



*А.И. Арсеньев, С.В. Канаев, Е.А. Арсеньев, С.А. Тарков, А.А. Барчук,  
Ю.С. Мельник, А.О. Нефедов, Р.В. Новиков, А.Ю. Зозуля, К.Э. Гагуа, Н.Ю. Аристидов,  
Ф.Е. Антипов, Ю.О. Мережко, Н.Д. Ильин, С.Н. Новиков*

## Место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург

Литературный обзор описывает значение сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии. Основные понятия радиобиологии можно свести к нескольким тесно взаимосвязанным моделям: линейно-квадратичной, сосудистой, иммунной и немишенной. Каждая из них описывает свое звено совокупного ответа на проводимое облучение, а их роль и вклад меняются в зависимости, прежде всего, от разовых доз, а затем — от режимов фракционирования и общих доз. Накопленные данные свидетельствуют о целесообразности формирования единой обобщающей модели.

Сосудистая сеть имеет большое значение в пролиферации и выживании опухолевых клеток, во многом определяя условия микросреды и общий ответ на лучевую терапию. Высокие дозы облучения за фракцию (более 10 Гр) приводят к сосудисто-эндотелиальному апоптозу, немедленной тяжелой сосудистой реакции и глубокой ишемии опухоли. Этот феномен связан с активацией кислой сфингомиелиназы, последующим гидролизом сфингомиелина, генерирующего церамид, индуцирующий трансмембранный сигнал апоптоза.

**Ключевые слова:** обзор; радиобиология; высокодозное облучение; сосудисто-эндотелиальный апоптоз; сосудистые, иммунные и немишенные модели облучения

**Для цитирования:** Арсеньев А.И., Канаев С.В., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Нефедов А.О., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Гагуа К.Э., Аристидов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Ильин Н.Д., Новиков С.Н. Место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии. Вопросы онкологии. 2023;69(2):180–186. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-180-186

### Введение

Радиобиология является теоретической основой лучевой терапии (ЛТ), описывая и обобщая механизмы реакций опухолевых и нормальных тканей на облучение и эффекты радиации. Радиобиологические эффекты зависят от вида и интенсивности облучения и по механизмам формирования бывают мишенными (возникающими непосредственно в облученных клетках) и немишенными (развивающимися вне зоны облучения). Все большее распространение получают современные методики высокоточного облучения крупными дозами за фракцию. В 1990 г. начато использование высокодозного облучения при экстракраниальных новообразованиях, а с 2001 г. различные его варианты стали включаться в мировые стандарты лечения. Под стереотаксической радиохирургией (СРХ) обычно понимают подведение к мишени однократной большой дозы (20 Гр и более). Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) обычно проводится в 1–5 фракциях по 7–20 Гр каждая. Многочисленные исследования, в том числе рандомизированные, а также мета-анализы продемонстрировали, что СРХ/СТЛТ обеспечивают достаточную эффективность и безопасность, высокий локальный контроль, особенно при лечении опухолей «параллельных органов» (легкие, печень, поджелудочная железа, почки и простата). Отношение доза/объем при новообразованиях «последовательных (линейных) органов» (пищевод, желудок, кишечник) чаще всего не позволяет применять эти методы [1, 2, 3, 4].

Достаточно быстро пришло понимание того, что классическая радиобиология и 4R/5R концепции (репарация, реоксигенация, перераспределение, репопуляция и радиочувствительность) не могут адекватно объяснить эффекты высокодозного облучения. Количество фракций значительно сокращается, ограничивая дифференцированный ответ, соответственно, возможности репарации уменьшаются. Быстрый эндотелиаль-

ный апоптоз и массивное разрушение сосудов в опухолях предотвращает реоксигенацию гипоксических клеток. Ускоренная доставка туморцидных доз предотвращает опухолевую экспансию и репопуляцию. Клеточный цикл полностью блокируется на всех фазах, следовательно, перераспределение опухолевых клеток невозможно. Крупные фракции и короткое время облучения предотвращает селекцию стволовых клеток, а в экспоненциальной части кривой доза-ответ влияние индивидуальной радиочувствительности стирается.

После проведения РХ/СТЛТ, в отличие от стандартных режимов облучения, клетки погибают чаще не по пути апоптоза, а некроптоза, который сопровождается сильным иммунным ответом. При высокодозной ЛТ (более 10 Гр за фракцию) биологические эффекты не согласуются ни с классической линейно-квадратичной моделью, ни с одной из множества предложенных модификаций, что смещает радиобиологическую парадигму в сторону определяющей роли сосудистых и иммунных механизмов [1, 3, 5, 6, 7]. При возникновении сомнений, связанных с токсичностью нормальных тканей при СРХ/СТЛТ, следует соблюдать эмпирически установленные ограничения доз и допуски из литературы [8, 9].

Цель — провести анализ данных литературы, описывающих место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии во взаимосвязи с иммунными и немишенными моделями, а также концепциями изоэффекта, биологически эффективной дозы, линейно-квадратичной модели и ее модификаций.

## Материалы и методы

Поиск литературы был проведен в марте-сентябре 2022 г. с использованием медицинских баз данных: Medline / PUBMED / EMBASE / Cochrane Library / Scopus / Web of Science / Global Health / Cyber Leninka / РИНЦ. Публикации включались согласно критериям приемлемости — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры. Был использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения фактических данных.

## Результаты и обсуждение

Сосудистая сеть имеет большое значение в пролиферации и выживании опухолевых клеток, во многом определяя условия микросреды и общий ответ на лучевую терапию. Доля опухолевых клеток, подверженных прямой или непрямо́й смерти, зависит от разовой дозы, определяющей возможность повреждения сосудов.

При традиционной (стандартной) фракционированной лучевой терапии (ДЛТ) роль сосудистой сети опухоли рассматривается как модулирующий фактор ответа опухоли на облучение посредством реоксигенации гипоксических клеток после каждой фракции. В ответе опухоли на ДЛТ низкими дозами преобладает гибель клеток в результате радиационно-индуцированного повреждения ДНК. Первыми погибают радиочувствительные, насыщенные кислородом клетки. Последующие реперфузия и реоксигенация с каждой фракцией излучения переводят гипоксические клетки в радиочувствительные. Кровоток не изменяется или незначительно увеличивается в начале курса ДЛТ, а затем снижается в его конце.

Сосудистые эффекты РХ/СТЛТ выглядят иначе — преобладает непря́мая гибель опухолевых клеток, возникающая главным образом в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию. К механизмам непря́мой гибели относятся: 1) прямое повреждение эндотелиальных клеток микрососудов; 2) взаимодействие между радиорезистентными опухолевыми стволовыми клетками и микрососудистыми эндотелиальными клетками и 3) радиоиндуцированный абскопальный немишеный «эффект свидетеля», заключающийся в передаче радиационноиндуцированных сигналов, прежде всего сигналов апоптоза, от облученных клеток необлученным при активном участии иммунных механизмов [5, 7, 11, 12, 14, 15].

**Характеристики сосудистой сети и кровотока опухоли.** Стенка нормальных сосудов состоит из эндотелиальных клеток, окруженных базальной мембраной и перicyтами. В сравнении со строго иерархичной сетью нормальных тканей сосудистая сеть опухолей несовершенна, дефектна, структурно аномальна с извилистыми, расширенными, удлинёнными и мешковидными участками. Сосуды опухолей негерметичны из-за неполноценной и хаотичной выстилки сосудов, на некоторых участках имеются сдавления: 1) опухолевыми массами и 2) интерстициальным компонентом, в связи с плохим лимфатическим дренажом. Ветвление новообразованных сосудов нерегулярно, с плохим трехмерным охватом объема опухоли и наличием значительных бессосудистых гипоксических и закисленных областей с высоким уровнем рН [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

**Опухолевый ангиогенез.** Еще в 1971 г. J. Folkman впервые предположил существование взаимозависимости между состоянием опухолевой паренхимы и эндотелиальными клетками сосудистой сети опухоли, назвав их «высоко

интегрированной экосистемой» [14]. Ангиогенез — процесс, контролируемый и регулируемый доступностью кислорода. Изначально опухоль возникает как невааскуляризованная масса, ее кровоснабжение происходит посредством расположенных рядом сосудов. В последующем быстрое размножение опухолевых клеток приводит к всплеску метаболической активности, увеличивая потребность в кислороде, приводя к возникновению локальных областей гипоксии и высвобождению диффузных ангиогенных факторов, экспрессия которых регулируется индуцированными гипоксией факторами транскрипции (hypoxia-inducible factors — HIF). HIF-регулируемые проангиогенные факторы увеличивают проницаемость сосудов, пролиферацию эндотелиальных клеток, рост, миграцию, адгезию и образование трубок [22, 23, 24]. Рост новых сосудов из ранее существовавших, в процессе ангиогенеза, происходит в результате реализации нескольких механизмов: 1) активации эндотелиальных клеток основными факторами роста фибробластов (basic fibroblast growth factors — bFGF) и факторами роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factors — VEGF); 2) пролиферации и инвазии эндотелиальных клеток в окружающий матрикс в результате деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны предсуществующих сосудов; 3) инвагинации ангиогенеза — разделения кровеносного сосуда на два новых за счет образования трансвакулярных тканевых столбов; 4) привлечения и дифференцировки *in situ* эндотелиальных клеток-предшественников; 5) васкулогенной мимикрии — образования новых кровеносных сосудов самими опухолевыми клетками — особенно при агрессивных новообразованиях [17, 18, 19].

**Сосудистая сеть опухоли и радиочувствительность.** Сейчас очевидно, что сосудистая сеть оказывает прямое влияние на микроокружение опухоли, её оксигенацию, кислотность, пролиферативный потенциал. Известно, что уровень оксигенации — одно из определяющих условий радиочувствительности, а реакция гипоксических тканей на лучевую терапию слабая. Наличие молекулярного кислорода ( $O_2$ ) необходимо для реализации цитотоксических эффектов излучения, опосредованных образованием активных форм кислорода (reactive oxygen species — ROS) [5, 14, 16, 18].

Исследования, проведенные во Франции в 1920-30-х гг. С. Regaud, R. Ferroux и Н. Coutard, продемонстрировали, что при фракционировании ДЛТ происходит увеличение терапевтического соотношения, связанное с реоксигенацией гипоксических тканей по мере гибели клеток в перфузированных областях опухоли. Впервые в 1936 г. J.C. Mottram заметил, что хорошо кро-

воснабжаемые наружные отделы опухолей более радиочувствительны, чем гипоксический центр [19]. Долгое время сосудистые эффекты излучения рассматривались через призму фракционированной ДЛТ как косвенного модулятора радиосенсибилизации. Однако, в 2003 г. М. Garcia-Barros продемонстрировал, что картина радиационно-индуцированных эффектов более сложна и во многом определяется повреждением микрососудов, а основной мишенью лучевой терапии (ЛТ) могут быть не опухолевые клетки, а эндотелиальные клетки сосудов [20].

**Механизмы опухолевого ответа на ЛТ, связанные с повреждением сосудов и сосудистым коллапсом.** Эндотелиальные клетки сосудов опухоли гораздо более радиочувствительны, чем клетки сосудистой сети нормальных тканей, а их гибель приводит к разрушению стенки сосуда. Нарушение проницаемости и экстравазация плазмы увеличивает концентрацию эритроцитов в капиллярах, замедляет перфузию крови, повышает давление интерстициальной жидкости в опухоли и вызывает сосудистый коллапс. Взаимодействие между опухолевыми микрососудистыми эндотелиальными клетками и опухолевыми паренхиматозными клетками является сложным и дозозависимым (рис.). Нарушение проходимости даже небольшого сегмента капилляра, соответствующего одной эндотелиальной клетке, приводит к лавинообразному повреждению более 2000 опухолевых клеток [21].

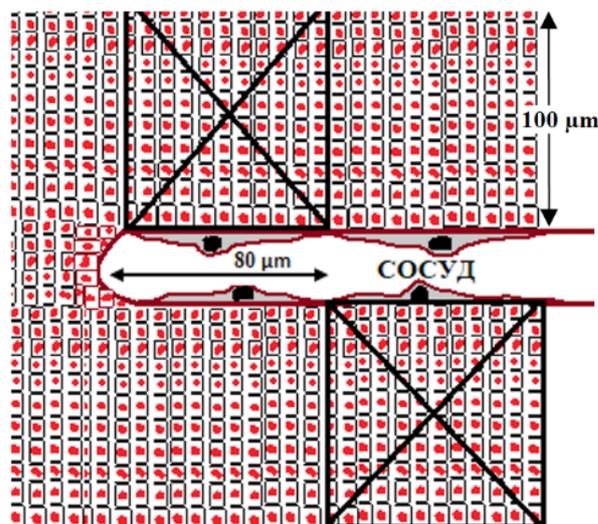


Рис. Схематическое изображение сегментов опухолевых клеток. Одна эндотелиальная клетка (80 мкм) отвечает за кровоснабжение сегмента из  $\approx 2000$  клеток

Фракционированная ДЛТ в низких разовых дозах (1,8–3 Гр) инициирует активацию клеточных сигнальных путей, которые приводят к апоптотической гибели эндотелиальных клеток. Гибель опухолевых клеток зависит от наличия активных форм кислорода, доступных

после каждого цикла гипоксии, реперфузии и ионизации. Генерация окислительного стресса в результате повторяющихся циклов гипоксии и реоксигенации вызывает высвобождение индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF). Эти факторы способствуют выживанию эндотелиальных клеток и оказывают значительное гасящее влияние на сигналы гибели клеток [5, 11, 12, 13, 17, 18].

При СРХ/СТЛТ в ответ на крупные разовые дозы облучения (>8–10 Гр) кислая сфингомиелиназа (Acid sphingomyelinase — ASMase) эндотелиальных клеток транслоцируется во внешний отдел клеточной мембраны, где гидролизует сфингомиелин (sphingomyelin — SM) с образованием церамида. Церамиды — подкласс липидных молекул, самый простой тип сфинголипидов — состоят из сфингозина и жирной кислоты, являясь важным липидным компонентом клеточной мембраны и синтеза сфингомиелина, а также сигнальной молекулой, участвующей в клеточной дифференцировке, пролиферации и апоптозе. Церамид активирует апоптотический каскад. Проангиогенные факторы, такие как сфингозин-1-фосфат (S1P), VEGF и bFGF, проявляют защитный антиапоптотический эффект, если присутствуют в достаточных количествах. Гибель опухолевых клеток в этом процессе — вторичный эффект повреждения сосудов. Подобный подход контрастирует с классической теорией индуцированной ионизирующим излучением гибели клеток, происходящей по опосредованному p53 пути в результате повреждения клеточной ДНК. Эндотелиальные клетки особенно уязвимы к радиационно-индуцированному апоптозу через путь ASMase, поскольку у них в 20 раз выше уровень секреторной ASMase по сравнению с другими типами клеток [5, 11, 14, 16, 18]. Механизм апоптоза эндотелиальных клеток был детально исследован и описан Z. Fuks и R. Kolesnick (2005). Окно доз облучения, при которых происходит опосредованная церамидом гибель эндотелиальных клеток, начинается с 8–10 Гр при однократном воздействии и достигает максимума при 20–25 Гр [5, 22]. Гипотетическая иллюстрация дозозависимости механизмов гибели клеток в опухолях была представлена в публикации C.W. Song и соавт. (2012) [12]. Авторы предположили, что 10% клоногенных клеток являются гипоксическими, прямая гибель опухолевых оксигенированных клеток является основной в диапазоне до 5 Гр, прямая гибель гипоксических клеток доминирует в диапазоне 5–12 Гр, а непрякая гибель и тех и других опухолевых клеток из-за повреждения сосудов преобладает в дозах, превышающих 10–

12 Гр. При этом, уровень прямой и косвенной гибели клеток при СРХ/СТЛТ зависит от размера фракции, а не от общей дозы [12].

В публикации H.J. Park и соавт. (2012), обобщившей 43 репрезентативных исследования радиационно-индуцированных изменений сосудистой сети опухоли, показано, что однократные, «умеренно высокие» дозы облучения (5–10 Гр) вызывают первоначальное увеличение кровотока с последующим возвращением к исходному или более низкому уровню в течение нескольких дней. При более высоких разовых дозах (10–15 Гр) немедленное снижение кровотока сохраняется в течение нескольких дней, однако, в последующем также возвращается к контрольному уровню. Наконец, при очень высоких разовых дозах (15–20 Гр) кровотока в опухоли быстро уменьшается, сопровождается необратимым повреждением сосудов и гибелью опухолевых клеток [5, 21].

В исследовании K.A. Kumar и соавт. (2017) при выполнении динамической магнитно-резонансной томографии до и после СРХ/СТЛТ при оценке уровня перфузии установлено, что показатель объема плазмы (Vp), связанный с васкуляризацией опухоли, был значительно ниже у пациентов, с длительным (20 мес.) локальным контролем. Средний показатель Vp для пациентов без местного рецидива, по сравнению с пациентами с местным рецидивом, составил — 76% и + 28% соответственно (p < 0,01). Чувствительность и специфичность прогностического значения Vp для локального контроля составили 100% и 98% [23].

**Усиление сосудистого ответа на облучение** при комбинированном лечении потенциально может способствовать снижению дозы при СРХ/СТЛТ и уменьшению токсичности при значительном повышении результатов лечения. Один из подходов к повышению эффективности ЛТ за счет воздействия на сосудистые механизмы заключается в попытках одновременного угнетения ангиогенеза. Так, E.A. Kleibeuker и соавт. (2012) в своей публикации описали явление сосудистой нормализации — ремоделирования дисфункциональной опухолевой сосудистой сети, заключающееся в увеличении количества перicyтов, оптимизации состояния базальной мембраны и уменьшении дилатации сосудов в ходе проведения ангиостатической терапии. Однако, угнетение ангиогенеза вызывает снижение плотности сосудов и уменьшение перфузии, соответственно, вызывает гипоксию опухоли с повышением радиорезистентности. Для переходного периода нормализации сосудов, улучшения перфузии и оксигенации опухоли в процессе антиангиогенной терапии предложен термин «окно нормализации», которое, вместе с индуцированной облучением передачей сигналов проангиогенеза,

обеспечивает рациональное сочетание антиангиогенной и лучевой терапии [16, 24].

В публикациях J.P. Truman и соавт. (2010–2018) продемонстрировано, что локальный уровень церамидов во внешней оболочке плазматической мембраны определяет, находятся ли эндотелиальные клетки в антиапоптотическом (проангиогенном) или проапоптотическом (антиангиогенном) состоянии. Соответственно, существует возможность использовать антиангиогенную терапию для усиления церамидной сигнализации. Восстановление уровня церамида в клетках, где путь ASase ранее был ингибирован VEGF/bFGF, вновь способно запустить апоптоз, даже в продолжающемся их присутствии. Мощное, но быстро преходящее ингибирование рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) может быть достаточным, чтобы вызвать синергию с СРХ/СТЛТ, что указывает на важность сроков доставки антиангиогенных препаратов — непосредственно перед облучением [13].

### Заключение

Описание основных понятий и постулатов радиационной биологии можно свести к четырем крупным и тесно взаимосвязанным моделям: 1) линейно-квадратичная модель и ее модификации; 2) сосудистая модель; 3) радиоиммунобиологическая модель; 4) модель немишеных эффектов [1, 2, 5, 6, 11–24]. Каждая из этих моделей описывает свое звено совокупного ответа опухоли и нормальных тканей на проводимое облучение, а их роль и вклад меняются в зависимости, прежде всего, от разовых доз, а затем — от режимов фракционирования и общих доз. Накопленные данные свидетельствуют о целесообразности формирования единой модели, объединяющей все описанные, для максимально корректного отражения комплексных алгоритмов реализации эффектов различных вариантов лучевой терапии.

### Конфликт интересов

Авторы не имеют партнерских отношений и не принимают финансового участия в каких бы то ни было организациях или юридических лицах, имеющих финансовую заинтересованность или финансовые разногласия в отношении предмета или материалов, рассматриваемых в настоящей рукописи.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

### ЛИТЕРАТУРА

- Qiu B, Aili A, Xue L. et al. Advances in radiobiology of stereotactic ablative radiotherapy. *Front Oncol.* 2020;7(10):1165. doi:10.3389/fonc.2020.01165.
- Vaughan A, Rao SD. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. In: Sethi RA, Barani, IJ, Larson DA, Roach III M, editors. *Handbook of Evidence-Based Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiotherapy.* Cham (Switzerland): Springer. 2016:11-19. doi:10.1007/978-3-319-21897-7.
- Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. *Basic Radiation Oncology.* Berlin: Springer; 2010: 575. doi:10.1007/978-3-642-11666-7.
- Joiner MC, van der Kogel AJ. et al. *Basic Clinical Radiobiology.* 5th ed. CRC Press, Taylor and Francis Group. 2018; 360. Available from: <https://doi.org/10.1201/9780429490606>.
- Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A. et al. *Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy.* Switzerland AG: Springer Nature; 2019: 435. doi:10.1007/978-3-030-16924-4.
- Zeman EM. The history and radiobiology of hypofractionation. In: Kaidar-Person O, Chen RC, editors. *Hypofractionated and stereotactic radiation therapy: a practical guide.* Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG, 2018:1-31. doi:10.1007/978-3-319-92802-9.
- Kirkpatrick JP, Soltys SG, Lo SS. et al. The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? *Neuro-Oncology [Internet].* 2017;19(2):38-49. doi:10.1093/neuonc/now301.
- Emami B, Lyman J, Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet].* 1991;21(1):109-22. doi:10.1016/0360-3016(91)90171-y.
- Desideri I, Loi M, Francolini G. et al. Application of radiomics for the prediction of radiation-induced toxicity in the IMRT era: current state-of-the-art. *frontiers in oncology [Internet].* 2020;10: 1708. doi:10.3389/fonc.2020.01708.
- Yang Y, Deng L, Yang Y. et al. Efficacy and safety of combined brain radiotherapy and immunotherapy in non-small-cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Lung Cancer [Internet].* 2022;23(2):95-107. doi:10.1016/j.clcc.2021.06.009.
- Ministro A, de Oliveira P, Nunes RJ. et al. Low-dose ionizing radiation induces therapeutic neovascularization in a pre-clinical model of hindlimb ischemia. *Cardiovascular Research [Internet].* 2017;113(7):783-94. doi:10.1093/cvr/cvx065.
- Song CW, Park HJ, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Poortmans P, editors. *Technical basis of radiation therapy: practical clinical applications.* 5th ed. Heidelberg: Springer; 2012: 51-61. doi:10.1007/174\_2011\_264.
- Truman JP, Garcia-Barros M, Kaag M. et al. Endothelial membrane remodeling is obligate for anti-angiogenic radiosensitization during tumor radiosurgery. *PLoS One.* 2010;5(9). doi: 10.1371/annotation/6e22ad5-b175-4a00-9d04-4d120568a897.
- Sherwood LM, Parris EE, Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285(21):1182-6. doi:10.1056/nejm197111182852108.
- Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-Induced Angiogenesis: Good and Evil. *Genes & Cancer.* 2011;2(12):1117-33. doi:10.1177/1947601911423654.

16. Kleibeuker EA, Griffioen AW, Verheul HM. et al. Combining angiogenesis inhibition and radiotherapy: A double-edged sword. *Drug Resist Updat.* 2012;15(3):173-82. doi:10.1016/j.drug.2012.04.002.
17. Zhang S, Zhang D, Sun B. Vasculogenic mimicry: Current status and future prospects. *Cancer Letters.* 2007;254(2):157-64. doi:10.1016/j.canlet.2006.12.036.
18. Hillen F, Griffioen AW. Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26(3-4):489-502. doi:10.1007/s10555-007-9094-7.
19. Mottram JC. A factor of importance in the radio sensitivity of tumours. *Br. J. Radiol.* 1936;9(105):606-14. doi:10.1259/0007-1285-9-105-606.
20. Garcia-Barros M, Thin TH, Maj J. et al. Impact of stromal sensitivity on radiation response of tumors implanted in SCID hosts revisited. *Cancer Res.* 2010;70(20):8179-86. doi:10.1158/0008-5472.can-10-1871.
21. Park HJ, Griffin RJ, Hui S. et al. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res.* 2012;177(3):311-27. doi:10.1667/rr2773.1.
22. Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell.* 2005;8(2):89-91. doi:10.1016/j.ccr.2005.07.014.
23. Kumar KA, Peck KK, Karimi S. et al. A pilot study evaluating the use of dynamic contrast-enhanced perfusion MRI to predict local recurrence after radiosurgery on spinal metastases. *Technol Cancer Res Treat.* 2017;16(6):857-65. doi:10.1177/1533034617705715.
24. Rani V, Prabhu A. Combining Angiogenesis Inhibitors with Radiation: Advances and Challenges in Cancer Treatment. *Curr Pharm Des.* 2021;27(7):919-31. doi:10.2174/138161282666201002145454.

Поступила в редакцию 07.09.2022  
 Прошла рецензирование 28.09.2022  
 Принята в печать 22.12.2022

*A.I. Arseniev, S.V. Kanaev, E.A. Arseniev, S.A. Tarkov, A.A. Barchuk, Yu.S. Melnik, A.O. Nefedov, R.V. Novikov, A.Yu. Zozulya, K.E. Gagaa, N.Y. Aristidov, F.E. Antipov, Yu.O. Merezko, N.D. Ilyin, S.N. Novikov*

### Vascular mechanisms in the radiobiological effects from high-dose radiotherapy

N.N. Petrov NMRC of Oncology, St. Petersburg

A literature review describes the role of vascular mechanisms in achieving the radiobiological effects of high-dose radiotherapy. The basic terms of radiobiology can be described by several closely related models: linear-quadratic (LQ), vascular, immune and non-targeted. Each of them describes a different element of the cumulative response to the radiation therapy. The role and contribution of these models to the overall number varies. First of all, it depends on the single dose irradiation, then on the dose-per-fraction regimens and on the total radiation dose. According to the collected data, a single generalizing model would be useful.

The tumor vasculature is essential for keeping the tumor alive and facilitating its growth. It strongly influences the tumor microenvironment and determines the overall response to radiation therapy. High radiation doses per fraction (more than 10 Gy) lead to vascular endothelial apoptosis, immediate severe vascular response and acute tumor ischemia. This phenomenon is associated with the activity of acid sphingomyelinase, followed by hydrolysis of sphingomyelin that generates ceramide, which in its turn initiates transmembrane apoptosis signaling.

**Key words:** review, radiobiology, high-dose irradiation, vascular endothelial apoptosis; vascular, immune and non-targeted of irradiation

**For citation:** Arseniev AI, Kanaev SV, Arseniev EA, Tarkov SA, Barchuk AA, Melnik YuS, Nefedov AO, Novikov RV, Zozulya AY, Gagaa KE, Aristidov NY, Antipov FE, Merezko YuO, Ilyin ND, Novikov SN. Vascular mechanisms in the radiobiological effects from high-dose radiotherapy. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):180–186. doi:10.37469/0507-3758-2023-69-2-180-186

### Сведения об авторах

*\*Арсеньев Андрей Иванович*, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>; SPIN-код: 9215-6839. +7(921)943-33-51; [andrey.arseniev@mail.ru](mailto:andrey.arseniev@mail.ru).

*Новиков Сергей Николаевич*, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN-код: 7346-0687. +7(965)7582822; [krokon@mail.ru](mailto:krokon@mail.ru).

*Канаев Сергей Васильевич*, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>; SPIN-код: 1602-5672. +7(921)965-21-42; [kanaev37@mail.ru](mailto:kanaev37@mail.ru).

*Арсеньев Евгений Андреевич*, медицинский физик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. +7(952)354-70-51; [evgenarsenb@gmail.com](mailto:evgenarsenb@gmail.com).

*Тарков Сергей Александрович*, канд. мед. наук, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>. SPIN-код: 9125-4953. +7(952)3537171; [tarkov.s.a@mail.ru](mailto:tarkov.s.a@mail.ru).

*Барчук Антон Алексеевич*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>. SPIN-код: 3599-5665. +7(921)946-80-36; [barchuk.anton@gmail.com](mailto:barchuk.anton@gmail.com).

*Мельник Юлия Сергеевна*, медицинский физик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. +7(911)231-92-54; [julielmeln@gmail.com](mailto:julielmeln@gmail.com)

*Нефедов Андрей Олегович*, канд. мед. наук, заведующий онкологическим отделением ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>; SPIN-код: 2365-9458. +7(904)647-61-90; herurg78@mail.ru.

*Новиков Роман Владимирович*, д-р мед. наук, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>. +7(921)784-39-50, novikov-spb@mail.ru.

*Зозуля Антон Юрьевич*, канд. мед. наук, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>; SPIN-код: 3344-5337. +7(919)130-01-98; antonzozulya@yandex.ru.

*Гагуа Кетеван Элгуджаевна*, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. SPIN-код: 3282-5532. +7(921)924-60-24; kety87@mail.ru.

*Аристидов Николай Юрьевич*, канд. мед. наук, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. SPIN-код: 5739-6973. +7(911)125-13-56; nik.aristidov@mail.ru.

*Антипов Филипп Евгеньевич*, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>. +7(967)553-50-61, antipovmd@gmail.com.

*Мережко Юрий Олегович*, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>. +7(911)168-19-26; shihtmaht@mail.ru.

*Ильин Николай Дмитриевич*, врач ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>. +7(911)939-72-82. ilinnd@rambler.ru.

\**Arseniev Andrey Ivanovich*, MD, PhD, DSc, Prof., Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, andrey.arseniev@mail.ru, +7(921)943-33-51, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>, SPIN-code: 9215-6839.

*Kanaev Sergey Vasilyevich*, MD, PhD, DSc, Prof., Chief Researcher, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(921)965-21-42, kanaev37@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>, SPIN-code: 1602-5672.

*Arsenyevev Evgeny Andreevich*, Medical Physicist, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(952)354-70-51, evgenarsen6@gmail.com.

*Tarkov Sergey Alexandrovich*, MD, PhD, Thoracic Surgeon, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(952)3537171, tarkov.s.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>, SPIN-code: 9125-4953

*Barchuk Anton Alekseevich*, MD, PhD, Senior Researcher, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(921)946-80-36, barchuk.anton@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>, SPIN-code: 3599-5665

*Melnik Yulia Sergeevna*, Medical Physicist, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(911)231-92-54; juliemeln@gmail.com.

*Nefedov Andrey Olegovich*, MD, PhD, Head of the oncology department of St. Petersburg Research Institute of Physiopulmonology, +7(904)647-61-90, herurg78@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>, SPIN-code: 2365-9458

*Novikov Roman Vladimirovich*, MD, PhD, DSc, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(921)784-39-50, novikov-spb@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>

*Zozulya Anton Yuryevich*, MD, PhD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(919)130-01-98; antonzozulya@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>; SPIN-code: 3344-5337.

*Gagua Ketevan Elgudzaevna*, MD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(921)924-60-24, kety87@mail.ru, SPIN-code: 3282-5532

*Aristidov Nikolay Yuryevich*, MD, PhD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(911)125-13-56, nik.aristidov@mail.ru, SPIN-code: 5739-6973

*Antipov Philip Evgenievich*, MD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(967)553-50-61, antipovmd@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.

*Merezhko Yuri Olegovich*, MD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(967)553-50-61, antipovmd@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.

*Ilyin Nikolay Dmitrievich*, MD, N.N. Petrov NMRC of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758, +7(911)939-72-82, ilinnd@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>.