

УДК 616.006-073.1;082:084

Е. А. Дьоміна✉

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
Національної академії наук України, вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна*

ПАТОГЕНЕЗ ПРОМЕНЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ В НОРМАЛЬНИХ ТКАНИНАХ З ОТОЧЕННЯ ОПРОМІНЕНОЇ ПУХЛИНИ (огляд)

Присвячується світлій пам'яті
визначного українського вченого-радіобіолога
Миколи Олександровича Дружини

Впровадження нових радіаційних технологій в сучасну променеву терапію онкологічних хворих все одно в ряді випадків поєднується з ризиком розвитку ранніх і пізніх ускладнень з боку здорових тканин, що оточують пухлину. Розглянуто та коротко охарактеризовано причини їх виникнення, патогенез та радіобіологічні характеристики. Швидкість прояву ускладнень залежить від радіочутливості тканин і визначається величиною поглиненої дози іонізуючого випромінювання. На відміну від ранніх ускладнень розвиток пізніх променевих ефектів відрізняється незворотнім та прогресуючим характером. Розглянуто особливості прояву ранніх променевих ускладнень на прикладі хворих онкогінекологічного профілю, захворюваність яких стрімко зростає в останні роки. Інтерес дослідників до даної патології обумовлений небезпекою розвитку ускладнень з боку критичних органів малого тазу. Акцентовано увагу на визначенні індивідуальної радіочутливості організму хворих із залученням хромосомного G2-тесту для прогнозування розвитку постпроменевих ускладнень. Обґрунтована необхідність розробки нетоксичних радіопротекторів, які б проявляли афінитет тільки до здорових тканин, що не потребує додаткової супроводжуючої терапії та безумовно покращить якість життя хворих.

Ключові слова: променева терапія; іонізуюче випромінювання; онкологічні хворі; постпроменеві ускладнення; патогенез; радіобіологічні характеристики; здорові тканини; радіозахист.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2024. Вип. 29. С. 34–43. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-34-43

✉ Дьоміна Емілія Анатоліївна, e-mail: edjomina@ukr.net

E. A. Domina✉

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, 45 Vasylykivska Str., Kyiv, 03022, Ukraine

PATHOGENESIS OF RADIATION COMPLICATIONS IN NORMAL TISSUES SURROUNDING AN IRRADIATED TUMOUR (review)

Dedicated to the memory
of the outstanding Ukrainian radiobiologist
Mykola Oleksandrovych Druzhyna

The introduction of new radiation technologies in modern radiotherapy of cancer patients is still in some cases associated with the risk of developing early and distant complications in healthy tissues surrounding the tumour. The causes of their occurrence, pathogenesis and radiobiological characteristics are reviewed and briefly described. The rate of the manifestation of complications depends on the radiosensitivity of tissues and is determined by the amount of absorbed dose of ionizing radiation. In contrast to early complications, the development of distant radiation effects is irreversible and progressive. The features of early radiation complications are considered on the example of patients with gynaecological oncology, the incidence of which has been rapidly increasing in recent years. The interest of researchers in this pathology is due to the danger of developing complications from critical pelvic organs. Attention is focused on determining the individual radiosensitivity of the patients' body using the chromosomal G2 test to predict the development of post-radiation complications. The paper advocates for the necessity of developing nontoxic radioprotectors that would show affinity only to healthy tissues, would not require additional concomitant therapy and would definitely improve the quality of life of patients.

Key words: radiation therapy; ionizing radiation; cancer patients; post-radiation complications; pathogenesis; radiobiological characteristics; healthy tissues; radioprotection.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2024;29:34-43. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-34-43

ВСТУП

Незважаючи на використання оптимальної конфо­рмації поля терапевтичного опромінення і суворі па­раметри доставки дози іонізуючого випромінювання (ІВ), опромінюваний об'єм, що включає пухлину, зачіпає здорові (немалігнізовані) тканини з її оточен­ня, особливо за вищих доз ІВ [1, 2]. Можливі причи­ни цієї ситуації такі: по-перше, злякисні новоутво­рення (ЗНУ) утворюють у здорових тканинах мікрос­копічні інфільтрати, які необхідно включати в межі опромінюваного об'єму; по-друге, здорові тканини з оточення ЗНУ можуть отримувати таку саму дозу ІВ як і пухлина; по-третє, здорові структури, розташо­вані на вході і виході пучка ІВ, також зазнають радіаційних змін, які позначаються на їхньому функціональному статусі, в тому числі радіочутли­вості. Надалі, в деяких випадках призначається оп­ромінення у високих разових та сумарних дозах (ді­лянка «подвійного занепокоєння», «double anxiety»), що перевищують толерантність цих тканин до дії ІВ. При цьому не завжди враховуються особливості роз­поділу поглиненої дози в тканинах з оточення пухли­ни [3, 4]. Наприклад, рак передміхурової залози

INTRODUCTION

Despite the use of the optimal conformation of the therapeutic radiation field and strict parameters of ionizing radiation (IR) dose delivery, the irradiated volume, including the tumour, affects healthy (non-malignant) tissues from its surroundings, especially at higher IR doses [1, 2]. Possible reasons for this situation are as follows. Firstly, malignant neoplasms (MN) form microscopic infiltrates in healthy tissues, which should be included in the irradiated volume. Secondly, healthy tissues sur­rounded by MN may receive the same IR dose as the tumour. Thirdly, healthy structures located at the entrance and exit of the IR beam also undergo radiation changes that affect their functional status, including radiosensitivity. Subsequently, in some cases, high single and total doses are prescribed (the area of «double anxiety»), which exceed the tolerance of these tissues to the effects of IR. This does not always take into account the peculiarities of the distribution of the absorbed dose in the tis­sues surrounding the tumour [3, 4]. For example, prostate cancer (PC) is a radioresistant tumour,

✉ Emilia A. Domina, e-mail: edjomina@ukr.net

(РПЗ) належить до радіорезистентних пухлин, а тому для лікувального ефекту необхідно підведення великої сумарної осередкової дози (СОД). З появою високотехнологічної дистанційної променевої терапії (ПТ) з'явилась можливість підведення більшої СОД при зменшенні дозового навантаження на здорові оточуючі тканини. Проте, через великий об'єм опромінення, виникає широкий спектр біохімічних і генетичних змін у здорових клітинах [5]. Первинні хворі на РПЗ з високою активністю вільнорадикальних процесів та підвищеним рівнем аберацій хромосом в лімфоцитах крові потребують реабілітаційних заходів для запобігання виникненню ускладнень ПТ. І, нарешті, «вимивання» в пул крові токсичних активних продуктів радіаційного розпаду онкотрасформованих клітин є негативним побічним ефектом, що зумовлює структурно-метаболічні порушення в організмі пацієнтів [6]. Їх рівень залежить від індивідуальної радіочутливості (ІРЧ) організму, яка в гетерогенній популяції населення України варіює в широких межах. Результати широкомасштабних радіаційно-епідеміологічних і молекулярно-генетичних досліджень показали, що ІВ є одним із найбільш загрозливих етіологічних факторів раку. Вони здатні реалізовувати свій неопластичний потенціал на всіх етапах канцерогенезу. Розроблений нами паспорт ІРЧ дає можливість на основі цитогенетичних показників крові (хромосомні G_0 - і G_2 -тести) виділити групу хворих, високочутливих до опромінення, і своєчасно провести серед них лікувально-профілактичні заходи з метою зниження частоти ускладнень ПТ [7].

Таким чином, ефективна ПТ, що впливає на пухлину, неминуче поєднується з ризиком розвитку ранніх і пізніх променевих ускладнень. Ці наслідки ПТ розрізняються за специфічними радіобіологічними характеристиками.

Зауважимо, що внаслідок вищезазначених причин після проведеної ПТ опромінені клітини з оточення пухлини вже суттєво відрізняються від вихідної нормальної тканини [3, 8]. Молекулярні, хромосомні, біохімічні та інші аномалії в здорових клітинах первинних онкологічних хворих змінюють функціональний стан цих клітин, зокрема радіочутливість, що надає підстави вважати їх лише умовно нормальними. Ризик віддалених променевих реакцій з їхнього боку може бути достатньо високим, враховуючи стохастичний, у тому числі канцерогенний характер їх формування. Додаткові радіаційно-індуковані пошкодження у цих клітинах внаслідок терапевтичного опромінення можуть сприяти високому ризику виникнення променевих ускладнень з боку здорових органів і тка-

and therefore a large total focal dose (TFD) is required to achieve a therapeutic effect. With the advent of high-tech remote radiotherapy (RT), it became possible to deliver a higher TFD while reducing the dose load on healthy surrounding tissues. However, due to the large volume of radiation, a whole range of changes in the biochemical and genetic parameters of healthy cells occurs [5]. Primary PC patients with high activity of free radical processes and increased levels of chromosome aberrations in blood lymphocytes need rehabilitation measures to prevent the occurrence of RT complications. Finally, the «flushing out» of toxic active radiation decay products of cancer cells into the blood pool is a negative side effect that causes structural and metabolic disorders in patients [6]. Their level depends on the individual radiosensitivity (IRS) of the organism, which varies widely in the heterogeneous population of Ukraine. The results of large-scale radiation epidemiological and molecular genetic studies have shown that IR are one of the most threatening etiological factors of cancer. They are capable of realizing their neoplastic potential at all stages of carcinogenesis. We have developed IRS passport, which makes it possible to identify a group of patients highly sensitive to radiation based on blood cytogenetic parameters (chromosomal G_0 and G_2 tests) and to take timely treatment and preventive measures among them to reduce the incidence of radiotherapy complications [7].

Thus, effective RT that affects the tumour is inevitably associated with the risk of developing early and distant radiation complications. These effects of RT differ in specific radiobiological characteristics.

It should be noted that due to the above-mentioned reasons, after RT, irradiated cells from the tumour surroundings are already significantly different from the original normal tissue [3, 8]. Molecular, chromosomal, biochemical and other abnormalities in healthy cells of primary cancer patients change the functional state of these cells, in particular, their radiosensitivity, and therefore give grounds to consider them only conditionally normal. The risk of long-term radiation reactions on their part can be quite high, given the stochastic, including carcinogenic, nature of their formation. Additional radiation-induced damage in these cells as a result of therapeutic irradiation can contribute to a high risk of radiation complications

нин з оточення пухлини, у тому числі високорадіочутливих клітин циркулюючого пулу крові.

Прояв реакцій здорових тканин на опромінення в терапевтичних дозах варіює від розвитку почуття дискомфорту до тяжкого стану, що загрожує життю пацієнта. Швидкість розвитку цих проявів для різних тканин різна і часто визначається величиною поглиненої дози ІВ. Наприклад, ураження кровотворної тканини та епітелію проявляються через тижні після опромінення, а ураження сполучної тканини – ще пізніше.

Стандартна класифікація променевих ефектів у нормальних тканинах онкологічних хворих включає: ускладнення I ступеня – оборотні, минають без переривання курсу опромінення; ускладнення II ступеня – амбулаторне лікування без зниження дози ІВ і переривання курсу опромінення; ускладнення III ступеня – тяжкі, з вираженою симптоматикою. Госпіталізація, інтенсивна підтримуюча терапія і переривання курсу ПТ; ускладнення IV ступеня загрожують життю пацієнтів. Термінова госпіталізація, інтенсивна терапія, скасування ПТ [9].

Розвиток та впровадження нових радіаційних технологій в онкологічну практику зумовили актуальність вивчення ранніх та пізніх променевих ускладнень, що стримують підвищення ефективності ПТ і тому потребують удосконалення їх профілактики.

Ранні променеві ускладнення проявляються в ході ПТ або упродовж 90 днів після її завершення [4]. Ранні наслідки опромінення виникають у тканинах з високою проліферативною активністю, тобто з високою швидкістю оновлення (кістковий мозок, епідерміс, слизова оболонка кишківника). Порушення мітозів на тлі клітинного спустошення супроводжується запальним процесом і прогресуючою втратою клітин. Раніше основним фактором, що обмежує ефективність ПТ, були реакції з боку епідермісу, до того ж пік дози відзначався в ділянці входження пучка ІВ. Нині, незважаючи на досягнутий прогрес ПТ завдяки конформації терапевтичного поля опромінення, ранні побічні ефекти можуть істотно позначатися на якості життя хворих. Причому додаткова хіміотерапія посилює тяжкість ранніх побічних наслідків ПТ. Одна з причин призначення хіміотерапевтичного компонента поєданого лікування онкологічних хворих полягає в тому, що функціональна недостатність судинної системи ЗНУ не дає змоги кисню дифундувати на глибину всього об'єму пухлини. Введення хіміотерапевтичних препаратів спричиняє стиснення пухлини. Це сприяє ефективній дифузії кисню і

from healthy organs and tissues surrounding the tumour, including highly radiosensitive cells in the circulating blood pool.

The manifestation of reactions of healthy tissues to radiation in therapeutic doses ranges from the development of a feeling of discomfort to a serious condition that threatens the patient's life. The speed of development of these manifestations varies for different tissues and is often determined by the absorbed dose of IR. For example, damage to haematopoietic tissue and epithelium occurs weeks after exposure, and damage to connective tissue occurs even later.

The standard classification of radiation effects in normal tissues of cancer patients includes [9]: grade I complications – are reversible and resolve without interruption of the radiation course; grade II complications – outpatient treatment without reduction of IR dose and interruption of the radiation course; grade III complications – severe symptoms. Hospitalisation, intensive supportive therapy and interruption of RT course; grade IV complications – are life-threatening. Urgent hospitalisation, intensive care, cancellation of RT.

The development and introduction of new radiation technologies in oncological practice have made it important to study early and distant radiological complications that hinder the effectiveness of RT and therefore require an improved prevention.

Early radiation complications occur during radiotherapy or within 90 days after its completion [4]. Early effects of radiation occur in tissues with high proliferative activity, i.e. with a high rate of renewal (bone marrow, epidermis, intestinal mucosa). Mitotic dysfunction as a result of cellular depletion is accompanied by an inflammatory process and progressive cell loss. Previously, the main factor limiting the effectiveness of RT was epidermal reactions, with a dose peak at the site of the IR beam entry. Today, despite the progress made in RT due to the conformation of the therapeutic radiation field, early side effects can significantly affect the quality of life of patients. Moreover, additional chemotherapy increases the severity of early side effects of RT. One of the reasons for prescribing the chemotherapeutic component of the combined treatment of cancer patients is that the functional insufficiency of the vascular system of MN does not allow oxygen to diffuse to the depth of the entire tumour volume. The administration of chemotherapy drugs causes the tumour to shrink. This contributes to the effective diffusion of oxygen and an increase in the degree

збільшенню ступеня оксигенації ЗНУ, а отже, підвищенню його радіочутливості. Так само як ІВ, деякі хіміотерапевтичні препарати (наприклад, цисплатин), викликають пошкодження ДНК, що може відбуватися шляхом перетворення радіаційно-індукованих поодиноких розривів ДНК у двониткові. Для того, щоб ця стратегія була ефективною, необхідно використовувати препарати, що мають тропність до пухлини. Також слід враховувати, що хіміотерапевтичні агенти діють на проліферуючі клітини та спричиняють дисбаланс між фізіологічною втратою зрілих клітин та їхнім відновленням зі стовбурових клітин або попередників. Це призводить до ранньої токсичності хіміопроменевої терапії. Рання реакція на опромінення може також посилюватися при палінні, вживанні алкоголю та їжі з великим вмістом прянощів.

Коротко розглянемо особливості прояву ранніх променевих ускладнень на прикладі хворих онкогінекологічного профілю, захворюваність яких стрімко зростає в останні роки [10]. Інтерес дослідників до даної патології обумовлений небезпекою розвитку ускладнень, пов'язаних із ПТ, з боку критичних органів малого тазу (пряма кишка, сечовий міхур, вагіна) [11].

Відомості, які сьогодні наводяться в публікаціях, здебільшого стосуються ранніх променевих ускладнень, котрі виникають при раку тіла та шийки матки як у процесі проведення сполученої променевої терапії, так і в перші три місяці з моменту закінчення лікування. Основною причиною їх розвитку, як вважають дослідники, є перевищення толерантності опромінюваних тканин. Сприятливими факторами їхнього розвитку можуть слугувати підвищена ІРЧ, раніше перенесені запальні процеси, біологічні особливості пухлини тощо [12].

Найчастіше несприятливі постпроменеві ускладнення виникають у прямій кишці. Зміни у кишківнику включають спочатку посилення його перистальтики, потім втрату епітелію через порушення опромінених клітин крипт. Внаслідок цього відбувається вихід білків і електролітів у просвіт кишки, розвивається діарея, порушується процес резорбції, підвищується ризик сепсису.

Стосовно розвитку постпроменевих ускладнень з боку прямої кишки (пізня ректальна радіотоксичність), важливим є розподіл дози ІВ у поперечному напрямку. Виражена клінічна симптоматика проявляється в тому випадку, коли опромінення у високій дозі зазнає весь периметр прямої кишки. Показано взаємозв'язок між гемороєм (в анамнезі) і схильністю до ректальних кровотеч після опромінення [13].

of oxygenation of MN, and therefore an increase in its radiosensitivity. Similarly to IR, some chemotherapeutic drugs (e.g. cisplatin) cause DNA damage. This can occur by converting radiation-induced single-strand breaks into double strand breaks. For this strategy to be effective, it is necessary to use drugs that have tropism to the tumour. It should also be kept in mind that chemotherapeutic agents act on proliferating cells and cause an imbalance between the physiological loss of mature cells and their renewal from stem cells or precursors. This leads to early toxicity of chemoradiotherapy. The early reaction to radiation can also be exacerbated by smoking, alcohol consumption and food consumption with a high content of spices.

Let's briefly consider the features of early radiation complications on the example of patients with gynaecological oncology, the incidence of which has been rapidly increasing in recent years [10]. The interest of researchers in this pathology is due to the risk of developing radiotherapy-related complications in critical pelvic organs (rectum, bladder, vagina) [11].

The data currently available in publications mainly relate to early radiation complications that occur in the case of cancer of the uterine body and cervical cancer, both during concurrent radiotherapy and in the first three months after treatment. The main reason for their development, according to researchers, is the excessive tolerance of the irradiated tissues. Favourable factors for their development may include an increased IRS, previous inflammatory processes, biological characteristics of the tumour, etc. [12].

The rectum is particularly susceptible to adverse post-radiation complications. Changes in the intestine include first an increase in its peristalsis, then the loss of epithelium due to disruption of irradiated crypt cells. As a result, proteins and electrolytes are released into the intestinal lumen, diarrhoea develops, resorption processes are impaired and the risk of sepsis increases.

The researchers concluded that the issue of IR dose distribution in the transverse direction is important for the study of the rectal cancer. Severe clinical symptoms occur when the entire perimeter of the rectum is exposed to high-dose radiation. A correlation between haemorrhoids (in medical history of the patient) and a tendency to rectal bleeding after irradiation has been shown [13].

Радіаційно-індуковані зміни сечового міхура призводять до зниження його ємності. Рання фаза настає через 2–6 тижнів від початку фракціонованого опромінення і характеризується гіперемією та набряком слизової. Ранні реакції можуть ускладнюватися розвитком інфекцій, що може зумовити втрату епітеліального шару та виникнення виразок. Загалом тяжкість променевого ураження та тривалість симптоматики є дозозалежними ефектами.

Пізні променеві ускладнення проявляються в нормальних (немалігнізованих) клітинах майже всіх органів [9]. Механізм їхнього розвитку складніший порівняно з ранніми ефектами [4]. Основні процеси відбуваються в паренхімі органів, сполучній тканині та в судинах. До процесу залучається імунна система [14]. На відміну від ранніх ускладнень розвиток пізніх побічних ефектів має незворотний і прогресуючий характер. Ризик прояву пізніх променевих ускладнень зберігається протягом усього життя хворого [15]. Ранні та пізні ускладнення внаслідок опромінення різняться за своїм патогенезом. Більш того, дослідники вважають, що на підставі ступеня прояву ранніх ефектів не можна прогнозувати ризик виникнення пізніх післяпроменевих ускладнень [9]. Вважаємо таке твердження дискусійним, оскільки воно від початку не враховує ІРЧ організму пацієнтів.

Слід зазначити, що в механізмі розвитку пізніх променевих пошкоджень лежать порушення більш радіорезистентних структур. У цьому випадку в результаті недостатності кровопостачання тканин, обумовленої органічними змінами стінок артеріол і капілярів, розвиваються фіброзно-склеротичні процеси, органоспецифічні клітини згодом заміщаються сполучною тканиною [8].

В цілому зазначимо, що проблема лікування пізніх променевих ушкоджень критичних органів і тканин, зокрема малого тазу, що виникають в онкологічних хворих після терапевтичного опромінення, остаточно не вирішена [9, 12].

Водночас отримано докази існування різної радіочутливості клітин як детермінанти реакції здорових тканин на ПТ [16]. Висока ІРЧ онкологічних хворих (5 % випадків) обмежує допустимий рівень терапевтичної дози ІВ. Показано, що ступінь ураження лімфоцитів периферичної крові, що визнані високо радіочутливими біоіндикаторами опромінення людини, корелює з вираженістю пізніх променевих ефектів [17]. Цей факт отримав підтвердження в дослідженні з використанням культури фібробластів [18].

Radiation-induced changes in the bladder lead to a decrease in its capacity. The early phase occurs 2–6 weeks after the start of fractionated irradiation and is characterized by hyperaemia and mucosal oedema. Early reactions can be complicated by the development of infections, which can lead to the loss of the epithelial layer and ulcers. In general, the severity of radiation damage and the duration of symptoms are dose-dependent.

Distant radiation complications occur in normal (non-malignant) cells of almost all organs [9]. The mechanism of their development is more complicated compared to early effects [4]. The main processes occur in the organ parenchyma, connective tissue, and blood vessels. The immune system is also involved in the process [14]. Unlike early complications, the development of distant side effects is irreversible and progressive. The risk of late radiation complications remains present throughout the life of the irradiated patient [15]. Early and distant radiation complications differ in their pathogenesis. Moreover, researchers believe that the risk of late post-radiation complications cannot be predicted based on the degree of early effects [9]. We consider this statement controversial, since it does not initially take into account the IRS of the patient's body.

It should be noted that the mechanism of development of distant radiation damage is based on disorders of more radioresistant structures. In this case, as a result of insufficient blood supply to tissues, caused by organic changes in the walls of arterioles and capillaries, fibrosis and sclerosis processes develop, and organ-specific cells are subsequently replaced by connective tissue [8].

In general, it should be noted that scientific studies on the treatment of distant radiation damage to critical organs and tissues, including the pelvis, are mainly descriptive.

The study [16] provided evidence of the existence of different radiosensitivity of cells as a determinant of the response of healthy tissues to RT. 5% of the most radiosensitive cancer patients limit the permissible level of therapeutic dose. It has been shown that the degree of damage to peripheral blood lymphocytes, which are recognized as highly radiosensitive biosimeters of the human body, correlates with the severity of late effects of radiation [17]. This fact was confirmed in a study using less labour-intensive methods [18].

Можна зробити висновок, що відмінності між індивідуумами більшою мірою проявляються в променеви реакціях здорових тканин.

До пізніх променеви ускладнень, що виникають внаслідок ПТ онкогінекологічних хворих, відносять фіброз стінок сечового міхура, епізодичні кровотечі. Ранні зміни корелюють з подальшими пізніми наслідками променевого ураження сечового міхура, що свідчить про ступінчасту природу його патогенезу. Фіброзні зміни в сечовому міхурі вторинні щодо функціональних порушень, пов'язаних з ураженням ендотелію [19]. Латентний період, що передує розвитку пізніх ускладнень, перебуває у зворотній залежності від величини поглиненої дози ІВ.

Ранні постпроменеви ускладнення з боку кишківника обумовлюють підвищення частоти прояву пізніх наслідків. Вони включають утворення хронічних виразок прямої кишки, стеноз або кишкову непрохідність, ректальні кровотечі. Зі збільшенням тривалості постпроменевого періоду тяжкість симптоматики підвищується.

Для виявлення ознак пізніх променеви ефектів необхідно обстежувати пацієнтів щорічно після курсу опромінення. Час до прояву деяких постпроменеви ефектів, наприклад, у сечовому міхурі може становити близько 10 років, особливо після опромінення в невеликих дозах ІВ. Тому оцінка пізніх променеви ускладнень досить складна, що й вимагає тривалого динамічного спостереження за станом хворих.

Ризик розвитку пізніх ускладнень у разі поєднаної променевої та хіміотерапії зростає, особливо в тих випадках, коли хіміопрепарати характеризуються вибірковою токсичністю. Наприклад, такий ефект характерний для блеоміцину, що виявляє легеневи токсичність, цисплатину, який впливає на видільну функцію нирок, тощо. Також зазначено, що під час опромінення лівої грудної залози пацієнтам, які отримували доксорубіцин, протипоказано опромінення ділянки міокарда.

Нами встановлено підвищений рівень спонтанних аберацій хромосом в Т-лімфоцитах первинних онкогінекологічних хворих та переважання в спектрі зареєстрованих хромосомних перебудов аберацій хроматидного типу [8]. Це свідчить, що ще до початку променевої терапії в здорових клітинах з оточення пухлини сформована генетична нестабільність, яка прогнозує ризик віддалених променеви ускладнень, в тому числі, виникнення стохастичних ефектів – вторинних пухлин радіаційного генезу. Це підтверджує одну з головних парадигм клінічної радіобіології «радіаційно-індукована нестабільність геному лежить в основі розвитку канцерогенезу» [20].

It can be concluded that differences between individuals are more evident in the radiation responses of healthy tissues.

Distant radiation complications arising from RT in gynaecological oncology patients include bladder wall fibrosis and episodic bleeding. Early changes correlate with subsequent late consequences of bladder radiation damage, which indicates the gradual nature of its pathogenesis. Fibrotic changes in the bladder are secondary to functional disorders associated with endothelial damage [19]. The latency period preceding the development of distant complications is inversely related to the amount of the absorbed IR dose.

Early post-radiation bowel complications increase the incidence of late effects. They include chronic rectal ulcers, stenosis or intestinal obstruction, and rectal bleeding. The severity of symptoms increases with the duration of the post-radiation period.

To detect signs of late radiation effects, it is necessary to examine patients every year after the radiation course. The time to the manifestation of some post-radiation effects, for example, in the bladder, can be about 10 years, especially after exposure to low doses of IR. Therefore, the assessment of late radiation complications is not easy and requires long-term dynamic monitoring of patients.

The risk of developing late complications in the case of combined radiotherapy and chemotherapy increases, especially when chemotherapy drugs are characterized by selective toxicity. For example, this effect is characteristic for bleomycin, which causes pulmonary toxicity, cisplatin, which affects the excretory function of the kidneys, etc. It is also noted that irradiation of the myocardium is contraindicated in patients receiving doxorubicin during irradiation of the left breast.

We found an increased level of spontaneous chromosome aberrations in T lymphocytes of primary gynaecological oncology patients and the predominance of chromatid aberrations in the spectrum of recorded chromosomal rearrangements [8]. This indicates that even before the start of radiotherapy, genetic instability is formed in healthy cells surrounding the tumour, which predicts the risk of long-term radiation complications, including the occurrence of stochastic effects – secondary tumours of radiation genesis. This confirms one of the main paradigms of clinical radiobiology: «radiation-induced genomic instability is a basis for the development of carcinogenesis» [20].

До найбільш критичних органів із пізньою реакцією на опромінення належать нирки. Променеві ефекти розвиваються повільно, близько декількох років. Патогенез променевої нефропатії дуже складний, початковою ланкою якої є ураження ендотелію і фіброз. З урахуванням наявної дозової залежності високі дози випромінювання призведуть до повної втрати їхньої функціональної активності [9].

На даний час можна виокремити декілька ключових факторів, що беруть участь у розвитку ранніх та пізніх післяпроменевих ефектів: генетичні дефекти в молекулах ДНК; зниження репаративного потенціалу клітин; підвищена резистентність до променевої терапії; продукція цитокінів; підвищена нестабільність геному; модифікація утворення активних форм кисню (АФК) та високий ризик фіброгенезу.

Знання патогенезу та біологічних засад розвитку побічних постпроменевих ефектів ПТ у клітинах здорових тканин (зокрема, в лімфоцитах циркулюючого пулу крові) лежать в основі розроблення селективних радіобіологічно обґрунтованих захисних препаратів.

Радіаційний захист здорових тканин. Як зазначено вище, дозолімітуючим чинником ПТ є толерантність оточуючих пухлину неушкоджених органів і тканин, а підведення до пухлинного осередку тумороцидних доз асоціюється з високою імовірністю променевих ушкоджень в зонах ризику [21]. Це потребує призначення додаткової терапії, а в деяких випадках – переривання курсу ПТ.

Розрізняють такі підходи до захисту нормальних тканин: профілактичні, якщо виконуються до терапевтичного опромінення; послаблювальні, якщо виконуються в момент опромінення або одразу після нього, тобто до початку прояву клінічних симптомів; терапевтичні – за появи клінічної симптоматики з метою лікування променевих ускладнень. Так, у разі променевої лейкопенії, яка розвивається внаслідок опромінення кісткового мозку, призначають ростові фактори (G-CSF: GM-CSF). Вони послаблюють променеві ефекти не тільки в кістковому мозку, а й у інших тканинах [22].

Натепер ключовою проблемою радіаційної онкології та клінічної радіобіології залишається пошук та розробка нетоксичних (або малотоксичних) радіопротекторів, які проявляють афінитет тільки до здорових (немалігнізованих) клітин з оточення опромінюваної пухлини, не впливаючи на її радіочутливість. Дотримання такого сценарію радіозахисту не тільки покращить якість життя онкологічних хворих, але й зменшить психологічне та економічне навантаження на їхні родини і суспільство в цілому.

The kidneys are among the most critical organs with a late response to radiation. Radiation effects develop slowly, over several years. The pathogenesis of radiation nephropathy is very complex, with endothelial damage and fibrosis as the initial stage. Taking into account the existing dose dependence, high doses of radiation will lead to a complete loss of their functional activity [9].

At present, several key factors can be identified that are involved in the development of early and late post-radiation effects: genetic defects in DNA molecules; reduced reparative potential of cells; increased resistance to radiotherapy; cytokine production; increased genome instability; modification of reactive oxygen species (ROS) formation and high risk of fibrogenesis.

The knowledge of the pathogenesis and biological basis for the development of RT side effects in healthy tissue cells (in particular, in lymphocytes of the circulating blood pool) is the basis for the development of selective radiobiologically based protective drugs.

Radiation protection of healthy tissues. As noted above, the dose-limiting factor of RT is the tolerance of intact organs and tissues surrounding the tumour, and the delivery of tumour-inducing doses to the tumour focus is associated with a high probability of radiation damage in risk areas [21]. This requires the administration of additional therapy and, in some cases, interruption of the RT course.

There are the following approaches to protecting normal tissues: prophylactic, if performed before therapeutic radiation; relaxation, if performed at the time of exposure or immediately after it, i.e. before the onset of clinical symptoms; therapeutic – in case of clinical symptoms for the treatment of radiation complications. For example, in case of radiation leukopenia that develops as a result of bone marrow irradiation, growth factors (G-CSF: GM-CSF) are prescribed. They reduce radiation effects not only in the bone marrow but also in other tissues [22].

Currently, the key problem in radiation oncology and clinical radiobiology is the search for and development of nontoxic (or low-toxic) radioprotectors that show affinity only for healthy (nonmalignant) cells from the environment of the irradiated tumour without affecting its radiosensitivity. Adherence to such a radioprotection scenario will not only improve the quality of life of cancer patients, but also reduce the psychological and economic burden on their families and society as a whole.

ВИСНОВОК

Аналіз даних літератури та результатів власних досліджень дозволив систематизувати уявлення щодо послідовності процесів формування та радіобіологічних особливостей патогенезу ранніх і пізніх променевих ускладнень у здорових (немалігнізованих) тканинах з оточення опроміненої пухлини. Вони свідчать про необхідність удосконалення профілактики розвитку ускладнень ПТ шляхом розробки засобів вибіркового захисту здорових тканин, які можуть зазнавати променевого навантаження.

Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Mano M., Kerr J. Optimal therapy for relapsed carcinoma of the cervix after primary chemoradiation. *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, no. 24. P. 5021-5022. doi: 10.1200/JCO.2004.04.283/
2. Postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy improves survival rates for high-risk, early stage cervical cancer patients / H. S. Ryu, M. Chun, K. H. Chang et al. *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 96, no. 2. P. 490-495. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.10.038.
3. Domina E. A. Early and late radiation effects in healthy tissues of oncologic patients under therapeutic irradiations. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2017. Iss. 22. P. 23-27.
4. Domina E., Philchenkov A., Dubrovskaya A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Crit. Rev. Oncol.* 2018. Vol. 23, no. 1-2. P. 69-92. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018026308.
5. Дьоміна Е. А., Стаховський Е. О., Сафронова О. В. Біохімічні та цитогенетичні показники лімфоцитів периферичної крові хворих на рак передміхурової залози. *Доповіді НАН України.* 2018. № 3. С. 283-289.
6. Маковецька Л. І., Дьоміна Е. А., Іванкова В. С. Порушення окисно-відновного балансу немалігнізованих клітин первинних онкогінекологічних хворих. *Онкологія.* 2023. Т. 25, № 3. С. 200-206. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.03.200>.
7. Дьоміна Е. А., Дружина М. О. Паспорт індивідуальної радіочутливості людини за цитогенетичними показниками : Інформ. лист МОЗ України. Київ, 2018. 4 с.
8. Дьоміна Е. А., Думанський Ю. В. Медичні та радіобіологічні аспекти променевих ускладнень у хворих онкогінекологічного профілю. *Онкологія.* 2023. Т. 23, № 1. С. 9-15. DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.011.009>.
9. Джойнер М. С., Когель О. Дж. ван дер. Основы клинической радиобиологии / пер. с англ. М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 600 с.
10. Рак в Україні, 2022-2023. *Бюлетень Національного канцерреєстру України.* 2024. № 25. 129 с.
11. Використання іридію-192 при променевому лікуванні раку вагіни з радіобіологічним супроводом / В. С. Іванкова, Е. А. Дьоміна, ЕА,

CONCLUSION

The analysis of the literature data and the results of our own studies allowed us to systematize the ideas about the sequence of formation processes and radiobiological features of the pathogenesis of early and late radiation complications in healthy (nonmalignant) tissues surrounding the irradiated tumour. They indicate the need to improve the prevention of RT complications by developing means of selective protection of healthy tissues that may be exposed to radiation.

Conflicts of interest statement

No potential conflicts of interest were disclosed.

REFERENCES

1. Mano M, Kerr J. Optimal therapy for relapsed carcinoma of the cervix after primary chemoradiation. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):5021-2. doi: 10.1200/JCO.2004.04.283.
2. Ryu HS, Chun M, Chang KH, Chang HJ, Lee JP. Postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy improves survival rates for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2005;96(2):490-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.10.038.
3. Domina EA. Early and late radiation effects in healthy tissues of oncologic patients under therapeutic irradiations. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2017;22:23-7.
4. Domina E, Philchenkov A, Dubrovskaya A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Crit Rev Oncog.* 2018;23(1-2):69-92. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018026308.
5. Domina EA, Stakhovskiy EO, Safronova OV. [Biochemical and cytogenetic indicators of peripheral blood lymphocytes of prostate cancer patients]. *Dopovidi NAN Ukrayiny.* 2018;(3):283-9. Ukrainian.
6. Makovetska LI, Domina EA, Ivankova VS. [Violation of the oxidation-reduction balance of non-malignant cells of primary gynaecological oncological patients]. *Oncologia.* 2023;25(3):200-6. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.03.200>. Ukrainian.
7. Domina EA, Druzhina MO. [Passport of individual human radiosensitivity based on cytogenetic parameters]. Ministry of Health of Ukraine, informational letter. Kyiv, 2018. 4 p. Ukrainian.
8. Domina EA, Dumanskyi YV. [Medical and radiobiological aspects of radiation complications in patients with gynaecological oncology]. *Oncologia.* 2023;23(1):9-15. <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.011/011.009>. Ukrainian.
9. Joyner MS, Kogel OG van der. [Fundamentals of clinical radiobiology] / transl. from Engl. M. : BINOM. Laboratoriya znaniy, 2013. 600 p. Russian.
10. Cancer in Ukraine, 2022-2023. *Byuleten' Natsional'noho kanter-reyestru Ukrayiny.* 2024. No. 5. 129 p.
11. Ivankova VS, Domina EA, Matvievska LV, Khrulenko TV, Baranovska LM. [The use of iridium-192 in radiotherapy of vaginal

- Л. В. Матвієвська та ін. *Укр. радіол. журнал*. 2019. Т. 27, № 2. С. 97-102
12. Дёмина Э. А. Радиогенный рак: эпидемиология и первичная профилактика. Киев : Наукова думка, 2016. 196 с.
 13. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer / E. Huang, A. Pollack, L. Levy et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 54. P. 1314-1321. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03742-2.
 14. Bentzen S. M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat. Rev. Cancer.* 2006. Vol. 6. P. 702-713. doi: 10.1038/nrc1950.
 15. Quantification of late complications after radiation therapy / H. Jung, H. P. Beck-Bornholdt, V. Svoboda et al. *Radiother. Oncol.* 2001. Vol. 61. P. 233-246. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00457-1.
 16. Turesson I., Nyman J., Holmberg E., Oden A. Prognostic factors for acute and late skin reaction in radiotherapy patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996. Vol. 36. P. 1065-1075. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00426-9.
 17. Lymphocyte radiosensitivity is a significant prognostic factor for morbidity in carcinoma of the cervix / C. M. West, S. E. Davidson, S. A. Elyan et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 51. P. 5-10. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01575-9.
 18. A correlation between residual radiation-induced DNA double-strand breaks in cultured fibroblasts and late radiotherapy reactions in breast cancer patients / A. E. Kiltie, A. J. Ryan, R. Swindell et al. *Radiother. Oncol.* 1999. Vol. 51. P. 55-65. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00030-4.
 19. Dorr W., Herrmann T., Riesenbeck D. Praventio und therapie von nebenwirkungen in der strahlentherapie. *Breven : UNI-MED Science.* 2005. 65 S.
 20. Domina E. Radiation-induced instability of the genome during low-dose irradiation. No. sge27-04 (2024): Heritage of European science '2024. 2024. Vol. 4. P. 88-101. doi: <https://doi.org/10.30890/2709-2313.2024-27-00-015>.
 21. External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer / T. Ariga, T. Toita, G. Kasuya et al. *J. Radiat. Res.* 2013. Vol. 54. P. 690-696. doi: 10.1093/jrr/rrs138.
 22. Nieder C., Milas L., Ang K. K. Modification of radiation response: cytokines, growth factors and other biological targets. Berlin : Springer-Verlag, 2003. P. 113-122.
 - cancer with radiobiological support]. *Ukr. radiol. zhurnal.* 2019; 27(2):97-102. Ukrainian.
 12. Domina EA. [Radiogenic cancer: epidemiology and primary prevention]. Kyiv : Naukova Dumka. 2016. 196 p. Russian.
 13. Huang E, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, Kuban DA. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:1314-21. doi: 10.1016/s0360-3016(02)03742-2.
 14. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:702-13. doi: 10.1038/nrc1950.
 15. Jung H, Beck-Bornholdt HP, Svoboda V, Alberti W, Herrmann T. Quantification of late complications after radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2001;61(3):233-46. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00457-1.
 16. Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Oden A. Prognostic factors for acute and late skin reaction in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(5):1065-75. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00426-9.
 17. West CM, Davidson SE, Elyan SA, Valentine H, Roberts SA, Swindell R, Hunter RD. Lymphocyte radiosensitivity is a significant prognostic factor for morbidity in carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(1):5-10. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01575-9.
 18. Kiltie AE, Ryan AJ, Swindell R, Barber JB, West CM, Magee B, Hendry JH. A correlation between residual radiation-induced DNA double-strand breaks in cultured fibroblasts and late radiotherapy reactions in breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 1999;51(1):55-65. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00030-4.
 19. Dorr W, Herrmann T, Riesenbeck D. Praventio und therapie von nebenwirkungen in der Strahlentherapie. *Breven: UNI-MED Science.* 2005. 65s.
 20. Domina E. Radiation-induced instability of the genome during low-dose irradiation. In: *Erbe der europaischen wissenschaft. European Science 4, no. sge27-04.* Germany, Karlsruhe: Scientific World, 2024;4:88-101. <https://desymp.promonograph.org/index.php/sge/article/view/sge27-00-015>.
 21. Ariga T, Toita T, Kasuya G, Nagai Y, Inamine M, Kudaka W, et al. External beam boost irradiation for clinically positive pelvic nodes in patients with uterine cervical cancer. *J Radiat Res.* 2013;54(4):690-6. doi: 10.1093/jrr/rrs138.
 22. Nieder C, Milas L, Ang KK. Modification of radiation response: cytokines, growth factors and other biological targets. Berlin : Springer-Verlag, 2003:113-22.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Дьоміна Емілія Анатоліївна, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького Національної академії наук України ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1058-0489>

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Emilia A. Domina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department, Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R. E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1058-0489>