



*А.И. Арсеньев^{1,2}, С.В. Канаев¹, Е.А. Арсеньев¹, С.А. Тарков¹, А.А. Барчук¹,
 Ю.С. Мельник¹, А.О. Нефедов³, Р.В. Новиков¹, А.Ю. Зозуля¹, Н.Ю. Аристидов^{1,2},
 Ф.Е. Антипов¹, Ю.О. Мережко¹, Н.Д. Ильин¹, Ж.В. Брянцева¹, И.А. Акулова¹, С.Н. Новиков¹*

Роль абскопального немишенного эффекта в радиобиологии высокодозного облучения

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, Санкт-Петербург

*A.I. Arseniev^{1,2}, S.V. Kanaev¹, E.A. Arseniev¹, S.A. Tarkov¹, A.A. Barchuk¹, Yu.S. Melnik¹,
 A.O. Nefedov³, R.V. Novikov^{1,2}, A.Yu. Zozulya¹, N.Yu. Aristidov^{1,2}, F.E. Antipov¹,
 Yu.O. Merezko¹, N.D. Ilyin¹, Zh.V. Bryantseva¹, I.A. Akulova¹, S.N. Novikov¹*

The Non-Targeted Abscopal Effect in High Dose-Rate Radiobiology

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, the Russian Federation

При реализации ответа на ионизирующее излучение происходит взаимодействие нескольких механизмов: прямого повреждения генетического аппарата, сосудистого эндотелиального апоптоза, иммунной гибели клеток и развитие немишенного эффекта. Вклад в совокупный биологический ответ каждого из этих механизмов меняется в зависимости от режима облучения, и прежде всего от дозы за фракцию. При высокодозном облучении и значительных дозах за фракцию ведущее значение приобретает непрямо (сосудистая, иммунная и немишенная) гибель опухолевых клеток. Немишенные радиобиологические эффекты, развивающиеся в клетках и тканях, которые не подвергались непосредственному воздействию ионизирующего излучения, являются недостаточно изученными, мало предсказуемыми и вызывают возрастающий интерес исследователей. Эти эффекты служат одной из причин изменения концепции современной радиобиологии и могут быть полноценно изучены на основе взаимосвязи трех основных моделей: линейно-квадратичной, сосудистой и иммунной. Немишенный абскопальный эффект и его частное проявление — «эффект свидетеля» — характеризуются передачей радиационных сигналов (прежде всего апоптоза) от облученных клеток необлученным, по крайней мере двумя механизмами: межклеточными контактами и секрецией медиаторов в результате интенсивной стимуляции иммунной системы при массивной экспрессии опухолевых антигенов. Немишенные эффекты могут оказывать как положительное (радиопротекторное), так и, чаще, отрицательное (радиосенсибилизирующее) влияние. Невысокая частота абскопальных эффектов отчасти связана с супрессивным воздействием опухолевого микроокружения. Понимание механизмов реализации радиобиологических феноменов позволяет активно исследовать и внедрять различные сочетания облучения с иммунотерапией и химиотерапией для достижения синергетического эффекта.

Ключевые слова: обзор; радиобиология; высокодозное облучение; стереотаксическая лучевая терапия; абскопальный эффект; сосудистые, иммунные и немишенные модели облучения; эффект свидетеля; иммунотерапия

During the response to ionizing radiation, several mechanisms interact, including direct damage of DNA, vascular endothelial cell apoptosis, immune cell death, and the development of non-target effects. The contribution of each of these mechanisms to the overall biological response varies depending on the radiation regimen, and primary on the dose per fraction. At high-dose irradiation and significant doses per fraction, indirect (vascular, immune, and non-targeted) tumor cell death becomes of primary importance. Non-targeted radiobiological effects, observed in cells and tissues not directly exposed to ionizing radiation, are insufficiently studied, exhibit poor predictability, and have garnered growing interest among researchers. These effects contribute to the evolving concept of modern radiobiology and can be comprehensively studied through the interrelation of three main models: linear-quadratic, vascular, and immune. The non-targeted abscopal effect, including its specific manifestation, known as the “bystander effect,” involve the transmission of radiation signals (primarily apoptosis) from irradiated to non-irradiated cells via intercellular contacts and mediator secretion. This occurs due to intense immune system stimulation caused by massive expression of tumor antigens. Non-targeted effects can have both positive (radioprotective) and more commonly negative (radiosensitizing) influences. The low frequency of abscopal effects is partly attributed to the suppressive influence of the tumor microenvironment. Understanding the mechanisms behind these radiobiological phenomena facilitates exploring and implementing combined approaches involving radiation, immunotherapy, and chemotherapy to achieve synergistic effects.

Keywords: review; radiobiology; high-dose radiation; stereotactic radiation therapy; abscopal effect; vascular; immune and non-target radiation models; bystander effect; immunotherapy

Для цитирования: Арсеньев А.И., Канаев С.В., Арсеньев Е.А., Тарков С.А., Барчук А.А., Мельник Ю.С., Неведов А.О., Новиков Р.В., Зозуля А.Ю., Аристов Н.Ю., Антипов Ф.Е., Мережко Ю.О., Ильин Н.Д., Брянцева Ж.В., Акулова И.А., Новиков С.Н. Роль абскопального немишенного эффекта в радиобиологии высокодозного облучения. Вопросы онкологии. 2023;69(4):605-615. Doi 10.37469/0507-3758-2023-69-4-605-615

For citation: Arseniev AI, Kanaev SV, Arseniev EA, Tarkov SA, Barchuk AA, Melnik YuS, Nefedov AO, Novikov RV, Zozulya AYU, Aristidov NYu, Antipov FE, Merezhko YuO, Ilyin ND, Bryantseva ZhV, Akulova IA, Novikov SN. The non-targeted abscopal effect in high dose-rate radiobiology. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):605-615. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-605-615

Цель. Анализ данных литературы, относящихся к основным проблемам радиобиологии и биологическому воздействию ионизирующих излучений, определяющих основы лучевой терапии, описывающих механизмы и процессы реакции нормальных и патологических тканей на обычное фракционированное и высокодозное облучение во взаимосвязи с сосудистой, иммунной и немишенной моделями.

Материалы и методы

Поиск литературы был проведен в марте-июне 2022 г. с использованием медицинских баз данных: Medline, PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, Global Health, Cyber Leninka, РИНЦ, а также базы данных клинических исследований Национальной медицинской библиотеки (NLM) ClinicalTrials.gov и реестра клинических испытаний США ICH GCP. 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.

Введение

Радиобиология изучает биологическое действие ионизирующих излучений на живые организмы и их сообщества и является концептуальным базисом лучевой терапии (ЛТ). Основная характеристика взаимодействия ионизирующего излучения со средой — это ионизационный эффект, характеризующийся беспрецедентным несоответствием малой величины энергии, поглощенной биологическим объектом значительной его реакции, вплоть до гибели (радиобиологический парадокс). При этом генерируется последовательность процессов, состоящая из 3 фаз: физической (взаимодействие между заряженными частицами и атомами, из которых состоит ткань), химической (взаимодействие облученных молекул с другими компонентами клетки) и биологической, начинающейся с ферментных реакций [1, 2].

В основе первичных радиационно-химических изменений лежит два механизма: 1) прямое действие, когда в молекулах происходят изменения непосредственно при взаимодействии с излучением (10–20 % лучевого поражения) и 2)

непрямое, когда молекула непосредственно не поглощает энергию ионизирующего излучения, а получает ее путем передачи от другой молекулы, радикала или иона (80–90 %). При этом прямое и косвенное действия ионизирующего излучения на биомолекулы не суммируются, а усиливают одно другое.

Развитие радиобиологических концепций, таких как линейно-квадратичная модель и «правило 4-х R», предложенное H.R. Withers, привело к более глубокому пониманию ответа нормальных тканей при конвенциональной фракционной лучевой терапии. Основными постулатами принципа 4R были – 1) репарация (repair), 2) реоксигенация (reoxygenation), 3) перераспределение (redistribution) и 4) репопуляция (repopulation). Позже был предложен пятый важный аспект (5R) — радиочувствительность (radiosensitivity), сформулированный G.G. Steel и соавт. (1989 г.), и во многих отношениях неразрывно связанный с репарацией [3]. В условиях обычной фракционированной ЛТ «реоксигенация» и «перераспределение» увеличивают радиочувствительность опухолевых клеток и способствуют их уничтожению, а «репарация» и «репопуляция», наоборот, связаны с возникновением радиационной устойчивости и снижением радиочувствительности [4]. Механизм ответной реакции опухоли после подведения высокой дозы радиации отличается от реакции опухоли на стандартное фракционирование.

Первыми основные положения **линейно-квадратичной модели** (linear-quadratic model — LQ-модель) в 1942 г. описали D.E. Lea и D.G. Catchside. Первоначально она представляла собой эмпирическую формулу, используемую для соответствия наблюдаемой кривой выживаемости клеток и содержала два компонента уничтожения клеток: линейный и квадратичный. Позже были включены эффекты мощности дозы, фракционирования и восстановления сублетальных повреждений. Знаковыми теоретическими этапами с обоснованием модели и математическим описанием радиобиологических эффектов были публикации K.H. Chadwick и H.P. Leenhouts (1981 г.) и F. Ballarini (2010 г.) [5, 6]. Модель LQ заложила основу для исследования изоэффектов облучения, которые описывают взаимосвязь между дозой, временем, размером фракции и клиническим эффектом излучения. Затем она

была расширена для моделирования эффектов 4R/5R. Отношение α/β измеряется в Гр (Гр) и численно соответствует дозе, при которой линейная функция, характеризующая гибель клеток αD , эквивалентна квадратичной βD^2 . Обе компоненты могут быть обусловлены одними и теми же клеточными повреждениями и зависят от дозы, типа и интенсивности облучения, а не являются следствием сосуществования двух независимых процессов повреждения. Считается, что гибель клеток, обусловленная одномоментными двойными разрывами ДНК, характеризуется линейной функцией (α), а квадратичная часть уравнения (β) описывает связь гибели клеток с разрывами спиралей ДНК за счет накопления одиночных разрывов, что согласуется с известными летальными молекулярными абберациями, вызванными ионизирующим излучением. Отношение α/β для конкретной ткани, демонстрирует большие доверительные границы. Со временем было установлено, что соотношения α/β , как правило, были низкими для тканей с поздним ответом (от 1 до 6 Гр, в среднем около 3 Гр) и высокими для тканей и опухолей с ранним ответом (от 7 до 20 Гр, в среднем, около 10 Гр). При расчетах часто используют усредненные значения: 1) 10 Гр — для ранних повреждений и 2) 2,5 Гр — для поздних повреждений. Эта модель адекватно описывает реакции клеток на облучение в дозах, не превышающих 5-6 Гр [2, 7, 8, 9].

Большинство исследователей считают, что при высокодозных режимах облучения (более 10 Гр) биологические эффекты не согласуются с LQ моделью и предлагают переосмыслить их характер, формулируя «новую радиобиологию». Эта концепция смещает радиобиологическую парадигму в сторону определяющей роли сосудистых и иммунных механизмов. В частности, этому посвящен цикл работ, выполненных в 3-х ведущих университетах США (Stanford, Yale и Columbia University [10, 11]. Был предложен ряд моделей, устраняющих несоответствие BED (biologically effective dose) обычного фракционирования с эффектами, полученными с помощью высокодозного облучения: кубическая модель, «экстраполированная доза ответа», фактор доза-фракционирование, линейно-квадратичная эквивалентная доза для фракций 2 Гр, модель потенциально летального смертельного исхода, модифицированная LQ модель M. Guerrero, универсальная модель кривой выживаемости, обобщенная линейно-квадратичная модель, унифицированная мультиактивационная модель [12]. Однако всякий раз полученный результат BED следует рассматривать только как ориентировочный. При возникновении сомнений, связанных с токсичностью нормальных тканей при SRS /

SBRT, следует соблюдать эмпирически установленные ограничения доз и допуски из литературы [13].

Ткань определяется как совокупность аналогично функционирующих клеток, которые имеют одинаковое происхождение и схожи по форме и структуре. В 1906 г. французские радиационные биологи J. Bergonie и L. Tribondeau, а затем Claude Regaud, на основании гистологических исследований выдвинули концепцию радиочувствительности клеток, которая в целом осталась неизменной до наших дней (закон Бергони и Трибондо): «чувствительность клеток к радиации прямо пропорциональна их репродуктивной активности и обратно пропорциональна степени их дифференциации». Согласно этому закону радиочувствительность ткани зависят от 1) количества малодифференцированных клеток в ткани; 2) количества активных митотических клеток; 3) продолжительности активной пролиферации клеток [14]. Радиобиологические функциональные и морфологические эффекты зависят от вида и интенсивности облучения. По механизмам формирования они могут быть мишенными и немишенными (в клетках, которые не подвергались непосредственному облучению) [2, 7].

Мишенные радиобиологические эффекты возникают непосредственно в облученных клетках и могут быть детерминированными и стохастическими. *Детерминированные эффекты*, или «тканевые реакции» по новой терминологии международной комиссии по радиационной защите (МКРЗ / ICRP — International Commission on Radiological Protection) — неизбежные, клинически выявляемые биологические эффекты, возникающие при облучении, в основном, большими дозами, в отношении которых предполагается существование порога, ниже которого эффект отсутствует. Они подразделяются на: а) ближайшие последствия (острая, подострая и хроническая лучевая болезнь; локальные лучевые повреждения: лучевые ожоги кожи, лучевая катаракта и стерилизация) и б) отдаленные последствия (склеротические процессы, канцерогенез, радиоиндуцированная катаракта и прочие), а пороговой является разовая доза примерно в 0,25 Зв. *Стохастические эффекты* — это биологические эффекты излучения, не имеющие дозового порога возникновения, вероятность возникновения которых пропорциональна дозе и для которых тяжесть проявления не зависит от дозы. С увеличением дозы повышается не тяжесть этих эффектов, а вероятность (риск) их появления. Они делятся на соматико-стохастические (лейкозы и опухоли различной локализации), генетические (доминантные и рецессивные генные мутации, хро-

мосомные аберрации) и тератогенные эффекты. Все эффекты облучения делятся на три группы: острые (первые 6 мес.), подострые (6–12 мес.) и хронические (после 12 мес.). Первые являются детерминированными, а хронические — стохастическими [15].

Эволюция технологии облучения

Первыми практикующими лучевыми терапевтами были хирурги, и с 1900 по 1920-е гг. преобладающей стратегией было рассматривать ЛТ тождественной хирургическому вмешательству, с попытками уничтожения опухоли подведением единственной большой «тумороцидной» дозы. Соответственно, первое время в основном использовались однофракционные режимы облучения. К 1930-м гг. было продемонстрировано, что мультифракционная ЛТ более эффективна, сопровождается меньшим числом осложнений и обеспечивает дифференцированные эффекты в опухолевых и нормальных клетках. В 1934 г. Henri Coutard и соавт. предложили следующую схему фракционирования: 200 рентген за фракцию, 5 раз в неделю, которая превратилась в стандартный современный режим 2 Гр за 25–35 фракций в течение 4–7 недель. Этот подход продемонстрировал высокие результаты для радиочувствительных опухолей (опухоли головы и шеи, плоскоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак кожи и др.). Однако эффективность мультифракционного облучения оставалась низкой для лечения радиорезистентных опухолей, например, аденокарциномы легких, рака поджелудочной железы, печени, почек, меланом и сарком мягких тканей [4, 9].

Обычная форма планирования лечения — виртуальное моделирование — может быть двух- (2D), трех- (3D) и четырехмерным (4D). Стандартная (конвенциональная) фракционированная двумерная дистанционная ЛТ — облучение с использованием киловольтных рентгеновских аппаратов, линейных ускорителей, генерирующих высокоэнергетическое рентгеновское излучение, или аппаратов гамма-терапии (например, кобальтовых пушек) на основе двумерного планирования. Использование 2D ЛТ ограничено невысокой точностью и низкой избирательностью подведения дозы к опухоли и, вследствие этого, токсичностью для здоровых тканей, которые расположены близко к мишени. Трехмерная конформная лучевая терапия (3D ЛТ) позволяет проводить более точное и избирательное облучение мишени в соответствии с ее трехмерной геометрией. Эта цель достигается с помощью многопесткового коллиматора (МЛК) и трехмерной системы планирования. В действительности МЛК обеспечивают моду-

ляцию плотности потока, а не его интенсивности, хотя прижился именно первый термин. Когда объем пучка соответствует форме опухоли, относительная токсичность излучения для окружающих нормальных тканей снижается, что дает возможность доставить к опухоли более высокую дозу излучения, чем позволяют обычные методы. Лучевая терапия с модулированной интенсивностью (IMRT, ЛТМИ) позволяет приспособлять объем лечения к сложной форме опухоли. Лучевая терапия, модулированная по объёму (VMAT, ОМЛТ), обеспечивает доставку дозы с помощью вращающегося гантри (поля с одной или несколькими дугами вращения), изменения скорости и формы пучка с помощью MLC и смены скорости потока энергии (мощности дозы). Преимущество ОМЛТ перед использованием статического поля заключается в сокращении времени доставки излучения. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) и радиохирургия — виды дистанционной лучевой терапии, позволяющие в короткие сроки производить высокоточную доставку к опухоли высокой дозы излучения с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей. Методы были внедрены в практику в 1967 г. для лечения интракраниальных опухолей, а с 90-х гг. XX века стали использоваться для лечения других локализаций и, в настоящее время, включены в мировые стандарты лечения. Под радиохирургией (РХ) обычно понимают подведение к мишени однократной большой дозы (20 Гр и более), а при СТЛТ доза подводится к мишени за 1–5 укрупненных фракций (по 7–20 Гр каждая). Многочисленные клинические исследования и мета-анализы продемонстрировали высокий локальный контроль при проведении РХ/СТЛТ [8, 9, 16]. Более безопасно использование РХ/СТЛТ в параллельных органах, таких как легкие, печень, поджелудочная железа, почки и простата, поскольку в этом случае возникновение лучевого поражения части органа не нарушает работы оставшейся его части. Последовательные органы (пищевод, желудок, кишечник), как правило, не подходят для использования РХ/СТЛТ так лучевое повреждение даже части органа нарушает его функционирование в целом [4].

Внедрение различных вариантов гипофракционирования дозы показало, что радиобиология опухоли и нормальных тканей при использовании этих методов не соответствует многим традиционным представлениям, характерным для классического фракционирования.

Достаточно давно было показано, что гибель клеток от ионизирующего излучения ответственны двухцепочечные разрывы ДНК [4, 9, 13]. Форма кривой выживаемости доза-ответ

для большинства опухолевых клеток показывает начальную плечевую область, за которой следует простая экспонента, когда она отображается как логарифм выживаемости в зависимости от дозы. Митотическая катастрофа является наиболее частым механизмом смерти клеток — две хромосомы фрагментируются под воздействием радиации и впоследствии сливаются. Аутофагия, некроз или старение являются второстепенными компонентами летальности индуцированной облучением [13].

Апоптоз и некроптоз — два основных пути гибели клеток. После высокодозного облучения (РХ/СТЛТ), в отличие от стандартной ДЛТ, клетки погибают чаще по пути некроптоза, а не апоптоза. Апоптоз — регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки быстро (в среднем за 90 минут) фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками, минуя развитие воспалительной реакции. Некроптоз — программируемая некротическая гибель клетки, сопровождаемая активацией рецептора, взаимодействующего с протеинкиназой-3 (RIPK3). На молекулярном уровне при некроптозе происходит регулируемая сборка внутриклеточного комплекса, известного как некросома, запускаемая рецепторами смерти (например, рецептором фактора некроза опухоли 1 — TNFR1), рецепторами лигандов FasL[en] и TRAIL, поверхностными Toll-подобными рецепторами, а также механизмами, распознающими присутствие в цитоплазме вирусных РНК. При некроптозе также происходит образование активных форм кислорода в митохондриях, однако в отличие от апоптоза, не происходит фрагментация ДНК. В отличие от апоптоза, некроптоз сопровождается сильным иммунным ответом: погибающая клетка высвобождает молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями, которые активируют иммунитет. Именно этим обусловлены многие радиобиологические процессы, сопровождающие гипофракционированное облучение.

При реализации РХ/СТЛТ возможности восстановления клеток опухоли (репарации) уменьшаются, а токсичность доставленной дозы увеличивается (особенность, связанная с квадратичным β -членом линейно-квадратного уравнения).

В публикации Z. Fuks (2005 г.) было показано, что крупные фракции (> 10 Гр) активируют быстрый эндотелиальный апоптоз посредством расположенной на мембране кислой сфингомиелиназы, которая высвобождает про-

апоптотическое соединение — церамид [17]. Эндотелиальные клетки сосудов опухоли гораздо более радиочувствительны, чем клетки сосудистой сети нормальных тканей, и 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. Массивное разрушение сосудов в опухолях после облучения высокими дозами снижает возможности реоксигенации гипоксических клеток.

При обычном фракционированном облучении, в среднем, через 2-3 недели от начала лечения наблюдается репопуляция (клеточное возобновление) опухоли [18], благоприятная для нормальных тканей (купирование осложнений ЛТ) и нежелательная для опухоли (радиорезистентность и риск рецидива). В случае РХ/СТЛТ ускоренная доставка тумороцидных доз предотвращает опухолевую экспансию и репопуляцию, что особенно характерно для быстро делящихся опухолей [13]. После облучения для пополнения или восстановления баланса опухолевые клетки на стадии G0 клеточного цикла ускоряются до стадии G2 / M (радиационно-индуцированная G2/M остановка), в этой фазе клетки очень чувствительны к облучению. Перераспределение клеточного цикла увеличивает эффективность мультифракционированного облучения. Уменьшение количества фракций повышает вероятность облучения клеток, находящихся в радиочувствительной фазе. После высокодозного облучения (особенно 20 Гр и более за фракцию) клеточный цикл полностью блокируется на всех фазах, следовательно, перераспределение опухолевых клеток невозможно, поскольку как чувствительные, так и нечувствительные опухолевые клетки погибают.

Еще на заре развития радиотерапии было замечено, что радиочувствительность различных клеток и тканей существенно отличается. В 1984 г. J. Deacon и соавт. опубликовали работу, в которой выделили 5 основных групп опухолей по их радиочувствительности: а) нейробластома, лимфома, миелома; б) медуллобластома, мелкоклеточный рак легких; в) рак молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки; г) рак поджелудочной железы, колоректальный и плоскоклеточный рак легких [4, 19]. Различия в радиочувствительности опухолевых клеток имеют существенное значение при небольших разовых дозах, свойственных режиму стандартного фракционирования. В то же время использование больших доз при РХ/СТЛТ показывает, что в экспоненциальной части кривой доза-ответ влияние индивидуальной

радиочувствительности стирается, в основном за счет предотвращения селекции стволовых клеток [13].

Таким образом, опухолевый ответ на ионизирующее излучение реализуется посредством трех механизмов: 1) прямое цитотоксическое повреждение опухолевых клеток, вызванное повреждением ДНК, которое происходит как при низких, так и при высоких дозах за фракцию; 2) непрягая гибель опухолевых клеток, которой предшествует повреждение сосудов и эндотелиальных клеток, преимущественно при высоких дозах за фракцию; 3) непрягая гибель опухолевых клеток, за счет подключения иммунных механизмов; 4) реализация немишенного механизма смешанного генеза. При высоких дозах облучения преобладает непрягая гибель опухолевых клеток, возникающая в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивают немедленную тяжелую сосудистую реакцию и последующее формирование иммунного ответа.

В широкой трактовке на современном этапе описание основных понятий и постулатов радиационной биологии можно свести к нескольким моделям.

1. Линейно-квадратичная модель (linear-quadratic model — LQ) выживания клеток и ее модифицированные варианты (проблемы изоэффекта; соотношение α/β ; биологически эффективные дозы; терапевтический индекс).

2. Сосудистая модель (опухолевый ангиогенез; сосудистая сеть опухоли и радиочувствительность; повреждение сосудов и сосудистый коллапс; усиление сосудистой реакции с использованием комбинированного лечения — модификация, в основном угнетение, ангиогенеза лекарственными препаратами, например, ингибиторами ангиогенеза).

3. Радиоиммунобиологическая модель (усиленная облучением презентация антигенов; индуцированные облучением DAMP сигналы, ассоциированные с клеточным повреждением; вирусная мимикрия; иммуносупрессивные эффекты лучевой терапии; снижение восприимчивости опухоли к иммунному ответу и радиорезистентность; иммуномодулирующее влияние облучения, определяемое дозой и фракционированием; иммунооблывное облучение при высоких дозах, иммуномодулирующее — при средневысоких и модулирующее микроокружение опухоли — при классическом фракционировании).

4. Модель немишенного эффекта (описывается на стыке трех основных моделей радиобиологии: линейно-квадратичной, сосудистой и иммунной).

Результаты и обсуждение

Немишенными радиобиологическими эффектами определяются явления, наблюдаемые в клетках, которые не подвергались непосредственному радиационному воздействию, проявляющиеся как «во времени» (отсроченная нестабильность генома), так и «в пространстве» («эффект свидетеля»). Вообще, немишенные эффекты не уникальны для радиобиологии. Они могут быть индуцированы радиационным воздействием, химическими соединениями, физическим воздействием (ультразвук, гипо- и гипертермия), биологическими и другими агентами, вызывающими стресс. Они могут быть вызваны всеми типами излучений: α , β , γ и рентгеновским, а описать и объяснить их можно только на стыке трех основных моделей радиобиологии: линейно-квадратично, сосудистой и иммунной [4, 20, 21].

К основным проявлениям немишенного эффекта облучения относятся (рис. 1):

1. Радиационно-индуцированная геномная нестабильность — биологические эффекты (мутации, хромосомные аберрации и изменения в экспрессии генов) возникают у дальних потомков облученных клеток. Основными характеристиками радиационно-индуцированной геномной нестабильности являются:

a) явление наблюдается у 10–30 % клеток популяции;

b) отмечается наличие нескольких генетических последствий, включающих устойчивое возрастание частоты репродуктивных нарушений и апоптоза у потомков облученных клеток;

c) возникновение генетических изменений происходит у отдаленных потомков облученных клеток (через 10–30 поколений);

d) наличие устойчивого окислительного стресса, в т. ч. повышенного уровня активных форм кислорода в нестабильных популяциях клеток;

e) индуцированные мутации отличаются по спектру молекулярных структурных изменений от мутаций, связанных с непосредственным облучением. Если при прямом облучении мутации являются результатом частичной или полной делеции генов, то в нестабильных клетках они преимущественно точечные, что согласуется с предположением о наличии в них окислительного стресса;

f) зависимость доза-эффект для индукции нестабильности проявляется насыщением при достаточно низких дозах (0.1–0.2 Гр), с повышением дозы облучения наблюдается небольшое увеличение доли нестабильных клеток [4, 20, 21].

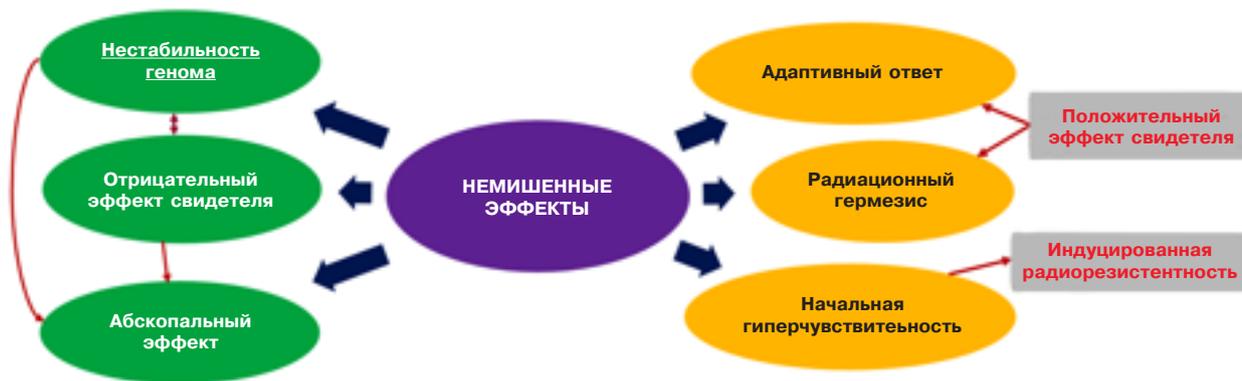


Рис. 1. Схематическое изображение немишенного эффекта радиации

2. **Абскопальный эффект** и его частное проявление — «**эффект свидетеля**» («**эффект соседа**») — биологические эффекты в смешанной популяции облученных и необлученных клеток возникают в клетках, которые не подвергались непосредственному радиационному воздействию.

3. **Радиационный гермесис** — благоприятное воздействие малых доз облучения (термин предложен в 1980 г. Т.Д. Лакки). Вообще, гермесис (иногда гермесис) (от греч. *hormēsis* быстрое движение, стремление) — стимулирующее действие умеренных доз стрессоров; стимуляция какой-либо системы организма внешними воздействиями, имеющими силу, недостаточную для проявления вредных эффектов. Термин введен С. Зонтманом и Д. Эрлихом в 1943 г. Механизм радиационного гермесиса на уровне клетки теплокровных животных состоит в иницировании синтеза белка, активации генов репарации ДНК в ответ на стресс — воздействие малой дозы облучения (близкой к величине естественного радиоактивного фона). Эта реакция, в конечном итоге, вызывает активацию мембранных рецепторов, пролиферацию клеток и стимуляцию иммунной системы [4, 20, 21].

4. **Адаптивный ответ.**

5. **Начальная гиперчувствительность.**

6. **Индукцированная радиорезистентность.**

Радиационно-индуцированный адаптивный ответ заключается в уменьшении радиочувствительности клеток и организмов в целом после воздействия вначале малой дозой радиации, а затем — повреждающей дозой. Сложную совокупность механизмов адаптивного ответа можно объяснить генерацией «сигнала опасности», переводящего клетку в новое физиологическое состояние с мобилизацией защитных механизмов поддержания гомеостаза [22].

В докладе НКДАР-2006 (Научный комитет Организации Объединенных Наций по действию атомной радиации, [23]) определены конечные события немишенного эффекта радиации: по-

вреждения ДНК, нестабильность генома, частота aberrаций хромосом, частота сестринских хроматидных обменов и микроядер, транспозиция хромосомных локусов, клоногенная выживаемость, генные мутации, изменение генной экспрессии, уровень белков апоптоза и шаперонов, степень апоптоза, остановка клеточного цикла, активность некоторых ферментов (например, нуклеаз), уровень кальция, концентрация активных форм кислорода и азота, потенциал митохондриальных мембран, частота онкогенной трансформации, стимуляция митогенного сигнала, адаптивный ответ, активация пролиферации и другие показатели повреждения / стимуляции.

Нет четкого терминологического согласия в отношении эффектов, возникающих в клетках, не подвергнутых воздействию ионизирующей радиации, в присутствии облученных клеток, т. е. абскопального эффекта и «эффекта свидетеля». Некоторые авторы считают, что «эффект свидетеля» — это проявление феномена *in vitro*, а абскопальный эффект — проявление того же феномена, в т. ч. и *in vivo*, на уровне организма.

Абскопальный эффект (abscopal effect, от лат. «ab» — «от», и греч. «skopos» — «мишень») — это немишенного эффекта радиации, заключающийся в передаче радиационных сигналов от облученных клеток необлученным. Прежде всего речь идет о передаче сигналов апоптоза гибнущими клетками опухоли. Предполагается, что основным механизмом его возникновения является интенсивная стимуляция иммунной системы при массивной экспрессии опухолевых антигенов, в т. ч. комплекса гистосовместимости, вызванной повышением мембранной проницаемости.

Немишенного эффекты радиации стали замечать на заре возникновения радиобиологии и радиотерапии, на самых первых этапах изучения взаимодействия облучения и живых тканей. Еще в 1950-е гг. было показано, что плазма крови облученных людей и животных способна повреждать необлученные клетки, тогда же был предложен термин «кластогенные факторы плаз-

мы» [24]. Наличие кластогенных разрушающих факторов продемонстрировано у пострадавших в Хиросиме и Нагасаки, Чернобыльской катастрофе и у пациентов после радиотерапии. Абскопальный эффект изначально был описан при радиотерапии опухолей как крайне редкий феномен исчезновения отдалённых метастазов при локальном применении радиотерапии (системный эффект локальной радиотерапии). Термин введен R.J. Mole в 60-х гг. XX века для описания эффекта уменьшения опухоли, не подвергшейся облучению, после облучения другой опухоли (у 52-летнего мужчины со злокачественной лимфомой). В 2004 г. Sandra Demaria и Sylvia Formenti сформулировали гипотезу иммуно-индуцированной его природы [25].

Эффект свидетеля (радиоиндуцированный эффект; коммунальный эффект) — является частным случаем абскопального эффекта, но часто используется как его синоним. Именно необлученные клетки и предполагаются восприимчивыми «свидетелями» лучевых событий.

Особенностью немишенных эффектов предполагается то, что воздействие на необлученные клетки провоцирует геномную нестабильность, хромосомные aberrации и апоптоз. Одной из его причин может быть повреждение ДНК здоровых клеток за счет переноса канцерогенов, выделяемых облученными клетками. Радиационное повреждение ДНК, митохондрий и других клеточных структур приводит к выделению окисленной ДНК, микроРНК, образованию реактивных форм кислорода (ROS — reactive oxygen species) за счет радиолиза воды. В ответ на это лимфоциты и макрофаги выделяют различные про- и противовоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, IL-33, TNF α , TGF β и другие белково-пептидные сигнальные молекулы. Цитокины переносятся к непораженным клеткам, где через активацию MAPKs и NF- κ B сигнальных путей и вызывают увеличение экспрессии циклоксигеназы-2 (COX-2), индуцированной NO-синтазы и НАДФН-оксидазы, которые провоцируют образование ROS и реактивных форм азота (NO), вызывая вторичное воздействие ионизирующего излучения. Особое значение в процессе переноса канцерогенов играют экзосомы, выступающие резервуарами для микроРНК, мРНК, белков и фрагментов ДНК. Ключевую роль в канцерогенезе в клетках-свидетелях играет фермент COX-2, который участвует в синтезе простагландинов, в т. ч. и PGE2. Помимо регуляции ряда физиологических процессов, PGE2 провоцирует развитие опухолей за счет стимулирования клеточной пролиферации с одновременным снижением апоптоза, а также индукции иммуносупрессии. Важным моментом для возникновения немишенных абскопальных

эффектов является статус белка p53, поскольку от него зависит, какой профиль цитокинов будут секретировать облученные клетки [4, 20, 21].

Абскопальный эффект является одной из причин сдвига парадигмы современной радиобиологии.

Он может быть обусловлен по крайней мере двумя механизмами: 1) межклеточными контактами («gap junction»), включающими Trp53-опосредуемый путь проведения сигнала повреждения; 2) секрецией медиаторов — активных форм кислорода, цитокиноподобных факторов, белков, ROS, NO, экзосом, фрагментов ДНК и прочих. Не исключено, что в механизмах передачи RIBE задействованы и физические факторы.

Межклеточные контакты (щелевые/зазорные контакты — gap junctions) обеспечивают прямой перенос ионов и небольших молекул (массой до 1,2 кДа) между соседними клетками. Обменными молекулами могут быть сахара, нуклеотиды, вторичные посредники (цАМФ или цГМФ), небольшие пептиды и РНК. Каналы щелевых контактов имеют цилиндрическую форму и состоят из двух половин — коннексонов или полуканалов. Каждый коннексон состоит из шести белковых субъединиц — коннексинов. Проницаемость щелевых контактов регулируется путём открытия и закрытия ворот канала (гейтинг). Гейтинг, в свою очередь, контролируется изменением клеточного pH, концентрацией ионов кальция или непосредственным фосфорилированием коннексинов. В геноме человека закодировано не менее 20 различных коннексинов. Через щелевые контакты главным образом обеспечивается перенос ROS, NO, продуктов перекисного окисления липидов, различных вторичных посредников (Ca $^{2+}$, циклический АМФ) [4, 20, 21]. Экспериментально феномен убедительно доказывается как *in vitro*, так и *in vivo*.

Экспериментальные модели *in vitro*:

1. Микроручком ионизирующего излучения проводится непосредственная экспозиция только части клеточной культуры, а эффекты (повреждение и стимуляция) регистрируются для большего числа клеток. Данный подход реализован и для радиации с высокой плотностью ионизации (α -частицы), и для сфокусированных микроручков ультрамягкого рентгеновского излучения. Для обычного редкоионизирующего излучения использование техники микроручков невозможно (уже при дозе γ -излучения в 5 мГр поражается 85 % клеточных мишеней, в то время как для α -частиц — только 0,4 %).

2. Необлученные клетки помещаются в среду, полученную после инкубации в ней облученных клеток. Именно этот подход обычно используют для редкоионизирующего излучения.

Экспериментальные модели *in vivo*:

1. Введение мышам смеси, облученных и необлученных клеток, например, костного мозга, меченных цитогенетическим маркером.

2. Инкубация необлученных клеток в среде от облученных в процессе радиотерапии тканей (*ex vivo*).

Невысокая частота абскопальных эффектов отчасти связана с тем, что даже праймированные CD8+ Т-клетки не способны преодолеть супрессивное воздействие опухолевого микроокружения. Выделяемые опухолью иммуносупрессирующие цитокины, такие как TGF β и поверхностные рецепторы, экспрессируемые на Т-лимфоцитах (CTLA4; PD-1), могут приводить к снижению Т-клеточной функции. M2-макрофаги, клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs) и незрелые дендритные клетки приводят к супрессии Т-клеточного иммунного ответа. Элиминация опухоли также может замедляться Т-регуляторными лимфоцитами (CD4+ Т-клетками с регуляторной функцией).

Предполагается наличие двух различных фенотипов опухолей: «горячих» и «холодных» по характерным признакам микроокружения опухоли (наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL), соотношению цитотоксических CD8 + Т-клеток и T-regs супрессорных Т-клеток). Иммунотерапия обычно оказывается более эффективной при «горячих» опухолях (так называемый Т-клеточный «воспалительный фенотип»). Однако на практике чаще встречаются «холодные» опухоли, что является одной из причин низкой эффективности ингибиторов контрольных точек. Именно радиационно-индуцированный иммунный ответ в ряде случаев может превратить «холодную» опухоль в «горячую».

Эффект свидетеля бывает не только повреждающим, но и стимулирующим с формированием сигналов к адаптивному ответу и гормезису. В целом радиационно-индуцированные немишенные эффекты могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние. Положительный (активирующий и адаптирующий) абскопальный эффект отчетливо определяется в нормальных клетках *in vivo*, но не фиксируется (ни положительный, ни отрицательный) *in vitro* при малых дозах редкоизирующего излучения (до 0,1–0,2 Гр).

Соответственно и на результаты лучевой терапии может оказываться как радиопротекторное воздействие (обратный абскопальный эффект), так и радиосенсибилизирующее. Сложно предсказать какой эффект будет преобладать в каждом конкретном случае, однако чаще регистрируются отрицательные эффекты. Исследования стволовых клеток показывают, что мезенхимальные стволовые клетки костного мозга и эмбриональные стволовые клетки не имеют характерных

абскопальных повреждений. Перспективы учета радиационно-индуцированных немишенных эффектов при определении вероятности проявления стохастических эффектов и расчете канцерогенных рисков до конца не изучены [4, 20, 21].

На основе изучения механизмов иммунорадиобиологических и немишенных радиационных эффектов в последнее время активно используются различные комбинации облучения с иммунотерапией (ИТ) и химиотерапией (ХТ) [4]. Синергические эффекты двойной или тройной комбинации являются предметом многочисленных исследований. Доказано, что совместное использование ионизирующего излучения, системной терапии и иммунотерапии может генерировать противоопухолевый иммунитет за счет воздействия на все звенья противоопухолевого ответа: 1) повреждение ДНК; 2) сосудистые факторы; 3) индукцию иммуногенной гибели клеток; 4) модуляцию микроокружения опухоли; 5) включение немишенных механизмов.

Основными направлениями исследований эффективности сочетания ЛТ/ ХЛТ / ИТ являются:

- одновременная ИТ и химиолучевая терапия (ХЛТ);
- замена химиотерапии иммунотерапией;
- консолидирующая / поддерживающая иммунотерапия.

Нерешенными вопросами комбинации лучевой терапии и иммунотерапии остаются следующие:

1. Определение оптимальной последовательности и сроков проведения комбинации ЛТ / ХЛТ и иммунотерапии.
2. Оптимизация объемов и режимов проведения ЛТ / ХЛТ / ИТ — величину полей, дозы, фракционирование.
3. Уточнение возможностей конкурентной (синхронной) и последовательной (консолидирующей) тактики ЛТ / ХЛТ / ИТ.
4. Изучение взаимосвязи морфологических (в т. ч. иммуногистохимических и молекулярно-генетических) характеристик опухолей с эффективностью ЛТ / ХЛТ / ИТ.
5. Определение оптимальных объемов, количества и локализации облучаемых очагов при ЛТ / ХЛТ/ ИТ метастатических форм опухолей.
6. Установление взаимосвязи между эффективностью ЛТ / ХЛТ / ИТ и уровнем экспрессии различных рецепторов и их лигандов (например, PD-1, PD-L1, B7-1, B7-2, CD28 и т. п.), а также возможности изменения их экспрессии в процессе лечения.
7. Исследование влияния конкурентного и консолидирующего режимов лечения на усиление токсичности.
8. Изучение потенциала ЛТ / ХЛТ / ИТ в отношении процессов иммуномодуляции, в частности, эффекта иммуносупрессии.

Заключение

Таким образом, опухолевый ответ на ионизирующее излучение реализуется посредством нескольких механизмов: 1) прямое цитотоксическое повреждение опухолевых клеток, вызванное повреждением ДНК, которое происходит как при низких, так и при высоких дозах на фракцию; 2) непрягая гибель опухолевых клеток, которой предшествует повреждение сосудов и эндотелиальных клеток, преимущественно при высоких дозах за фракцию; 3) непрягая гибель опухолевых клеток за счет подключения иммунных механизмов; 4) реализация немишеных механизмов смешанного генеза. При высоких дозах облучения преобладает непрягая гибель опухолевых клеток, возникающая в результате ишемии после летального повреждения эндотелиальных клеток и разрушения микрососудов, что обеспечивает немедленную тяжелую сосудистую реакцию и последующее подключение иммунного ответа.

Каждая из этих моделей описывает свое звено совокупного ответа опухоли и нормальных тканей на проводимое облучение. Очевидно, что назрела необходимость создания единой комплексной модели, объединяющей все предыдущие и максимально адекватно отражающей все механизмы реализации эффекта лучевой терапии, особенно высокодозного облучения.

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.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Joiner MC, van der Kogel AJ, eds. Basic clinical radiobiology. Taylor & Francis Group. 2018;(5):360. doi:10.1201/9780429490606.
- Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами. Учебное пособие. НИЯУ МИФИ. 2011:500 [Klimanov VA. Radiobiological and dosimetric planning of radiation and radionuclide therapy. Radiobiological bases of radiation therapy. Radiobiological and dosimetric planning of remote radiation therapy with beams of inhibitory and gamma radiation and electrons. Klimanov VA. Tutorial. NRNU MEPhI. 2011:500 (In Russ.)].
- Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5Rs of radiobiology. Int J Radiat Biol. 1989;56(6):1045-8. doi:10.1080/09553008914552491.
- Qiu B, Aili A, Xue L, et al. Advances in radiobiology of stereotactic ablative radiotherapy. Front Oncol. 2020;10:1165. doi:10.3389/fonc.2020.01165.
- Chadwick KH, Leenhouts HP. The molecular theory of radiation biology. Berlin. Heidelberg: Springer-Verlag. 1981:394.
- Ballarini F. From DNA Radiation Damage to Cell Death: Theoretical Approaches. J Nucleic Acids. 2010;2010:1-8. doi:10.4061/2010/350608.
- Борщеговская П.Ю. Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом. П.Ю. Борщеговская, В.В. Розанов, Ф.Р. Студеникин. Учебное пособие — М.: ООП физического факультета МГУ. 2019:78 [Borshchegovskaya PYu. Interaction of ionising radiation with matter. Borshchegovskaya PYu, Rozanov VV, Studenikin FR. Tutorial. M.: OOP of the Physics Department of MSU. Rozanov, F.R. Studenikin. Tutorial. M.: Basic Academic Program of the Faculty of Physics, Moscow State University. 2019:78 (In Russ.)]
- Tanksley J, Salama JK, Kirkpatrick JP. Rationale for fractionated SRS and single SRS session approaches. In: Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheehan JP, eds. Springer Nature Switzerland AG; 2019:31-40.
- Zeman EM. The history and radiobiology of hypofractionation. In: Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy: A Practical Guide. Kaidar-Person O, Chen RC, eds. Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland. 2018:1-31.
- Brown JM, Diehn M, Loo BW Jr. Stereotactic ablative radiotherapy should be combined with a hypoxic cell radiosensitizer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;78(2):323-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.04.070.
- Wang JZ, Huang Z, Lo SS, et al. A generalized linear-quadratic model for radiosurgery, stereotactic body radiation therapy, and high-dose rate brachytherapy. Sci Transl Med. 2010;2(39):39ra48. doi:10.1126/scitranslmed.3000864.
- Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. Линеинно-квадратичная модель в описании механизмов высокодозной лучевой терапии. Вопросы онкологии. 2022;68(6):717-724 [Arseniev A, Kanaev S, Arseniev E, et al. Linear-quadratic model in the description of the mechanisms of high-dose radiation therapy. Voprosy Onkologii. 2022;68(6):717-24 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2022-68-6-717-724.
- Vaughan A, Rao SSD. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. In: Sethi RA, Barani IJ, Larson DA, Roach M, eds. Handbook of evidence-based stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy. Springer, Switzerland. 2016:11-19. doi:10.1007/978-3-319-21897-7.
- Bergonié J, Tribondeau L. Interpretation of some results from radiotherapy and an attempt to determine a rational treatment technique. 1906. Yale J Biol Med. 2003;76(4-6):181-2.
- Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic radiation oncology. Springer, Berlin, Heidelberg. 2020:575. doi:10.1007/978-3-642-11666-7.
- Yamada Y, Bilsky MH, Lovelock DM, et al. High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(2):484-90. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.11.046.

17. 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.
18. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer*. 1985;55(9 Suppl):2086-95. doi:10.1002/1097-0142(19850501)55:9.
19. Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother Oncol*. 1984;2(4):317-23. doi:10.1016/s0167-8140(84)80074-2.
20. Смирнова М.В. Механизмы, роли и перспективы учета эффекта свидетеля в радиобиологии и медицине. *Естественные и технические науки*. 2019;(6):159-164 [Smirnova MV. Mechanisms, roles and potential in taking into account the bystander effect in radiobiology and medicine *Natural and technical sciences*. 2019;(6):159-64 (In Russ.)].
21. Литтл Д.Б. Немишенные эффекты ионизирующих излучений: выводы применительно к низкодозовым воздействиям. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2007;47(3):262-272 [Little DB. Radiation-induced non-targeted effects: conclusions in relation to low-dose effects. *Radiation Biology. Radioecology*. 2007;47(3):262-72 (In Russ.)].
22. Пелевина И.И., Петушкова В.В., Бирюков В.А. и др. Роль «немишенных эффектов» в реакции клеток человека на радиационное воздействие. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019;59(3):261-73 [Pelevina II. The role of "non-targeted effect" in the reaction of human cells to radiation exposure. In: Petushkova VV, Biryukov VA, et al. *Radiation Biology. Radioecology*. 2019;59(3):261-73 (In Russ.)].
23. United Nations. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. United Nations; New York. 2009:1-79.
24. Parsons WB Jr, Watkins CH, Pease GL, et al. Changes in sternal marrow following roentgen-ray therapy to the spleen in chronic granulocytic leukemia. *Cancer*. 1954;7(1):179-89. doi:10.1002/1097-0142(195401)7:1<179::aid-cncr2820070120>3.0.co;2-a.
25. Demaria S, Ng B, Devitt ML, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):862-70. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.

Поступила в редакцию 10.03.2023
 Прошла рецензирование 14.04.2023
 Принята в печать 20.04.2023

Сведения об авторах

**Арсеньев Андрей Иванович*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>; SPIN-код: 9215-6839. andrey.arseniev@mail.ru.

Новиков Сергей Николаевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN-код: 7346-0687.
Канаев Сергей Васильевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>; SPIN-код: 1602-5672.
Арсеньев Евгений Андреевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2775-426X>, SPIN-код: 5414-4502.
Тарков Сергей Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>, SPIN-код: 9125-4953.
Барчук Антон Алексеевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>, SPIN-код: 3599-5665.
Мельник Юлия Сергеевна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>.
Нефедов Андрей Олегович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>, SPIN-код: 2365-9458.
Новиков Роман Владимирович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.
Зозуля Антон Юрьевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>, SPIN-код: 3344-5337.
Аристидов Николай Юрьевич, SPIN-код: 5739-6973.
Антипов Филипп Евгеньевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.
Мережко Юрий Олегович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.
Ильин Николай Дмитриевич, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>, SPIN-код: 6530-9161.
Брянцева Жанна Викторовна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.
Акулова Ирина Александровна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>, SPIN-код: 3577-0663.

**Arseniev Andrey Ivanovich*, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3100-6451>; SPIN-code: 9215-6839; andrey.arseniev@mail.ru.

Novikov Sergey Nikolayevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>; SPIN-code: 7346-0687.
Kanaev Sergey Vasilyevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>; SPIN-code: 1602-5672.
Arseniev Evgeny Andreevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2775-426X>; SPIN-code: 5414-4502.
Tarkov Sergey Aleksandrovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-3733>; SPIN-code: 9125-4953.
Barchuk Anton, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4629-3326>; SPIN-code: 3599-5665.
Melnik Yulia Sergeevna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>.
Nefedov Andrey Olegovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6228-182X>; SPIN-code: 2365-9458.
Novikov Roman Vladimirovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.
Zozulya Anton Yuryevich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>; SPIN-code: 3344-5337.
Aristidov Nikolay Yurievich, SPIN-code: 5739-6973.
Antipov Filipp, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.
Merezhko Yuriy Olegovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.
Ilyin Nikolay Dmitrievich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>; SPIN-code: 6530-9161.
Bryantseva Zhanna Viktorovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9189-6417>.
Akulova Irina Aleksandrovna, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0018-7197>; SPIN-code: 3577-0663.