

Радіорезистентність клітин пухлини

В. А. Зінченко

Український науково-дослідний інститут онкології та радіології МОЗ України
252022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

В огляді проаналізовано дані світової літератури стосовно радіорезистентності (РР) бластом як природної, так і набутої внаслідок опромінення, що є найважливішою причиною недостатньої ефективності променевої терапії злоякісних новоутворень, а також виникнення рецидивів. Зроблено спробу прослідкувати взаємозв'язок деяких особливостей пухлин клітин та їх стійкості до опромінення у зв'язку з можливими механізмами РР. Розглянуто залежність РР від гетерогенності пухлинних клітин, структурно-функціональних змін їхніх ДНК, деякі біохімічні параметри, пов'язані з РР.

Вступ. Радіочутливість (РЧ) різноманітних біологічних об'єктів — одне з головних питань радіобіології. Вона є окремим випадком у проблемі загальної чутливості біологічних систем, що проявляється при дії певного подразника — радіаційного, результуючої численних ендо- і екзогенних впливів, успадкованих та набутих особливостей.

На РЧ пухлини діє багато факторів, у тому числі гетерогенність клітинного складу в морфологічному та біохімічному відношеннях, обумовлена, з одного боку, знаходженням клітин у різних фазах мітотичного та життєвого циклів, з другого — присутністю у загальній популяції декількох клітинних ліній. Серед останніх можуть бути клони, які мають первинно високу РЧ або, навпаки, більш значну порівняно з пухлиною в цілому радіорезистентність (РР). РЧ може позначатися ступенем значущості (якісної та/або кількісної) реакції порівнюваних об'єктів при однаковій радіаційній дії або різницею доз радіації при рівнозначущості критеріїв біологічного ефекту.

Резистентність бластом до іонізуючого випромінювання, яка забезпечується присутністю РР клонів, відіграє суттєву роль у формуванні толерантності пухлини до променевої терапії і є біологічним підґрунтям рецидивів та пролонгації пухлинного процесу. РЧ різних об'єктів присвячено велику кількість радіобіологічних досліджень [1—4], тоді як РР вивчають, на жаль, недостатньо.

Резистентність клітин пухлини до ушкоджуючих впливів. Особливе значення у невдачах терапії злоякісних новоутворень має не стільки початково існуюча резистентність пухлинних клітин, скільки їх здатність набувати неспецифічну стійкість до протипухлинних агентів у процесі лікування [5—8]. Активно провадиться вивчення механізмів стійкості до протипухлинних хіміопрепаратів [9—11]. Найбільшу зацікавленість вчених викликає множинна лікарська стійкість (МЛС), котра виникає під впливом одного якогось препарату і далі за рахунок перехресної стійкості розповсюджуються відразу на декілька груп протипухлинних препаратів. Механізм «типової» МЛС відомий — це генетично обумовлений процес, який пов'язаний з гіперекспресією гена *mdr1* і гіперпродукцією білка, що ним кодується, — Р-глікопротеїна. Цей білок працює як енергозалежний насос, який «відкачує» з клітин проти градієнту концентрації безліч ліпофільних токсичних сполук, у тому числі і протипухлинні препарати. МЛС у динаміці посилюється завдяки селекції та накопиченню найстійкіших пухлинних клітин з множинною мультиплікацією гена МЛС [12—15].

Стойкість пухлинних клітин розвивається не тільки до лікарських засобів, але й до інших цитотоксичних факторів: високої та низької температури, до комплексів лікувальних агентів [16, 17], наприклад, до комбінованої дії гіпертермії, хіміотерапії та імуномодуляції [18]. Також було висвітлено стійкість клітин бластом до ультранизькотемпературної деструкції [19, 20]. Показано

[21], що в тканині пухлини протягом перших двох діб після кріодеструкції ДНК-синтезуюча функція клітин, як, вочевидь, і інші метаболічні процеси, блокована. На третю добу з'являлися перші поодинокі ДНК-синтезуючі клітини, що свідчило про відновлення функціональної активності окремих життєздатних клітин бластоми, які збереглися після кровопливу. Саме такі клітини стають початковим субстратом для рецидиву. Аналогічні результати отримано і на клінічному матеріалі [22].

Різнобічно досліджується резистентність неопластичних клітин до високих температур [23, 24]. На перевивній органотропній рабдоміосаркомі РА-2 щурів показано [24], що після 10-го циклу ступінчастого відбору до дії температури 43 °С підвищується на 1 % кількість стійких клоногенних клітин. До 15-го циклу у близько 2 % клоногенних клітин РА-2 виникла резистентність до підігріву вже при 44 °С. Надбання термостійкості клітинами супроводжувало різке зниження темпів формування легеневиx метастазів у РА-2 (термостійкий варіант) та збільшення проміжку часу між пасажами від 16—18 до 22—24 діб. У цих дослідах термостійкі клітини РА-2Т при γ -опроміненні були більш резистентними, ніж клітини РА-2. З цього походить, що виникнення РР мало неспецифічний характер.

Спостерігали перехресну резистентність до іонізуючої радіації і цисплатину [25, 26], до радіації і діаміноплатину II [27].

Набута РР являє собою прояв загальної неспецифічної реакції клітин — клітинного стресу [28, 29]. Неспецифічна стрес-реакція, викликана опроміненням, пов'язана з порушенням проникності мембран, гальмуванням різних метаболічних реакцій, морфологічними змінами, затримкою поділу клітин, зміною об'єму репарації. Специфіка ж виявляється у ймовірному характері ушкоджень унікальних структур, які призводять до репродуктивної загибелі клітин [30]. Відомо, що здатність пухлинних клітин реагувати на опромінення слід сприймати як один з проявів загальної чутливості, такої ж як, наприклад, термо- або хіміочутливість. Однак у певному розумінні РЧ є винятком, оскільки вона пов'язана з виникненням у клітинах особливих процесів: поллинання і міграції енергії, радіолізу, утворення вільних радикалів та інших фізико-хімічних змін. У зв'язку з вищевикладеним виникає питання про специфічність РЧ, її відмінність від інших видів чутливості. РЧ, з одного боку, може забезпечуватися тими біологічними механізмами, що й у випадках, пов'язаних з будь-якими фізичними та хімічними агентами, з другого боку, вважається [31], що РЧ обумовлена ре-

акцією певних структурних і біохімічних компонентів клітини, які не зачіпаються при дії інших факторів.

Механізми виникнення РР клітин пухлини. Однакові за типом пухлини, однакової гістологічної будови, розміру та локалізації, які зазнали впливу цілком ідентичного опромінення, у різних експериментах регресують різним чином [32, 33]. Ще 60 років тому було надруковано дані спостережень різних реакцій шкіри у пацієнтів з однаковими дозами і схемами опромінення. З сьогочасних позицій слід вважати, що вирішальну роль у цьому відіграють генетичні відмінності [34].

РР різних форм злоякісних новоутворень коливається у значних межах. В основному вона обумовлена реактивною здатністю вихідних клоногенних клітин, з яких походить пухлина. Низькодиференційовані пухлини переважно РЧ, а високодиференційовані — РР. До перших відносять ті, котрі руйнуються при дії доз, які надто мало впливають на оточуючі нормальні тканини. Клініко-експериментальні дослідження РР пухлин людини за допомогою трудомістких методик виявляють суттєві відмінності індивідуальної реакції злоякісних новоутворень на опромінення, добре відомі кожному онкорадіологу [35]. Прогноз променевої реакції пухлини пропонується робити з урахуванням ступеню васкуляризації пухлини, щільності її судинної системи, наявності осередків некрозу, розміру плеча на кривій доза — ефект, збудованій завдяки означенню РЧ клоногенних клітин, здатності останніх до відновлення від потенційно летальних ушкоджень та по інших параметрах.

Саме зміни генетичної структури популяцій пухлинних клітин і добір резистентних клітинних клонів складають основу розвитку стійкості пухлин до несприятливих факторів [36]. Автори слушно вважають, що в популяціях пухлинних клітин стійкі клони або передіснують, або виникають заново, а також, що розвиток резистентності призводить до глибоких перебудов каріотипу пухлини.

Концепція клональної еволюції пухлинних клітин, яка головним чином базується на даних цитогенетичного аналізу, виходить з того, що пухлини мають клональне походження і складаються з клітин з незмінним каріотипом. Пухлина прогресує внаслідок генетичної мінливості клітин в межах неопластичного клону, що призводить до появи все більш злоякісних мутантів, кожен з яких, витискуючи попередній клон, підвищує ступінь злоякісності пухлини в цілому [37].

Відбір у клітинній популяції ґрунтується на диференційованому розмноженні варіантів клітин, які відрізняються за спадковими якостями, причо-

му частка клітин швидкопроліферуючого варіанту збільшується, а повільнопроліферуючого -- зменшується [38]. Інтенсивність відбору характеризує швидкість витискання одного варіанту іншим.

Адаптація клітинних популяцій до окремих факторів середовища найшвидше проходить тоді, коли відбір відбувається за ознаками, які регулюються одним геном [39]. При цьому популяції стають адаптованими вже після одноразової селективної дії, яка викликає загибель усіх або майже усіх клітин, у яких відсутній необхідний ген. Коли в регуляції ознак бере участь декілька генів, одноразовий відбір стає неефективним; потрібний багаторазовий, багатоступінчастий відбір для адаптації клітинних популяцій, зокрема, до великих доз іонізуючої радіації [40].

Стійкість молекул, клітин, тканин пов'язана з проблемою надійності біологічних систем. В основі високої надійності клітинних популяцій пухлини лежать особливості їх розмноження, що забезпечують найвищу реалізацію потенційних можливостей клітин і проліферації: це аутокринна стимуляція розмноження за рахунок конститутивного синтезу ендогенного фактора росту, особливості стану спокою, функціонування мембранних рецепторів, підтримка гомеостазу на рівні популяції, відбір найрезистентніших клітин дія виникнення нових клонів [41].

Взаємозв'язок між гетерогенністю пухлин і їхньою РР. Походження від однієї клітини (клонально) не забезпечує збереження однорідності в межах клону [42]. У потомстві окремої клітини пухлини не тільки *in vitro*, але й *in vivo* порівняно швидко зростає каріотипова гетерогенність [43]. В основі фенотипової гетерогенності пухлин знаходиться дивергенція пухлинних клітин за ознаками нестабільності еволюціонуючого клону та багатоступінчастої селекції пухлинних клітин у відповідь на генетичні та епігеномні стимули [44].

Солідні пухлини людини на час виявлення є високогетерогенними утвореннями [42, 45]. Що стосується проблеми РР пухлинних клітин, то гетерогенність клітинного складу є наслідком еволюції і селекції клонів, а також резервом репопуляції пухлини.

До причин виникнення гетерогенності в пухлинах відносять такі: 1) підвищену генетичну нестабільність, властиву багатьом пухлинним клітинам, яка призводить до появи перебудов у молекулі ДНК; 2) диференціювання клітин пухлини; 3) злиття клітин, яке викликає появу нових клітинних варіантів (поліплоїдні клітини, полікаріони) [46].

Патологічні мітози також призводять до зро-

стання генетичної гетерогенності клітинних популяцій. Наслідком аберантних мітозів є виникнення хромосомних мутацій, які провокують нерівномірний розподіл матеріалу хромосом між дочірніми ядрами, що, в свою чергу, послуговує основним механізмом виникнення анеуплоїдії та підвищення генетичної гетерогенності [36].

Чим більша кількість у пухлині генетичних ліній, клітинних клонів, тим вища ймовірність наявності серед них клітин з високою РР або, навпаки, значною РЧ порівняно з пухлиною в цілому [31]. Висока клітинна неоднорідність пухлини забезпечує значну її здатність до пристосування при дії радіації, підвищену РР за рахунок клітин і клонів, які збереглися і започаткували повноцінних нащадків. Вочевидь, саме таким шляхом іде формування вторинної (набутої) РР.

Навіть при дуже великих дозах променевої терапії у пухлинах можуть зберегтися окремі життєздатні клітини [47, 48]. РР клітини можуть знаходитися і в РЧ пухлинах, саме такі клітини обумовлюють виникнення рецидивів [49, 50]. Таким чином, у кожній конкретній пухлині існує значна гетерогенність клітин за ступенем РР.

Структурно-функціональні зміни ДНК і РР клітин пухлини. Ступінь ушкодження генетичного матеріалу (ДНК) вважають також визначальним фактором не тільки у процесах, які призводять до загибелі клітини, але й при формуванні РР. Суттєву роль у репродуктивній загибелі опромінених клітин відіграють порушення структури і функцій макромолекул ДНК та їх комплексів з білками. Зміна структури ДНК може бути також наслідком змін, пов'язаних з підвищенням активності гідролаз. Виникаючі в цьому випадку хімічні модифікації середовища, продукти розпаду ушкоджених клітин, ферменти, які вивільнюються, можуть, у свою чергу, мати вплив на клітини і тканини. Розчинні «уламки» ДНК із загиблих клітин можуть реутилізуватися. Реутилізація нуклеозидів, нуклеотидів, цілих блоків ДНК регенеруючими клітинами сприяє не тільки пошвидченому відновленню, а ще й формуванню РР.

За сучасними уявленнями, розрізняють такі найважливіші типи радіаційних пошкоджень у структурі ДНК [51]: 1) однотяжові і/або двотяжові розриви ДНК; за летальний ефект відповідальні лише двотяжові розриви; 2) пошкодження азотистих основ полімерної ДНК; 3) внутрішньо- та міжмолекулярні зшивки (ДНК — ДНК, ДНК — білок); 4) розпад четвертинних структур.

При яких завгодно розривах порушується зчитування інформації з молекули ДНК, просторова макроструктура хроматину, що кінець кінцем ро-

бить клітину РЧ і призводить до девіталізації пухлини [41].

Велику роль відіграє зміна числа первинних нерепарованих локальних ушкоджень геному, яка обумовлює загибель клітин або появу сумісних з життям клітини наслідків опромінення — нових структурних мутацій — в результаті ураження механізму регулярної репарації. Порушення первинної структури ДНК призводить до появи у її вторинній структурі денатурованих ділянок. Доведено, що локально денатуровані ділянки утворюються в місцях появи однотяжових і парних розривів, але не модифікованих основ.

Незважаючи на те, що порушення вторинної структури ДНК може мати значення у формуванні РЧ клітин, вивченню рівня денатурованих змін ДНК приділяється занадто мало уваги — поодинокі роботи [52, 53].

Зміни вторинної структури ДНК загалом мають прихований, потенційний характер і виявляються тільки при додаткових впливах, які і викликають стабільну денатурацію. Вважають, що відмінність РР між клітинами пов'язана з неоднаковою радіаційною ушкодженістю вторинної структури ДНК в залежності від її нуклеотидного складу.

Структурна організація ДНК — галузь молекулярної біології, методи якої складні для клінічної онкології. Певний прогрес можна чекати від використання гістохімічних методик. Так, у публікації [54] пропонується цитофлюориметричне дослідження стабільності вторинної структури ДНК епітеліальних клітин при гіперплазії та злоякісних пухлинах ендометрія, а у роботі [55] — метод оцінювання ушкодження пухлинної тканини за ознакою порушення вторинної структури ДНК, який базується на фарбуванні зрізів по Браше.

РЧ компонентів нуклеопротейдного комплексу відрізняється від такої цих же компонентів, коли вони знаходяться у вільному стані. У той час як ДНК за рахунок свого неспецифічного стискання підвищує свою РР, білок завдяки частковому розгортанню на поверхні макромолекули легше ушкоджується іонізуючою радіацією.

Ступінь пригнічення синтезу ДНК корелює з РЧ клітин [56]. Клітини різних ліній і пухлин відрізняються за рівнем пригнічення ініціації синтезу ДНК. Це пов'язано з особливостями репліконної структури ДНК, а також визначається співвідношенням між числом РЧ і РР репліконів або кластерів репліконів у геномі. РР клітин пухлини знаходиться в прямій залежності від швидкості ліквідування двотяжових розривів та зшивок ДНК — білок [57].

Існує погляд на причину відмінності у РЧ тканин і клітин, яка полягає у здатності останніх до відновлення [58]. У досліджах доведено, що відмінності у РЧ між пухлинними клоногенними лініями тісно пов'язані з відмінностями у швидкості та здатності до репарації радіаційно індукованих ушкоджень ДНК [59]. Спроможність клітин відновлюватися від летальних ефектів опромінення та інших генотоксичних впливів за рахунок функцій внутрішньоклітинних ферментних систем репарації — це загальнобіологічна закономірність. А індукція репаративної активності — частина неспецифічного механізму клітинного стресу, який включається у відповідь на дію радіації; експресовані гени кодують синтез репаративних ферментів, наприклад O^6 -метилгуанін-трансферази [28].

Вихід ушкоджень ДНК і швидкість їх елімінації у РЧ та РР популяціях клітин ссавців не різняться [57]. Неоднакова реакція на опромінення (ступінь репродуктивної загибелі) залежить від здатності клітин до повноцінної репарації порушень структури ДНК. У РЧ клітинах репарація відбувається менш точно і досконало; можливо, протягом певного часу після опромінення (декілька годин) в них зберігається вищий залишковий рівень ушкоджень, що не встигли елімінувати та не виявляються сучасними методами дослідження. Таким чином, слід визнати, що підвищена здатність до відновлення після опромінення клітин злоякісних новоутворень корелює з їх РР.

Біохімічні зміни в пухлині і РР її клітин. У даній роботі переважно приділено увагу аналізу літератури по цитокінетичних змінах у пухлинах у зв'язку з проблемою РР, однак треба об'єктивно визнати і важливість біохімічних особливостей, які визначають стійкість до впливу радіації.

У першу чергу це стосується рівня сульфгідрильних груп, вміст яких у клітинах впливає на реакцію останніх на променевий фактор [60]. Відомо радіозахисна роль ендогенних небілкових сульфгідрильних сполук, а також те, що їх кількість пов'язана з рівнем РЧ клітин і тканин [31]. Існує кореляція між РЧ багатьох об'єктів і концентрацією в них SH-груп. Відомо також, що блокатори SH-груп значніше сенсibilізують клітини, які знаходяться у РР періодах клітинного циклу [61]. Рівень тіолів сироватки крові використовується як показник загального опору організму при патологічних станах [62]. Тіолові небілкові сполуки, 95 % яких випадає на долю глутатіону, є однією з найважливіших систем не тільки природної резистентності, але й РР клітин і організмів.

Вивчаючи взаємозв'язок між формуванням вторинно набутої РР клітин карциноми Герена і

динамікою вмісту тіолових груп у тканині пухлини та сироватці крові щурів, Барабой зі співавт. [63] дійшли висновку, що тканина пухлини і здорові тканини (сироватка крові) цих тварин реагують на фракціоновану променевою дію і на повторні курси променевої терапії реактивним збільшенням кількості вільних небілкових тіолових груп та зменшенням вмісту білкових тіолів.

Один з можливих підходів до пізнання механізмів РР — порівняння параметрів тканин та клітин, які відрізняються за РЧ. У клітинах пухлин з різною РЧ досліджують відмінності у вмісті ДНК, сумарного, основного та кислого білків, гістидину та аргініну, SH-груп, стійкість комплексу ДНК — білок до дії радіації. Для стану радіорезистентності характерний більш високий рівень SH-груп і менш потужний їх розпад після опромінення, а також значно вищий вміст ДНК, сумарного і основного білків та основних амінокислот. Показником РР може бути міцність комплексу ДНК — білок.

Не менш вагомими біохімічними особливостями клітин пухлини є продукція ними стресових білків (СБ) у відповідь на виникнення РР.

Численними спостереженнями доведено, що клітини, які зазнали несприятливих умов, опинившись у нормальному середовищі, не тільки відновлюють структуру і функцію, але й стають стійкішими до впливів, подібних вже перенесеним [28, 64]. Продукція СБ відіграє істотну роль у механізмі клітинного стресу як реакції-відповіді клітини на вплив екстремальних факторів різного походження [65, 66].

До цього часу відсутня повна ясність щодо функції СБ і механізмів їхньої дії [67—69]. Значну кількість досліджень присвячено кореляції між синтезом СБ (транскрипційною відповіддю) і експресією адаптивної відповіді [70, 71]. Показано, що в механізмі останньої вирішальну роль відіграють первинно утворені СБ [72]. Індуковані СБ специфічно пов'язані з ДНК, яка ушкоджена іонізуючою радіацією. Одержані дані [73] свідчать про існування неспецифічного стресового механізму захисту від дії ДНК-ушкоджуючих факторів, котрі, в свою чергу, пов'язані з розвитком адаптивної відповіді (у тому числі і перехресної) внаслідок впливу різних агентів. Інформація про індукцію СБ як при фракціонованому опроміненні, так і при виникненні вторинної РР у доступній літературі практично відсутня. У механізмі формування вторинної РР клітин карциноми Герена щурів дія іонізуючої радіації у дозі 8 Гр індукує у клітинах цієї карциноми експресію СБ з молекулярною масою (м. м.) 47, 69/70, 80/82, 107 і 140/150 кДа [74]. Останній білок не експресується за інших умов.

Протягом формування вторинно набутої РР (курс опромінення у дозі 50 Гр за п'ять фракцій чергувався з ретрансплантацією залишків рецидивуючої пухлини) білок з м. м. 140/150 кДа виявлявся не лише після тест-опромінення, але і синтез його ставав конститутивним. На думку авторів [74], мірою селекції РР є синтез білка 140/150 кДа, який з індукційного перетворюється на конститутивний, тобто закріплюється генетично на певному рівні, що реєструється без додаткової дії індуктора вже на третьому пасажі. Автори також вважають, що, якщо ґрунтуватися на уявленнях клонально-селекційної концепції пухлинного росту, в процесі формування РР відбувається селекція клітин, яким притаманна первинно підвищена експресія білка 140/150 кДа. Передбачається, що останній поряд з іншими факторами та механізмами бере участь у становленні фенотипу РР.

Викладений аналіз даних літератури переконливо доводить, що проблема РР клітин пухлини дійсно є однією з важливих проблем молекулярної біології, радіобіології, цитології, онкології, променевої терапії, яка потребує постійного послідовного дослідження. Доведено також, що РР, як і загальна резистентність біологічних систем до дії екстремальних агентів, є інтегральним проявом багатьох механізмів життєдіяльності як успадкованих, так і набутих. З одного боку, висока РР пухлини робить променевою терапію неефективною і обумовлює пролонгацію процесу та виникнення рецидивів. З другого боку, сама променевою терапія провокує формування РР, діючи як фактор відбору (тобто забезпечує переважне виживання, розмноження первинно РР клітинних клонів) і посилюючи продукцію захисних механізмів клітини (наприклад, біохімічних — продукцію стресових білків, ендогенних тіолів тощо). Ефективне подолання РР пухлин можливе лише з урахуванням цих складних механізмів.

В. А. Зинченко

Радиорезистентность клеток опухоли

Резюме

В обзоре проанализированы данные мировой литературы относительно радиорезистентности (РР) бластом как естественной, так и приобретенной в результате облучения, являющейся важной причиной недостаточной эффективности лучевой терапии злокачественных новообразований, а также возникающих рецидивов. Сделана попытка проследить взаимосвязь некоторых особенностей опухолевых клеток с их устойчивостью к облучению в связи с возможными механизмами РР. Рассмотрена зависимость РР от гетерогенности опухолевых клеток, структурно-функциональных изменений в их ДНК, некоторые биохимические параметры, сопряженные с РР.

V. A. Zinchenko

Radioresistance of tumor cells

Summary

Data of world literature on radioresistance (RR) of blastomas both natural and acquired in the result of radiation have been analyzed. RR is the most important reason of poor effectivity of radiotherapy of malignant neoplasms. The attempt to observe correlation of morphologic peculiarities of tumor cells with their resistance to radiation in connection with possible mechanisms of RR and state of rest in cell cycle of some genetic mechanisms, apoptosis and ploidity of tumor cells has been considered.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончаренко Е. Н., Кудряшов Ю. Б. Химическая защита от лучевого поражения.—М.: Изд-во МГУ, 1988.
2. Гудков И. Н. Клеточные механизмы пострадиационного восстановления растений.—Киев: Наук. думка, 1985.
3. Кузин А. М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке.—М.: Наука, 1995.—158 с.
4. Uckum F. M., Mitchell J. B., Obuz V. C. Radiation sensitivity of human B-lineage lymphoid precursor cells // *Int. J. Radiat. Oncol. and Biol. Phys.*—1991.—21, N 6.—P. 1553—1560.
5. Fisher H.-P. Morphological aspects of therapy resistance in liver tumor // 4 Int. Conf. Adv. Reg. Cancer Therapy: ICRCT 89 (Berchtesgaden, June 5—7, 1989): Abstrs.—Wednesday; Trosberg, 1989.—P. 97.
6. Townsend A. J., Cawan K. H. Glutathione S-transferases and antineoplastic drug resistance // *Cancer Bull.*—1989.—41, N 1.—P. 31—37.
7. Saunders P. Acquired resistance to antimetabolites: application antimetabolite-resistance cell lines in studies of drug metabolism // *Ibid.*—P. 20—25.
8. Нейфах А. А., Серпинская А. С. Выявление клеток с пониженной чувствительностью к цитостатикам с помощью флуоресцентных красителей // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.*—1988.—105, № 6.—С. 684—686.
9. Соляник Г. И., Коненко М. М., Чехун В. Ф., Кулик Г. И. Изменение роста карциномы Герена при возникновении резистентности к действию цисплатина и тиофосамида // *Эксперим. онкология.*—1992.—14, № 5.—С. 68—72.
10. Michowitz M., Dayan-Avidan G., Bar-Shira-Mayon B. et al. Drug resistance and its counteraction by cyclosporin A in function of metastatic potential, in the Lewis lung carcinoma system // *Cell. and Mol. Biol.*—1994.—40, N 4.—P. 551—60.
11. Huber K. R., Schidt W. F., Assaad B. et al. Human tumor cells resistant to verapamil // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1989.—161, N 3.—P. 1312—1318.
12. Титов К. В., Стюф И. Ю., Князев П. Г. Молекулярные аспекты феномена множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток // *Эксперим. онкология.*—1994.—16, № 4.—С. 241—251.
13. Райхлин Н. Т., Смирнова Е. А., Перевощикова А. Г. Апоптоз и его роль в механизмах регуляции роста опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью // *Архив патологии.*—1996.—58, № 2.—С. 3—8.
14. Sala M. La resistance aux drogues // *Concours Med.*—1992.—114, N 15.—P. 1357—1359.
15. Robert S., Gagliardi D. Approcher diagnostiques de la resistance pleiotropique aux medicaments anticancereux // *Cancer Commun.*—1989.—3, N 1.—P. 45—47.
16. Dodwell D. J., Poval J., Gerrard G. et al. Skin telangiectasia: the influence of radiation dose delivery parameters // *Clin. Oncol.*—1995.—7, N 4.—P. 248—250.
17. Levitt S. H., Aeppli D. M., Nierengarten M. E. The impact of radiation on early breast carcinoma survival. A Bayesian analysis // *Cancer.*—1996.—78, N 5.—P. 1035—1042.
18. Pontiggia P., Alonso K. Metastatic breast cancer refractory to usual therapy. A new treatment approach with curative intent for incurable disease // *South. Med. J.*—1994.—87, N 9.—P. 1132.
19. Курлянд В. А. Криолучевая терапия злокачественных новообразований (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—Киев, 1983.—34 с.
20. Курлянд В. А., Арунгазыева В. В., Кундзельский Л. П. Показатели жизнеспособности клеток после криодеструкции опухоли // *Вопр. онкологии.*—1979.—25, № 3.—С. 34—37.
21. Kurlyand V. A., Arungazyeva V. V., Kundzel'skii L. P. Viability of cells following cryodestruction of tumor // *J. Soviet Oncol.*—1980.—1, N 1.—P. 42—44.
22. Курлянд В. А., Коханевич Е. В. Лечение рака шейки матки методом комбинированной лучевой терапии и криодеструкции // VI Съезд онкологов УССР: Тез. докл.—Киев, 1980.—С. 527—528.
23. Вахтин Ю. Б., Трусова В. Д., Федорова Е. В. и др. Термо- и радиорезистентность опухолевых клеток // *Управление радиочувствительностью опухоли и нормальных тканей: Материалы V Всесоз. симпози.* (Алма-Ата, 27—29 мая 1987 г.).—Алма-Ата: Наука, 1988.—С. 93—95.
24. Козлов Н. Б. Гипсртермия: биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения.—Воронеж, 1990.
25. Britten R. A., Wahrenius H. M., White R. et al. Chemoresistant human tumor cells are less cross-resistant to fast neutrons than to photons // *Int. J. Radiat. Biol.*—1990.—57, N 3.—P. 605.
26. Кулик Г. И., Барабой В. А., Зинченко В. А. и др. Чувствительность к лучевой терапии резистентного к цисплатине штамма карциномы Герена // Тез. докл. III съезда онкол. Белоруссии.—Минск, 1991.—С. 314—315.
27. De Pooter C. M., Seallict P. J., Elst H. J. et al. Resistance patterns between cis-diaminedichloroplatinum (II) and ionizing radiation // *Cancer Res.*—1991.—51, N 1.—P. 4523.
28. Браун А. Д., Моженко Т. П. Неспецифический адаптационный синдром клеточной ситемы.—Л.: Наука, 1987.—232 с.
29. Календо Г. С. Ранние реакции клеток на ионизирующее излучение и их роль в защите и сенсбилизации.—М.: Энергоиздат, 1982.—96 с.
30. Эйбус Л. Х. Общая схема модификации лучевого поражения клеток // *Механизмы лучевой патологии / Под ред. Ю. Б. Кудряшова.*—М.: Изд-во МГУ, 1984.—С. 128—135.
31. Балмуханов С. Б., Ефимов М. Л. Радиочувствительность опухолей в эксперименте.—Алма-Ата: Наука, 1971.
32. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А., Козин С. В. Прогнозирование реакции опухоли на облучение и индивидуализация применения радиомодифицирующих агентов // *Мед. радиология.*—1986.—31, № 12.—С. 11—15.
33. Bentzen S. M. Steepness of the clinical dose-control curve and variation in the *in vitro* radiosensitivity of head and neck squamous cell carcinoma // *Int. J. Radiat. Biol.*—1992.—61, N 3.—P. 417—423.
34. Travis E. L. Radiation-induced fibrosis: from man to mouse to gene // *Radiat. Res.*, 1895—1995 / Eds U. Haden et al.—Wurzburg, 1995.—V. 2.—P. 755—760.
35. Дарьялова С. Л., Пелевина И. И., Саенко А. С. и др. Радиорезистентность опухолей человека (клинико-экспериментальный анализ) // *Мед. радиология.*—1990.—35, № 9.—С. 19.
36. Лобко Г. Н., Порубова Г. М. Резистентность опухолей: генетические аспекты.—Мн.: Наука и техника, 1989.
37. Исмаилов Б. И. Клональный анализ как способ прогно-

- зирования реакции опухолей на облучение // *Мед. радиология*.—1986.—31, № 12.—С. 41—47.
38. Вахтин Ю. Б., Пинчук В. Г., Шваембергер И. Н., Бутенко Э. А. Клонально-селекционная концепция опухолевого роста.—Киев: Наук. думка, 1992.—246 с.
 39. Вахтин Ю. Б. Генетическая теория клеточных популяций.—Л.: Наука, 1980.—168 с.
 40. Marks L. B., Dewhurst M. Accelerated repopulation: friend or foe exploiting changes in tumor growth characteristics to improve the «efficiency» of radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. and Biol. Phys.*—1991.—21, N 15.—P. 1377—1383.
 41. Календо Г. С., Серебряков Н. С., Андрушкевич В. В. Анализ причин высокой надежности популяций опухолевых клеток // *Надежность и гомеостаз биологических систем*.—Киев: Наук. думка, 1987.—С. 71—79.
 42. Киселева Е. Г. Резистентность опухоли и механизмы естественной резистентности при метастазировании // *Эксперим. онкология*.—1988.—10, № 1.—С. 3—8.
 43. Herppner H. Tumor heterogeneity // *Cancer Res.*—1984.—44, N 6.—P. 2259—2265.
 44. Nowell P. C. The clonal nature of neoplasia // *Cancer Cell.*—1989.—1, N 1.—P. 29—30.
 45. Сергеева Н. С., Свиридова И. К., Кирсанова О. А. и др. Гетерогенность химиочувствительности опухолевых клеток первичного узла и асцитической жидкости при раке яичников человека // *Эксперим. онкология*.—1994.—1, № 1.—С. 405—410.
 46. Jang X., Darling J. L., McMillan I. J. Heterogeneity of radiosensitivity in a human glioma cell line // *Int. J. Radiat. Oncol. and Biol. Phys.*—1992.—22, N 1.—P. 103—108.
 47. Виленчик М. М. Модификация канцерогенных и противоопухолевых эффектов облучения (биомедицинские аспекты).—М.: Медицина, 1985.—288 с.
 48. Семеняк О. Ю., Серебряков Н. Г., Календо Г. С. Реакция непродифференцирующихся опухолевых клеток на облучение // *Радиобиология*.—1988.—28, № 2.—С. 184—186.
 49. Модяев В. П., Зобнина М. Н., Дикович М. Ф. Содержание ДНК ядер и митотический режим клеток в диагностике лучевого патоморфоза опухолей // *Архив патологии*.—1991.—53, № 8.—С. 14—16.
 50. Ngo F. Q. H., Jia X., Lin T. C., Lee Y.-H. W. A cytosine-regulated mechanism for radiation-induced changes in tumor blood perfusion // *Proc. 10-th Int. Congr. Radiat. Res.*, 1895—1995: Abstr.—Wurzburg, 1995.—V. 1.—P. 270.
 51. Кудряшов Ю. Б. Лучевое поражение «критических систем» // *Лучевое поражение (острое лучевое поражение, полученное в эксперименте)* / Под ред. Ю. Б. Кудряшова.—М.: Изд-во МГУ, 1987.—С. 5—72.
 52. Эренпрейса Е. А., Сондоре О. Ю., Зирне Р. А. Конформационные изменения хроматина опухолевых клеток и феномен ядерной ахроматизации // *Эксперим. онкология*.—1988.—10, № 2.—С. 55—57.
 53. Иванов С. Д., Николаевская Л. В., Комар В. Е. Состояние ДНК и мембранные свойства лейкоцитов крови как индикатор лучевого поражения // *Мед. радиология и радиац. безопасность*.—1994.—39, № 1.—С. 50—52.
 54. Ганина К. П., Бойко Ю. В. Цитофлюорометрическое исследование стабильности вторичной структуры ДНК эпителиальных клеток при гиперплазии и раке эндометрия // *Цитология и генетика*.—1996.—30, № 6.—С. 23—27.
 55. Кандзельский Л. П., Курлянд В. А. Показатели ДНК-синтезирующей функции и вторичной структуры ДНК опухолевых клеток в оценке эффективности радиокриодеструкции опухолей // *Молекуляр. генетика и биофизика*.—1985.—10.—С. 108—111.
 56. Сынзыныс Б. И. Синтез ДНК как показатель реакции клеток на облучение и другие повреждающие воздействия // *Мед. радиология*.—1986.—31, № 12.—С. 60—62.
 57. Пелевина И. И., Саенко А. С. Радиобиологические предпосылки прогнозирования реакции опухоли на радиационные воздействия // *Там же*.—С. 3—10.
 58. Walker J.-A., Boreham D. R., Brown D. et al. Cisplatin inhibition of radiation-induced and repair mechanisms // *Proc. 10-th Int. Congr. Radiat. Res.*, 1895—1995: Abstr.—Wurzburg, 1995.—V. 1.—P. 230.
 59. Olive P. L., Banath J. P., MacPhail H. S. Lack of a correlation between radiosensitivity and DNA double-strand break induction or rejoining in six human tumor cells lines // *Cancer Res.*—1994.—54, N 15.—P. 3939—3946.
 60. Барабой В. А., Брехман И. И., Голотин В. Г. Перекисное окисление и стресс.—С. Петербург: Наука, 1992.—148 с.
 61. Biude S., Stobbe C. C., Chapman J. D. The intrinsic radiosensitivity of some human tumor cells throughout their cell cycles // *Radiat. Res.*—1997.—147.—P. 416—421.
 62. Чеботарев Е. Е., Барабой В. А., Дружина Н. А. и др. Окислительные процессы при гамма-нейтронном облучении организма // Под ред. Е. Е. Чеботарева.—Киев: Наук. думка, 1986.—216 с.
 63. Барабой В. А., Кулик Г. И., Зинченко В. А., Король В. И. Содержание тиоловых групп в сыворотке крови и в ткани опухоли крыс с интактными и радиорезистентными вариантами карциномы Герена // *Укр. биохим. журн.*—1996.—68, № 1.—С. 61—65.
 64. Соловьян В. Т. Приспособление клеток к неблагоприятным факторам. Характеристика адаптивных ответов // *Биополимеры и клетка*.—1990.—6, № 4.—С. 32—43.
 65. Барабой В. А., Гресс В. Э. Стрессовые белки: природа и биологическая роль у млекопитающих // *Актуал. пробл. медицины и биологии*.—1988.—2.—С. 420—432.
 66. Гикошвили Т. И., Белецкий И. П., Виленчик М. М., Кузин А. М. Исследование механизмов перекрестной индукции термо- и радиорезистентности в проростках *Zea Mays* // *Радиобиология*.—1988.—28, № 5.—С. 714—716.
 67. Carper S. W., Dutty J. J., Garner E. W. Heat shock proteins in thermotolerance and other cellular processes // *Cancer Res.*—1987.—47, N 15.—P. 5249—5255.
 68. Кинев А. В., Лагутенко О. И., Ласунская Е. Б. и др. Влияние внеклеточного БТШ-70 на метаболизм и жизнеспособность клеток // *Цитология*.—1994.—36, № 6.—С. 524—525.
 69. Van Bergen P. M. P., Wilbert A. M. Linnemans Heat shock gene expression and cytoskeletal alterations in mouse neuroblastoma cells // *Exp. Cell Res.*—1987.—N 171.—P. 367.
 70. Рекославская Н. И. Адаптационные изменения в белковом и аминокислотном обмене у растений в условиях водного стресса // *Стрессовые белки растений*.—Новосибирск: Наука, 1989.—С. 113—142.
 71. Дианова И. И., Салганик Р. И. Индуцированный синтез белков теплового шока и их роль в адаптации к действию высоких температур // *Там же*.—С. 43—59.
 72. Burdon R. H., Gill V., Evans C. R. Active oxygen species and heat shock proteins // *Stress proteins induction and function*.—Berlin: Springer, 1990.—P. 19—25.
 73. *Stress proteins in biology and medicine* // Eds R. J. Marimoto et al.—New York: Cold Spring Harbor Lab., 1991.
 74. Зинченко В. А., Осипова Л. О., Барабой В. А. Продукція стресових білків у механізмі формування вторинної радіорезистентності клітин карциноми Герена шурів // *Биополимеры и клетка*.—1996.—12, № 2.—С. 62—67.

Надійшла до редакції 22.09.97