in Cockaine Syndrome. *Cells Radiat. Res.* 2011. Vol. 175, no. 4. P. 432-443.
29. Costa R.M., Chigancas V., Galhardo R.S. The eukaryotic nucleotide excision repair pathway. *Biochimie.* 2003. Vol. 85, no. 11. P. 1083-1099.
30. Martin L.M., Marples B., Coffey M. DNA mismatch repair and the damage response to ionizing radiation: making sense of apparently conflicting data. *Cancer Treat. Rev.* 2010. Vol. 36, no. 7. P. 518-527.
31. Lieber M.R. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Ann. Rev. Biochem.* 2010. Vol. 79, no.1. P. 181-211.
32. Rothkamm K., Kruger I., Thompson L. H., Lohrich M. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle. *Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol.23, no. 16. P. 5706-5715.
33. West S.C. Molecular views of recombination proteins and their control. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 4. P. 435-445.
34. Brugmans L., Kanaar R., Essers J. Analysis of DNA double-strand break repair pathways in mice. *Mutat. Res.* 2007. Vol. 614. P. 95-108.
35. Дёмина Э.А. Кривые доза-эффект при действии нейтронов со средней энергией 6 МэВ на культуру лимфоцитов человека в различных стадиях митотического цикла. *Радиобиология.* 1987. Т. 27, № 3. С. 357-361.
36. Tamulevicius P., Wang M., Jliakis G. Homology-directed repair is required for the development of radioresistance during S-phase: interplay between double-strand break repair and checkpoint response. *Radiat. Res.* 2007. Vol. 167. P. 1-11.
37. Сусков И.И. Проблема индуцированной геномной нестабильности как основы повышенной заболеваемости у детей, подвергающихся низкоинтенсивному воздействию радиации в малых дозах. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006. Т. 46, № 2. С. 165-177.
38. Гриневич Ю.А., Демина Э.А. Иммуные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоизионизирующих излучений. Київ: Здоров'я, 2006. 200 с.
39. Ohtaki K., Shimba H., Awa A. A., Sofuni T. Comparison of type and frequency of chromosome aberrations by conventional and G-staining methods in Hiroshima atomic bomb survivors. *J. Radiat. Res. (Tokyo).* 1982. Vol.23, no.4. P. 441-449.
40. Аклеев А.В., Овчарова Е.А. Иммуный статус людей, подвергшихся хроническому радиационному воздействию, в отдаленные сроки. *Мед. радиология и радиационная безопасность.* 2007. № 3. С. 5-9.
41. Снигирева Г.П., Новицкая Н.Н., Попова Г.М. Значение цитогенетического обследования для прогноза отдаленных последствий облучения. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2011. Т. 51, № 1. С. 162-167.
42. Brenner D.J., Curtis R. E., Hall E. J., Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000. Vol. 88. P. 398-406.
25. Tomkinson AE, Chen L, Dong Z. Completion of base excision repair by mammalian DNA Ligases. *Prog Nuclear Acid Res Mol Biol.*2001;68(1):151-64.
26. Chen X, Zhong S, Zhu X, Dziegielewska B, Ellenberger T, Wilson GM, MacKerell AD Jr, Tomkinson AE. Rational design of human DNA ligase inhibitors that target cellular DNA replication and repair. *Cancer Res.* 2008;68:3169-77.
27. Singh DK, Krishna S, Chandra S, Shameem M, Deshmukh AL, Banerjee D. Human DNA ligases: a comprehensive new look for cancer therapy. *Med Res Rev.*2014; 34(3):567-95. doi: 10.1002/med.21298.
28. Cramer P, Verhoeven EE, Filon AR. Damage in Cockaine Syndrome. *Cells Radiat Res.* 2011;175(4):432-43.
29. Costa RM, Chigancas V, Galhardo RS. The eukaryotic nucleotide excision repair pathway. *Biochimie.* 2003;85(11):1083-99.
30. Martin LM, Marples B, Coffey M. DNA mismatch repair and the damage response to ionizing radiation: making sense of apparently conflicting data. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(7):518-27.
31. Lieber MR. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Ann Rev Biochem.* 2010; 79(1):181-211.
32. Rothkamm K, Kruger I, Thompson LH, Lohrich M. Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle. *Mol Cell Biol.* 2003;23(16):5706-15.
33. West SC. Molecular views of recombination proteins and their control. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4:435-45.
34. Brugmans L, Kanaar R, Essers J. Analysis of DNA double-strand break repair pathways in mice. *Mutat Res.* 2007;614:95-108.
35. Domina EA. [Dose-effect curves under the action of neutrons with an average energy of 6 MeV per culture of human lymphocytes in different stages of the mitotic cycle]. *Radiobiology.* 1987;27(3):357-61. Russian.
36. Tamulevicius P, Wang M, Jliakis G. Homology-directed repair is required for the development of radioresistance during S-phase: interplay between double-strand break repair and checkpoint response. *Radiat Res.* 2007;167:1-11.
37. Suskov II. [The problem of induced genomic instability as the basis of increased morbidity in children exposed to low-intensity radiation in low doses]. *Radiats Biol Radioekol.* 2006;46(2):165-77. Russian.
38. Grinevich YuA, Domina EA. [Immune and cytogenetic effects of dense and rare ionizing radiation]. Kyiv: Zdorov'ya; 2006. 200p. Russian.
39. Ohtaki K, Shimba H, Awa AA, Sofuni T. Comparison of type and frequency of chromosome aberrations by conventional and G-staining methods in Hiroshima atomic bomb survivors. *J Radiat Res (Tokyo).* 1982;23(4):441-9.
40. Akleyev AV, Ovcharova EA. [The immune status of people exposed to chronic radiation exposure in the long-term period]. *Med Radiol Radiat Bezopasn.* 2007;3:5-9. Russian.

43. Darby S.C., McGale P., Tayler C. W., Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005. Vol. 6. P. 557-565.
44. Neglia J.P., Robinson L.L., Stovall M. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Nat. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98, no. 21. P. 1528-1537.
45. Foray N., Bourguignon M., Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat. Res.* 2016. Vol. 770(Pt B). P. 369-386. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.09.001.
46. Suit H., Goldberg S., Niemierko A. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of date on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat. Res.* 2007. Vol. 167. P. 12-42
47. Hoff C.M. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncologica.* 2012. Vol. 51. P. 419-432.
48. Публикация 118 МКРЗ. Ранние и отдаленные эффекты облучения в нормальных тканях и органах - пороговые дозы для тканевых реакций в контексте радиационной защиты. Челябинск: Книга, 2012. 384 с.
49. Dyomina E.A., Ryabchenko N.M. Increased individual chromosomal radiosensitivity of human lymphocytes as a parameter of cancer risk. *Exp. Oncol.* 2007. Vol. 29. P. 217-220.
50. Borgmann K., Raable A., Reuther S. The potential role of G2- but not of G0-radiosensitivity for predisposition of prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2010. Vol. 96. P. 19-24.
51. Рябченко Н.Н., Дёмина Э.А. Радиационно-индуцированная нестабильность генома человека. *Пробл. радиац. медицины та радіобіології.* 2014. Вип. 19. С. 48-58.
52. Дёмина Э.А. Радиогенный рак: эпидемиология и первичная профилактика. Киев: Наук. думка, 2016. 196 с.
41. Snigiryova GP, Novitskaya NN, Popova GM. [The value of cytogenetic examination for the prediction of long-term effects of radiation]. *RadiatsBiolRadioekol.* 2011;51(1):162-7. Russian.
42. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000;88:398-406.
43. Darby SC, McGale P, Tayler CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005;6:557-65.
44. Neglia JP, Robinson LL, Stovall M. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Nat Cancer Inst.* 2006;98(21):1528-37.
45. Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res.* 2016;770(Pt B):369-86. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.09.001.
46. Suit H, Goldberg S, Niemierko A. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of date on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res.* 2007;167:12-42
47. Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncologica.* 2012;51:419-32.
48. [Publication 118 of the ICRP. Early and long-term effects of irradiation in normal tissues and organs are threshold doses for tissue reactions in the context of radiation protection]. Chelyabinsk: Kniga; 2012. 384 p. Russian.
49. Dyomina EA, Ryabchenko NM. Increased individual chromosomal radiosensitivity of human lymphocytes as a parameter of cancer risk. *Exp Oncol.* 2007;29:217-20.
50. Borgmann K, Raable A, Reuther S. The potential role of G2- but not of G0-radiosensitivity for predisposition of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2010;96:19-24.
51. Ryabchenko NN, Domina EA. Radiation-induced instability of human genome. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2014;19:48-58.
52. Domina EA. [Radiogenic cancer: epidemiology and primary prevention]. Kyiv: Naukova Dumka; 2016. 196 p. Russian.

Стаття надійшла до редакції 06.04.2017

Received: 06.04.2017