

МЕХАНИЗМЫ, РОЛИ И ПЕРСПЕКТИВЫ УЧЕТА ЭФФЕКТА СВИДЕТЕЛЯ В РАДИОБИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

MECHANISMS, ROLES AND POTENTIAL IN TAKING INTO ACCOUNT THE BYSTANDER EFFECT IN RADIOBIOLOGY AND MEDICINE

M. Smirnova

Summary. The review deals with the phenomenon which is displayed on the non-irradiated cells experiencing indirect radioactive forcing at the expense of signals and factors developed by the cells exposed to radiation, and which is referred to as the radiation-induced bystander effect. The paper presents the recent developments in understanding the mechanisms of the bystander effect origination and running, with the emphasis being put on the recent assumptions on the communicative role of biogenic photon radiation. This phenomenon exerts both positive and negative effect, with the negative effect dominating. To smooth out carcinogenesis under the radiation-induced bystander effect, a great number of studies are carried out at present into different medicines, hormones and antioxidants, as well as into stem cells as inductors in affected tissues recovery. In spite of the fact that the bystander effect is not taken into account in the radiation risks assessment, it is shown to play a significant role in the onset of second primary cancers after radiotherapy. This phenomenon is intensively studied for the last thirty years, but no clear understanding has been achieved by the present of all the mechanisms of the phenomenon and of the predictability of its consequences.

Keywords: radiation effects, bystander effect, second primary cancer, radiotherapy, radiation oncology, risk assessment.

Смирнова Мария Васильевна

*М.н.с., ФИЦ «Кольский научный центр Российской академии наук», г. Апатиты, Мурманская область, Россия
zbe3do4et@mail.ru*

Аннотация. Обзор посвящен феномену, проявляющемуся на необлученных клетках, испытывающих опосредованное радиационное воздействие за счет сигналов и факторов, выделяемых облученными клетками, и называемым радиационно-индуцированным эффектом свидетеля. В статье рассматриваются последние достижения в познании механизмов возникновения и протекания эффекта свидетеля с акцентом на недавние предположения о коммуникационной роли биогенного фотонного излучения. Данное явление оказывает как положительное, так и отрицательное воздействие, с преобладанием негативного влияния. Для нивелирования канцерогенеза при радиационно-индуцированном эффекте свидетеля сегодня проводится большое количество исследований различных лекарственных средств, гормонов и антиоксидантов, а также изучение стволовых клеток как индукторов восстановления пораженных тканей. Несмотря на то, что эффект свидетеля не учитывается при оценке радиационных рисков, показано, что он играет существенную роль при возникновении повторных опухолей, не связанных с первым раком (вторых опухолей) после радиотерапии. Этот феномен активно изучается последние 30 лет, однако до сих пор нет четкого понимания всех механизмов и прогнозируемости последствий данного явления.

Ключевые слова: радиационные эффекты radiation effects, эффект свидетеля bystander effect, вторая опухоль second cancer, радиотерапия radiotherapy, радиационная онкология radiation oncology, оценка риска risk assessment.

Введение

Начиная с 50-х годов 20 века, была принята классическая теория о биологических эффектах ионизирующего излучения, которая происходит из теории мишени, т.е. ДНК является прямой целью повреждения в результате воздействия ионизирующего излучения. Но в течение последних десятилетий наблюдается интерес к изучению так называемых не мишеных (нецелевых) эффектов, в том числе и радиационно-индуцированного эффекта свидетеля (ЭС), или, как

принято его название в иностранной литературе, radiation-induced bystander effect (RIBE) или bystander effect. Особенностью данного эффекта является радиационное воздействие на необлученные клетки, так или иначе контактирующих с облученными за счет секретуемых сигналов, провоцируя геномную нестабильность, хромосомные aberrации и апоптоз [1].

На данный момент нет общепринятой теории, которая бы описывала влияние ЭС на необлученные клетки и точно предсказывала бы возникновение тех или иных

радиационных эффектов. Проблема изучения механизмов ЭС и его влияния на риски проявления стохастических эффектов при облучении обсуждаются на самом высоком уровне, а материалы по данной проблеме представляются в докладах НКДАР ООН и в публикациях Европейской комиссии [2, 3].

Актуальность и значимость ЭС для радиационной медицины и фундаментальной радиобиологии в части познания механизмов влияния ионизирующего излучения на живые организмы и межклеточные взаимодействия, а также возможной переоценки рисков при облучении, трудно переоценить. В этой статье автор дает краткий обзор последних достижений в познании механизмов и влияния ЭС, подавлению его канцерогенного воздействия и связанной с этим оценки риска возникновения стохастических эффектов.

Механизмы ЭС

Несмотря на то, что механизмы ЭС в полной мере не изучены, представляется, что причиной возникновения данного эффекта является 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) за счет радиолитического распада воды. В ответ на это лимфоциты и макрофаги выделяют различные провоспалительные и противовоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, IL-33, TNF α , TGF β и другие белково-пептидные сигнальные молекулы [4]. Цитокины переносятся к непораженным клеткам, где через активацию MAPKs и NF- κ B сигнальных путей вызывают увеличение экспрессии циклооксигеназы-2 (COX-2), индуцированной NO-синтазы и НАДФН-оксидазы, которые провоцируют образование ROS и реактивных форм азота (NO), вызывая вторичное воздействие ионизирующего излучения [1]. Особое значение в процессе переноса канцерогенов играют экзосомы, выступающие резервуарами для микроРНК, мРНК, белков и фрагментов ДНК [5]. Ключевую роль в канцерогенезе в клетках-свидетелях играет фермент COX-2, который участвует в синтезе простагландинов, в том числе и PGE2 [6]. Помимо регуляции ряда физиологических процессов PGE2 провоцирует развитие опухолей за счет стимулирования клеточной пролиферации с одновременным снижением апоптоза, а также индукции иммуносупрессии [7].

Важным моментом для действия ЭС является статус белка p53, поскольку от него зависит, какой профиль цитокинов будут секретировать облученные клетки. Например, при облучении клеток колоректальной карциномы с белком p53 дикого типа (p53+/+) выделяется в несколько раз больше IL-6 и IL-8, чем с нокаутом p53

(p53-/-). До недавнего времени считалось, что на клетки с p53 -/- не оказывается канцерогенное влияние, вызванное опосредованным действием ионизирующего облучения, однако последние исследования доказали обратное [8]. В клетках-реципиентах колоректальной карциномы с p53-/- наблюдалась повышенная по сравнению с клетками p53+/+ индукция микроядер и частота апоптоза, но более низкий уровень преждевременного клеточного старения. Подобные различия связаны с разной степенью активации фактора транскрипции NF- κ B, который участвует в передаче сигналов ЭС и является супрессором генов, активируемых p53 [9].

Выделяют два пути передачи сигналов ЭС: через щелевые контакты и путем секреции факторов во внеклеточную среду [10]. И если передача сигналов ЭС через щелевые контакты подразумевается только в соседние клетки, то вторым путём перенос химических сигналов возможен в отдаленные ткани и органы.

Первый путь был выявлен в опытах по обработке облученных альфа-частицами клеток первичных фибробластов линданом, который ингибирует щелевые контакты, в результате чего наблюдалось уменьшение количества клеток с остановкой деления в G1-фазе [11]. В тоже время циклический аденозинмонофосфат 8-Br-cAMP увеличивал количество клеток с остановкой клеточного цикла и выход радиационно-индуцированных микроядер. Через щелевые контакты главным образом обеспечивается перенос ROS, NO, продуктов перекисного окисления липидов, различных вторичных посредников (Ca²⁺, циклический АМФ) [10].

Второй путь заключается в передаче факторов, которые выделяют клетки в среду под воздействием радиации. Еще в первых работах указывается, что среда облученных низкими дозами альфа-частиц клеток, перенесенная необлученным клеткам, может приводить к увеличению сестринского хроматидного обмена в последних [12]. К факторам ЭС переносимым вторым путем относятся цитокины, ROS, NO, экзосомы [10].

Не исключено, что в механизмах передачи ЭС задействованы и физические факторы. В последние годы все больше проявляется интерес к изучению участия био-генного фотонного излучения в межклеточных взаимодействиях [13]. Данное излучение обнаружено еще в начале 20 века А.Г. Гурвичем и названо митогенетическим, поскольку оно стимулировало увеличение деления близлежащих неэкспонированных клеток. Фриц-Альберт Попп обнаружил спектр ультра — слабых фотонных излучений от 200 до 800 нм, которые испускают живые клетки. Важным вопросом является, как клетки распознают биофотоны на фоне существенно более интенсивной естественной освещенности. Согласно концепции

А. М. Кузина, малые дозы ионизирующего излучения вызывают возбуждение и ионизацию биополимеров, в результате которого происходит генерация когерентных фотонов, которые могут влиять на функциональную активность клеток [14]. Недавние исследования в этой области показывают, что клетки могут генерировать сами и воспринимать когерентное излучение [15]. Все регуляторные функции и роль в межклеточных взаимодействиях биогенного электромагнитного излучения еще только предстоит выяснить, но уже сегодня известно, что оно способно подавлять окислительное фосфорилирование за счет изменения активности комплекса I [16] и провоцировать выделение экзосом в клетках-свидетелях [17]. Исследования биофотонов как переносчиков ЭС встречается в литературе гораздо реже зачастую из-за проблем с воспроизводимостью результатов опытов и большим количеством лженаучных теорий в этой области. Часто при изучении радиационно-индуцированного биогенного излучения в качестве детекторов используются живые клетки и организмы. Смысл опытов сводится к облучению малыми дозами ионизирующей излучения биологического объекта-индуктора (семена, клетки дрожжей, клетки крови, растения и т.д.) с последующим анализом влияния облученного индуктора на необлученные детекторы, при этом исключается возможность химических, механических и электрических контактов. [14]. Помимо косвенного детектирования биологическими объектами проводится и прямая фиксация квантов света биогенного характера. Исследовательская группа, занимающаяся изучением радиационно-индуцированных нецелевых эффектов, из Университета МакМастера (Канада) зарегистрировала фотоны с длиной волны 340 нм, испускаемые культурой кератиноцитов кожи человека после облучения бета-частицами. Было предложено, что данное излучение может участвовать в межклеточных взаимодействиях при ЭС [15].

Роль ЭС в канцерогенезе

По-видимому, ЭС может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на результаты лучевой терапии. На сегодня положительные эффекты широко не освещены в литературе, однако некоторые ученые предполагают, что облученные клетки опухоли могут оказывать поражающее действие на необлученные опухолевые клетки за счет факторов ЭС [19]. Если эта теория верна, то открываются широкие перспективы по увеличению эффективности проведения радиотерапии при снижении дозовых нагрузок на пациентов.

Исследования показали, что ЭС может обладать радиопротекторными свойствами, когда проявляется «обратный» ЭС, заключающийся в том, что необлученные клетки оказывают защитное влияние на облученные. В подвергшихся воздействию ионизирующего излуче-

ния клетках меланомы при совместном культивировании с необлученными фибробластами отмечалось значительно более низкий уровень (до 50%) образования микроядер, частоты апоптоза и концентрации ROS по сравнению с контрольными образцами меланомы, инкубированными отдельно. Точные механизмы этого явления не известны, но выдвинуто предположение о том, что фибробласты в ответ на факторы, секретлируемые облученными клетками меланомы, выделяют собственные сигнальные молекулы, которые влияют на окислительно-восстановительные процессы, снижая уровни ROS в облученных клетках [20]. Подобный стимулирующий эффект характерен при малых дозах радиации, где главным образом и проявляется защитное действие ЭС (до 0.1–0.2 Гр), в то время как канцерогенное влияние наблюдается при более высоких дозах (от 0.5 Гр) [21]. Работы, направленные на поиск биохимической природы факторов протекторного свойства ЭС показали, что серотонин (5-гидрокситриптамин — 5-НТ) может играть активную роль в качестве сигнальной молекулы в зависимости от его концентрации и статуса необлученных клеток-реципиентов по белку p53. В некоторых работах отмечается отрицательное влияние серотонина, который усиливает эффект свидетеля. Серотонин, активируя рецепторы 5-НТ₃ облученных клеток, открывает кальциевые каналы, увеличивая концентрацию цитозольного Ca²⁺ и вызывая секрецию сигнальных факторов ЭС [22]. В более поздних работах показано, что в клетках p53^{-/-} в присутствии серотонина ЭС проявляет протекторные свойства. Так, в необлученных клетках колоректального рака p53^{-/-} с добавлением серотонина (100 нг/мл) снижался уровень индукции микроядер. Однако с увеличением концентрации 5-НТ до 300 нг/мл защитный эффект не наблюдался [23]. Радиопротекторные свойства ЭС могут оказывать как отрицательное воздействие, например, снижать эффективность радиотерапии, так и помочь в понимании радиационной стойкости различных клеток и тканей, а также, при действии малых доз, участвовать в радиационном гормезисе.

Отрицательное влияние ЭС заключается в индукции цитогенетических повреждений, генетической нестабильности и увеличению выраженности лучевых реакций в здоровых клетках и тканях, что может привести к появлению злокачественных образований [24]. Пациенты, которые проходили лучевую терапию, подвергались повышенному риску повторного образования опухолей, не связанных с первым раком (вторые опухоли). Масштабные исследования D.J. Brenner с соавторами на основе данных, полученных из реестра программы SEER за 1973–1993 гг. показали, что пациенты с раком предстательной железы, проходившие лучевую терапию, имеют небольшой, но статистически значимый повышенный риск образования повторных опухолей, по сравнению с пациентами получавших оперативное

лечение [25]. При этом с увеличением длительности выживаемости больных, прошедших радиотерапию этот риск повышался: для пациентов с выживаемостью более 5 лет риск образования повторной опухоли был выше на 15%, более 10 лет на 34%. Наиболее распространенными из вторых опухолей являлись рак мочевого пузыря, легких и прямой кишки. Ключевым моментом в этом процессе является изменение метаболизма клеток вплоть до того, что образование свободных радикалов может продолжаться в течение нескольких лет после воздействия [4]. Для полноты картины и лучшего понимания рисков при лучевой терапии необходимо проведение большего количества клинических исследований влияния ЭС с формированием баз данных о пациентах и собранных образцов тканей. Важным моментом является разработка новых методик по оценке канцерогенных эффектов [26], что позволит улучшить воспроизводимость результатов исследований. Необходимо создание математических и компьютерных моделей, учитывающих множество факторов, таких как пол пациента [27], тип и пространственную структуру тканей, вид облучения [28].

На сегодняшний день пока невозможно предсказать какая из ролей будет преобладать в каждом случае ЭС, поскольку знаний в этой области еще недостаточно. Однако анализ литературы показывает, что преобладает отрицательное влияние ЭС.

Для минимизации негативных механизмов ведутся исследования, направленные на поиск и открытие потенциальных антиоксидантов и иммунных препаратов, подавляющие токсичность радиотерапии и отрицательное влияние ЭС на здоровые ткани. Изучаются радиопротекторные свойства каротиноида астаксантина, который в будущем, возможно, будет составляющей радиопротекторного комплекса [29]. Для облегчения последствий лучевой терапии рассматриваются свойства мелатонина и других противовоспалительных средств и ингибиторов СОХ-2 что показано в обзоре [30]. Проводятся исследования стволовых клеток показывающие, что мезенхимальные стволовые клетки костного мозга и эмбриональные стволовые клетки не имеют характерных для ЭС повреждений [31]. Эти особенности стволовых клеток могут быть полезными в терапии, обеспечивая регенерацию нормальных тканей, поврежденных облучением.

Перспективы учета ЭС при расчетах радиационных рисков

Вопрос о перспективах учета ЭС при определении вероятности проявления стохастических эффектов остается открытым. В публикациях МКРЗ-103 и в исследованиях А.Н. Котерова говорится о том, что вряд ли

этот феномен может быть важен в плане оценки радиационных рисков [21]. В докладе НКДАР ООН за 2012 год приводится информация о том, что не прослеживаются причинно-следственные связи между нецелевыми и радиационными эффектами [2]. Однако, как было показано выше, имеются статистически достоверные данные об увеличении риска возникновения вторых опухолей у пациентов, прошедших лучевую терапию. В публикации НКДАР ООН, которая вышла в 2009 году, приводится информация о необходимости учета ЭС и других не мишеных эффектов при расчете канцерогенных рисков [32]. С учетом малой изученности ЭС *in vivo*, противоречивостью результатов некоторых исследований [33] а также дифференцированным поведением клеток различных тканей при облучении [34], дальнейшие исследования и накопление статистических данных может привести, если и не к пересмотру понятий эффективной и эквивалентной дозы, то к введению дополнительных критериев радиационной безопасности на объектах использования атомной энергии и при медицинском облучении.

Заключение

Ионизирующее излучение используется во многих отраслях науки и техники. Быстрый прогресс в радиобиологии, радиомедицине и в изучении тонких взаимодействий между клетками и организмами обусловлен новым оборудованием и методиками, способными зарегистрировать малые и сверхмалые взаимодействия.

Прикладные исследования ЭС в большей степени зависят от исследований именно *in vivo*, которые впоследствии могут внести значительный вклад в эффективность проведения радиотерапии, позволят лучше понять механизмы и причины возникновения не только злокачественных опухолей, но и нераковых заболеваний, вызываемых ионизирующим излучением, такие как радиационно-индуцированные болезни сердца, поражения нервной системы, катаракта. Более тонкое и глубокое понимание процессов, происходящих в живых организмах под действием радиации, позволит нивелировать отрицательное действие ЭС, или уничтожать злокачественные опухоли с минимальными рисками для здоровья. Открытие участия биогенного излучения в межклеточных взаимодействиях может привести к новому пониманию опосредованного влияния ионизирующего излучения на живые организмы. Несмотря на то, что ЭС на сегодня не учитывается при расчете рисков канцерогенных эффектов, многие исследования последних лет показывают важность учета этого явления, по крайней мере, при выборе терапии онкобольных, а в будущем, возможно, и введении дополнительных критериев обеспечения радиационной безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Najafi M., Fardid R., Hadadi G., Fardid M. The mechanisms of radiation-induced bystander effect. *J Biomed Phys Eng.* 2014;4(4):163–172.
2. United Nations. UNSCEAR2012. A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work. Biological mechanisms of radiation actions at low doses. New York: United Nations; 2012. 35 p. URL: http://www.unscear.org/docs/publications/2012/UNSCEAR_WP_2012.pdf (дата обращения 20.02.2019).
3. European commission. Radiation protection no 151. EU Scientific Seminar 2005 "Alpha-emitters: reliability of assessment of risk for radiation protection". Luxembourg: Directorate-General for Energy and Transport. Directorate H — Nuclear Energy. Unit H.4 — Radiation Protection; 2009. 57 p. URL: <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/rp151.pdf> (дата обращения 20.02.2019).
4. Hei T.K., Zhou H., Ivanov V. N., Hong M., Lieberman H. B., Brenner D. J., et al. Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60(8):943–950. DOI: 10.1211/jpp.60.8.0001.
5. Yahyapour R., Motevaseli E., Rezaeyan A., Abdollahi H., Farhood B., Cheki M., et al. Mechanisms of radiation bystander and non-targeted effects: implications to radiation carcinogenesis and radiotherapy. *Current Radiopharmaceuticals.* 2018;11:34–45. DOI: 10.2174/1874471011666171229123130.
6. Wang T.J., Wu C. C., Chai Y., Lam R. K., Hamada N., Kakinuma S., et al. Induction of non-targeted stress responses in mammary tissues by heavy ions. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0136307. DOI: 10.1371/journal.pone.0136307.
7. Пальцев М.А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. Москва: Димитрейд График Групп; 2009. 484 с.
8. Widel M., Lalik A., Krzywon A., Poleszczuk J., Fajarewicz K., Rzeszowska-Wolny J. The different radiation response and radiation-induced bystander effects in colorectal carcinoma cells differing in p53 Status. *Mutation Res.* 2015;778:61–70. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2015.06.003.
9. Клаан Н.К., Пронина Т. А., Акиншина Л. П., Решетникова В. В. Ядерный фактор каппа В (NF-κB) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений. *Российский биотерапевтический журнал.* 2014;13(1):3–8.
10. Pouget J-P., Georgakilas A. G., Ravanat J-L. Targeted and Off-Target (Bystander and Abscopal) Effects of Radiation Therapy: Redox Mechanisms and Risk/Benefit Analysis. *Antioxid. Redox Signal.* 2018;29(15):1–114. DOI: 10.1089/ars.2017.7267.
11. Shao C., Furusawa Y., Aoki M., Ando K. Role of gap junctional intercellular communication in radiation-induced bystander effects in human fibroblasts. *Radiat Res.* 2003;160(3):318–323. DOI: 10.1667/rr3044.
12. Lehnert B.E., Goodwin E. H. Extracellular factor(s) following exposure to alpha particles can cause sister chromatid exchanges in normal human cells. *Cancer Res.* 1997;57:2164–2171.
13. Mothersill C., Le M., Rusin A., Seymour C. Biophotons in radiobiology: inhibitors, communicators and reactors. *Radiation Protection Dosimetry.* 2019:1–6 DOI: 10.1093/rpd/ncy271.
14. Кузин А. М. Роль природного радиоактивного фона и вторичного биогеенного излучения в явлениях жизни. М.: Наука; 2002. 79 с.
15. Будаговский А.В., Будаговская О. Н., Будаговский И. А. Межклеточная коммуникация посредством когерентного излучения. *Фотоника.* 2016;3:148–163.
16. Le M., McNeill F.E., Seymour C. B., Rusin A., Diamond K., Rainbow A. J., et al. Modulation of oxidative phosphorylation (OXPHOS) by radiation-induced biophotons. *Environ. Res.* 2018;163:80–87. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.027.
17. Le M., Fernandez-Palomo C., McNeill F.E., Seymour C. B., Rainbow A. J., Mothersill C. E. Exosomes are released by bystander cells exposed to radiation-induced biophoton signals: reconciling the mechanisms mediating the bystander effect. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173685. DOI: 10.1371/journal.pone.0173685.
18. Ahmad S.B., McNeill F.E., Byun S. H., Prestwich W.V., Mothersill C., Seymour C., et al. Ultra-violet light emission from HPV-G cells irradiated with low let radiation from 90Y; consequences for radiation induced bystander effects. *Dose-Response.* 2014;11(4):498–516. DOI: 10.2203/dose-response.12–048.Ahmad.
19. Widel M. Radiation induced bystander effect: From in vitro studies to clinical application. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology.* 2016;5:1–17. DOI: 10.4236/ijmpcero.2016.51001.
20. Widel M., Przybyszewski W. M., Cieslar-Pobuda A., Saenko Y. V., Rzeszowska-Wolny J. Bystander normal human fibroblasts reduce damage response in radiation targeted cancer cells through intercellular ROS level modulation. *Mutation Res.* 2012;731:117–124. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.12.007.
21. Котеров А. Н. Перспективы учета «эффект свидетеля» при оценке радиационных рисков. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* 2011;1(5):7–19.
22. Mothersill C., Saroya R., Smith R. W., Singh H., Seymour C. B. Serum serotonin levels determine the magnitude and type of bystander effects in medium transfer experiments. *Radiat Res.* 2010;174(1):119–123. DOI:10.1667/RR2036.1.
23. Kalanxhi E., Dahle J. The role of serotonin and p53 status in the radiation-induced bystander effect. *Int. J. Radiat. Biol.* 2012;88(10):773–776. DOI: 10.3109/09553002.2012.711919.
24. Najafi M., Rezaeyan A., Salajegheh A. Bystander effect and second primary cancers following radiotherapy: what are its significances? *J. Med. Phys.* 2017;42(1):55–56. DOI: 10.4103/jmp.JMP_124_16.
25. Brenner D.J., Curtis R. E., Hall E. J., Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000;88:398–406. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(2000115)88:2<398::AID-CNCR22>3.0.CO;2-V.
26. Морозик П.М., Моссэ И. Б., Мельнов С. Б., Морозик М. С., Сеймур К. Б., Мазерсилл К. Е. Генетические эффекты "байстэндер" факторов из сыворотки крови людей, облученных в результате аварии на ЧАЭС. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2011;51(1):76–80.
27. Koturbash I., Kutanzi K., Hendrickson K., Rodriguez-Juarez R., Kogovos D., Kovalchuk O. Radiation-induced bystander effects in vivo are sex specific. *Mutation Res.* 2008;642(1):28–36. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.04.002.
28. Mothersill C., Seymour C. B. Bystander and delayed effects after fractionated radiation exposure. *Radiation Res.* 2002;158:626–633. DOI: 10.1667/0033-7587(2002)158[0626:BADEAF]2.0.CO;2.

29. Kurinnyi D.A., Rushkovsky S. R., Demchenko O. M., Pilinska M. A. Peculiarities of modification by astaxanthin of radiation-induced damages in the genome of human blood lymphocytes exposed in vitro on different stages of the mitotic cycle. *Cytology and Genetics*. 2018;52(1):40–45. DOI: 10.3103/s0095452718010073.
30. Cheki M., Yahyapour R., Farhood B., Rezaeyan A., Shabeeb D., Amini P., et al. COX-2 in Radiotherapy: A Potential Target for Radioprotection and Radiosensitization. *Current Molecular Pharmacology*. 2018;11(3):173–183. DOI: 10.2174/1874467211666180219102520
31. Sokolov M.V., Neumann R. D. Radiation-induced bystander effects in cultured human stem cells. *PLoS ONE*. 2010;5: e14195. DOI: 10.1371/journal.pone.0014195.
32. United Nations. UNSCEAR2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex C. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. New York: United Nations; 2009. 79 p. URL: http://www.unscear.org/docs/publications/2006/UNSCEAR_2006_Annex-C.pdf (дата обращения 20.02.2019).
33. Furlong H., Smith R., Wang J., Seymour C., Mothersill C., Howe O. Identification of key proteins in human epithelial cells responding to bystander signals from irradiated trout skin. *Dose-Response*. 2015;13(3):1–11. DOI: 10.1177/1559325815597669.
34. Smith R.W., Seymour C. B., Moccia R. D., Mothersill C. E. Irradiation of rainbow trout at early life stages results in trans-generational effects including the induction of a bystander effect in non-irradiated fish. *Environ. Res*. 2016;145:26–38. DOI: 10.1016/j.envres.2015.11.019.

© Смирнова Мария Васильевна (zbe3do4et@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

