

# Ռադիոմոդիֆիկացիան ճառագայթային թերապիայում Համառոտ ակնարկ

Լուսինե Մ. Մուրադյան<sup>1,\*</sup>, Պարույր Մ. Անտոնյան<sup>2</sup>, Դիանա Մ. Մուրադյան<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Վ.Ա. Ֆանարջյանի անվան Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն, Երևան, Հայաստան

<sup>2</sup>«ԻՐԱ Մեդիքլ Գրուպ» բժշկական կենտրոն, Երևան, Հայաստան

<sup>3</sup>Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան, Երևան, Հայաստան

## ԱՄՓՈՓՈՒԳԻՐ

Ճառագայթային թերապիայի (ՃԹ) զարգացումը ընթանում է երկու հիմնական ուղղություններով: Առաջինը գործիքային և ապարատային մասի օպտիմալացումն է, որը նպաստում է դոզավորման ճշգրտության բարձրացմանը և ճառագայթի ազդեցության ճշգրտությանը բացառապես ուռուցքի վրա: Երկրորդ ուղղությունը ռադիոմոդիֆիկացիան է, որը հնարավորություն է տալիս բարձրացնել ուռուցքային բջիջների զգայունությունը ճառագայթման նկատմամբ, մեծացնել տեղային օքսիդատիվ սթրեսը և նվազագույնի հասցնել կողմնակի ազդեցությունները:

ՃԹ արդյունավետությունը բարձրացնելու հնարավոր ուղիներից մեկն այնպիսի մեթոդների և միջոցների օգտագործումն է, որոնք թույլ են տալիս ընդլայնել ռադիոթերապիայի ներուժը, այսինքն՝ ընտրողաբար ուժեղացնել ուռուցքային և

նվազեցնել նորմալ հյուսվածքների վնասումները: Այս տեսանկյունից խոստումնալից է թվում ոչ ստանդարտ բաժնետրաման եղանակների և ռադիոմոդիֆիկատորների ուսումնասիրությունը: Ռադիոմոդիֆիկատորները կարող են լինել ինչպես ֆիզիկական, այնպես էլ քիմիական (դեղամիջոցների տեսքով): Այսպես ասած է, որ ճառագայթման կուտակային չափաքանակի ավելացումը 10-20%-ով կարող է նպաստել մի շարք ուռուցքների ամբողջական բուժմանը, սակայն նորմալ հյուսվածքների վնասումը զգալիորեն կաճի՝ հանգեցնելով ծանր բարդությունների: Ուստի ռադիոմոդիֆիկացիայի հարցերը մնում են որոշիչ գործոն ՃԹ արդյունավետության հետագա բարձրացման գործում:

*Հիմնաբաներ՝ ճառագայթային թերապիա, քիմիաթերապիա, ռադիոմոդիֆիկացիա, ռադիոսենսիբիլիզացիա, ռադիոպրոտեկցիա*

## ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Նախորդ դարի 60-ական թվականներին ճառագայթային թերապիան (ՃԹ) լայն կիրառություն գտավ ամբողջ աշխարհում, որպես քաղցկեղի բուժման հիմնական մեթոդներից մեկը և մինչ այսօր պայքարի արդյունավետ միջոց է ուռուցքային հիվանդությունների դեմ: ՃԹ զարգացումը ընթանում է երկու հիմնական ուղղություններով: Առաջինը գործիքային և ապարատային մասի օպտիմալացումն է, որը նպաստում է դոզավորման ճշգրտության բարձրացմանը և ճառագայթի ազդեցության ճշգրտությանը բացառապես ուռուցքի վրա: Երկրորդ ուղղությունը ռադիոմոդիֆիկացիան է, որը հնարավորություն է

տալիս բարձրացնել ուռուցքային բջիջների զգայունությունը ճառագայթման նկատմամբ, մեծացնել տեղային օքսիդատիվ սթրեսը և նվազագույնի հասցնել կողմնակի երևույթները:

Ակնհայտ է որ չարորակ գոյացություններով հիվանդների բուժման ժամանակ գործ ենք ունենում ոչ թե ստանդարտ բջջային կուլտուրաների, այլ տարասեռ ուռուցքային բջիջների և ուռուցքը շրջապատող նորմալ հյուսվածքների հետ: Ուստի, փնտրվում են ուղիներ, որոնք կարող են ազդել ուռուցքի վրա՝ մեծացնելով դրա զգայունությունը, միաժամանակ չոչնչացնելով օրգանիզմի առողջ բջիջները: ՃԹ արդյունավետությունը բարձրացնելու հնարավոր ուղիներից մեկն այնպիսի մեթոդների և միջոցների օգտագործումն է, որոնք

\*Կոնտակտային հեղինակ. Imuradyanonco@gmail.com, +374 91 328 746

10.54235/27382737-2023.v3.1-22. Published online: 30 November 2023

թույլ են տալիս ընդլայնել ռադիոթերապևտիկ ներուժը, այսինքն՝ ընտրողաբար ուժեղացնել ուռուցքային և նվազեցնել նորմալ հյուսվածքների վնասումները: Այս դիրքերից խոստումնալից է թվում ոչ ստանդարտ բաժնևորման եղանակների ուսումնասիրությունը (թերբաժնևորում, գերբաժնևորում, դինամիկ բաժնևորում), ինչպես նաև հյուսվածքների ռադիոզգայունության վերահսկումը տարբեր տեսակի ռադիոմոդիֆիկատորների միջոցով: Ռադիոմոդիֆիկացիան ներառում է երկու հասկացություն՝ ռադիոսենսիբիլիզացիա և ռադիոպրոտեկցիա: Ռադիոսենսիբիլիզացիան (բառացի՝ ճառագայթազգայունացում), անկախ փոփոխվող նյութի գործողությունից (ճառագայթումից առաջ կամ հետո), օժտված է ճառագայթման ազդեցության ուժեղացումով: Դրա գործողության մեխանիզմը կախված է ոչ թե էֆեկտների հաջորդականությունից, այլ ուռուցքի նկատմամբ դրա ընտրողականության աստիճանից, որն ի վերջո հանգեցնում է հակաուռուցքային էֆեկտի ընտրովի ուժեղացմանը սիներգիզմով կամ պոտենցումով: Ընդհակառակը, ռադիոպրոտեկցիան (բառացի՝ ճառագայթապաշտպանություն) նպաստում է առողջ հյուսվածքների ճառագայթային վնասումների նվազեցմանը [1]:

**ՌԱԴԻՈՍԵՆՍԻԲԻԼԻԶԱՑԻԱ**

Ռադիոսենսիբիլիզատորները միացություններ են, որոնք ճառագայթման հետ զուգակցվելիս ապահովում են ուռուցքի վրա ավելի մեծ ճնշում, քան յուրաքանչյուրի ազդեցությունը առանձին վերցրած: Ուռուցքների զգայունության վրա կարող են ազդել այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են բջիջների տարբերակման աստիճանը (որքան ցածր է տարբերակումը, այնքան բարձր է ռադիոզգայունությունը), բջջային ցիկլի փուլերը (M և G2 փուլերի բջիջները առավել զգայուն են), չարորակ գոյացության տեսակը և բուժման մեջ օգտագործվող ճառագայթման տեսակը: Հայտնի է, որ թթվածինը հզոր ռադիոսենսիբիլիզատոր է ազատ ռադիկալների առաջացման շնորհիվ [2]: Հյուսվածքների բարձր թթվածնացումը հանգեցնում է ռադիոզգայունության բարձրացման: Թթվածնի միմետրիկները իրենց գործողությամբ նման են թթվածնին և ներառում են բարձր էլեկտրոնային մերձեցում ունեցող միացություններ, որոնցում էլեկտրոն-աֆին նիտրո-խումբը փոխազդում է իոնացնող ճառագայթման ազդեցության տակ ձևավորված ռադիկալների հետ: Թթվածնի ամենահայտնի միմետրիկները նիտրո-խումբ պարունակող միացություններն են և ազոտի օքսիդները [3]: Բժշկական պրակտիկայում գլուխ-պարա-

նոցի ուռուցքների բուժման համար օգտագործվում է նիմորազոլը, 5-նիտրոմիդազոլը: Դրանց արդյունավետությունը և ռադիոսենսիբիլիզացնող ազդեցությունը հաստատված են կլինիկորեն [4]:

Կլինիկական պրակտիկայում ֆիզիկական մոդիֆիկատորներից լայնորեն կիրառվում են նաև տեղային և ընդհանուր հիպերթերմիան և հիպերգլիկեմիան: Ուռուցքում ստեղծված ջերմաստիճանից կախված՝ հիպերթերմիան կարող է թողնել զգայունացնող (39-40°C) կամ անկախ ցիտոտոքսիկ (41-42°C) ազդեցություն, ինչպես նաև հնարավորություն է տալիս հաղթահարել հիպօքսիկ բջիջների ռադիոդիմադրողականությունը [5]: Հիպերգլիկեմիան կապված է քաղցկեղի բջիջների ինտենսիվ անաերոբ գլիկոլիզի ունակության հետ [6]: Այնուամենայնիվ, հիպերգլիկեմիան լայն կիրառություն չի գտել բուժման մեջ, քանի որ գլյուկոզի արդյունավետ կոնցենտրացիան (22-28 մմոլ/լ) համապատասխանում է հիպերգլիկեմիկ կոմայի մակարդակին, որն անվտանգ չէ և պահանջում է ինտենսիվ թերապիա: Ցածր ինտենսիվության լազերային ճառագայթման օգտագործումը ապահովում է հակահիպօքսիկ ազդեցություն, ուժեղացնում է միկրոշրջանառությունը ուռուցքում, ինչը, իր հերթին, հանգեցնում է թթվածնի ավելացմանը և, համապատասխանաբար, մեծացնում ուռուցքի ռադիոզգայունությունը [6]:

Բարձր գնահատելով ներկայացված մեթոդների մոդիֆիկացիոն հատկությունները՝ պետք է նշել, որ դրանցից շատերն ունեն զգալի թերություններ.

- ▶ Հիպերբարիկ թթվածնացման օգտագործումը սահմանափակված է մեթոդաբանության բարդությամբ և պահանջում է հատուկ թանկարժեք սարքավորումներ:
- ▶ Էլեկտրոն-ակցեպտորային արդյունավետ միացությունները շատ թունավոր են, իսկ ոչ թունավոր չափաբաժիններով զգայունացնող ազդեցությունը ցածր է:
- ▶ Հիպերգլիկեմիան առաջացնում է կողմնակի երևույթներ՝ հիպերթերմիա, դող, սրտխառնոց, արյան ճնշման բարձրացում:

Այս առումով ներկայումս աշխատանքներ են տարվում հակաուռուցքային դեղամիջոցների լայն կիրառմամբ, որպես ռադիոզգայունացնող միջոցներ: Ռադիոմոդիֆիկացիայի այս մեթոդը ճիշտ ընթացքում ուռուցքի վնասումը ուժեղացնելու առավել մատչելի և վերարտադրելի մեթոդներից է: Ցիսպլատինի վրա հիմնված քիմիաճառագայթային թերապիան ստանդարտ բուժում է մի շարք ուռուցքների համար, այդ թվում՝ թոքի կամ արգանդի վզիկի քաղցկեղի [7]: Ճառագայթման հետ համակցված գործողության

դեպքում ԴԼԹ (դեզօքսիդիբոնուլեինաթթու) վսասումների կուտակումը հանգեցնում է վերականգնողական համակարգերի անբավարարության և բջջային մահվան ավելացման: Մեկ այլ դեղամիջոց, որն ակտիվորեն օգտագործվում է քիմիաճառագայթային բուժման մեջ՝ դոքսոտուբիցինն է [8]: Դոքսոտուբիցինը առաջացնում է ԴԼԹ վսասում և G2/M փուլում արգելակում է բջիջներում տոպոիզոմերազ II-ը: ՃԹ-ն լրացնում է այդ դեղամիջոց ներգործությունը [9]: Ռադիոսենսիբիլիզացիան հակամետաբոլիտներով լավ կլինիկական արդյունքներ է տվել արգանդի վզիկի, գլխի-պարանոցի քաղցկեղով հիվանդների մոտ [10]: Չնայած հակամետաբոլիտների մեծ մասը ուղղված է ԴԼԹ վերարտադրության խանգարմանը, դրանք տարբերվում են իրենց գործողության մեխանիզմներով: Ֆտորուրացիլը, կապեցիտաբինը, դոցետաքսելը նույնպես լավ արդյունքներ են ցուցաբերել ՃԹ հետ համակցված գործողության մեջ աղետամոքսային ուղու քաղցկեղի դեպքում՝ ԴԼԹ վսասումների քանակի ավելացման հաշվին [11]: Գեմցիտաբինը լայնորեն հայտնի է իր սենսիբիլիզացնող հատկություններով ավելի քան 4 տասնամյակ: Այն ունի բջիջների բաժանման ցիկլը սինքրոնացնելու հատկություն (միտոզի S փուլի ապակարգավորում), թեև որոշակի դեր է վերապահված ԴԼԹ հատուկ շրջանների վսասմանը և ապոպտոզի ձևավորմանը: Գեմցիտաբինը բարձր արդյունավետությամբ կիրառվում է թոքի ոչ մանր բջջային քաղցկեղով հիվանդների մոտ [12]:

### ՈԱԴԻՈՊՐՈՏԵԿՑԻԱ

Հայտնի է, որ իոնացնող ճառագայթները, փոխազդելով նյութի հետ, առաջացնում են մեծ քանակությամբ էներգիայով օժտված էլեկտրոններ և իոններ, որոնք անջատվում են ատոմներից: Այս գործընթացի արդյունքում ձևավորվում են երկու տիպի լիցքավորված մասնիկներ կամ իոններ՝ ընդհանուր դրական լիցքով մոլեկուլ և բացասական լիցքով ազատ էլեկտրոններ, այսինքն՝ տեղի է ունենում իոնացում [13]: Բջջի վրա իոնացնող ճառագայթման ազդեցությամբ առաջանում են թթվածնի ռեակտիվ տեսակներ և ազատ ռադիկալներ, որոնք հանգեցնում են բջիջների բնականոն կենսագործունեության ֆունկցիոնալ խանգարումների և օքսիդատիվ սթրեսի: Հակաօքսիդիչ գործողության մեխանիզմի հիմքում ընկած է լիպիդային պերօքսիդացման շղթայական ռեակցիաների արգելակումը [14]:

▶ Վիտամին E-ի (տոկոֆերոլ) ածանցյալները հայտնի են որպես հակաօքսիդանտներ ավելի

քան 30 տարի և լավ ուսումնասիրվել են որպես ռադիոպրոտեկտորներ:

▶ Վիտամին C-ն (ասկորբինաթթու) գործում է որպես օքսիդավերականգնողական բուֆեր, որը կարող է նվազեցնել և դրանով իսկ չեզոքացնել թթվածնի ռեակտիվ տեսակները՝ պաշտպանելով լիպիդային թաղանթները և սպիտակուցները օքսիդատիվ վսասումներից:

▶ Հակաօքսիդանտների ռադիոպրոտեկտոր ազդեցության վրա ազդող հիմնական գործոններից մեկը, որով դրանք կարող են նվազեցնել և ուժեղացնել բջիջների գենետիկական վսասումները ճառագայթման ժամանակ, իոնացնող ճառագայթման դոզայի հզորությունն է [15]: Այս համատեքստում արժե նշել սելենի ազդեցությունը: Սելենի աղերը հայտնի են իրենց ունակությամբ՝ պաշտպանելու նորմալ բջիջները ճառագայթումից [16]: Սակայն տվյալները հակասական են երկակի էֆեկտի առկայության պատճառով: Կան աշխատություններ, որոնք հաստատում են սելենի թե՛ հակաօքսիդանտ, թե՛ պրօօքսիդանտ հատկությունների առկայությունը, ինչը թույլ է տալիս օգտագործել այն որպես ռադիոսենսիբիլիզացնող միջոց [17]: Սելենի աղերի հակաօքսիդանտ հատկությունները հավանաբար կապված են սպիտակուցների և պեպտիդների դիսուլֆիդային կապերի կրճատումը կատալիզացնելու ունակության հետ [18]:

▶ Քանի որ ՃԹ կողմնակի ազդեցությունների մեծ մասը բորբոքային է, հակաբորբոքային միացությունները ուսումնասիրվում են որպես սինթետիկ կամ բնական ծագման պաշտպանիչներ [19]: Կուրկումինը անվտանգ և լավ հանդուրժվող բնական միացություն է՝ բարձր հակաբորբոքային ազդեցությամբ, որը կարող է կիրառվել ՃԹ հետ համատեղ [20]: Այն նվազեցնում է մաշկի բորբոքային ռեակցիաները և մոլեկուլիտները [21]: Հարկ է նաև նշել, որ կուրկումինը համարվում է նաև ռադիոսենսիբիլիզատոր վերնամաշկային աճի գործոնի ընկալիչի (epidermal growth factor receptor, EGFR) գենի և բետա-տրանսֆորմացնող աճի գործոնի (transforming growth factor beta, TGF-β) ուղու արտահայտված ճնշման և ԴԼԹ վերականգնման մեխանիզմների ճնշման հաշվին, ինչը հանգեցնում է ճառագայթման հետևանքով առաջացած բջիջների մահվան ավելացմանը [22]:

▶ Ճառագայթապաշտպան հատկություններով օժտված դեղերի մի մեծ խումբ են ամինոթիոլները, որոնց ռադիոպաշտպանիչ հատկությունները կապված են «թթվածնային էֆեկտի» մասնակի չեզոքացման հետ: Դրանք մասնակցում են օքսիդավերականգնման ռեակցիաներին՝ OH-ի կլանման և «քիմիական ռեդուկ-

ցիայի» (SH խմբերից H-ի պոկման) շնորհիվ [23]: Ամֆոստինը միակ բջջապաշտպան միջոցն է, որը հաստատվել է ԱՄՆ Պարենի և դեղորայքի վարչության (FDA) կողմից որպես ռադիոկանխարգելիչ միջոց: Ամֆոստինի պաշտպանիչ մեխանիզմը ներառում է հակառադիկալային ազդեցություն, ԴՆԹ պաշտպանություն և վերականգնում, ինչպես նաև հիպօքսիայի մակաձում (ինդուկցիա) [24]:

► Ոչ միայն քիմիական նյութերն ունեն ճառագայթազգայունացնող ազդեցություն: Ներկայումս հաղորդվում է նոր ռադիոսենսիբիլիզատորների ստեղծման մասին, որոնք հիմնված են բարձր ատոմային թվով նանոնյութերի վրա [25]: Առանձնահատուկ ուշադրություն է դարձվում ոսկու նանոմասնիկներին, որոնք կարող են օգտագործվել տարբեր ձևերով՝ ինչպես թերապիայի, այնպես էլ ախտորոշման մեջ [26]: Նանոմասնիկները առաջացնում են ԴՆԹ վնասում և օքսիդատիվ սթրես: Ուռուցքի մեջ ոսկու նանոմասնիկները կուտակվելիս կարող են զգալիորեն ուժեղացնել ճԹ ազդեցությունը՝ միաժամանակ նվազեցնելով համակարգային կողմնակի ազդեցությունները՝ նվազեցնելով չափաքանակը [27]:

Ընդհանուր առմամբ, այս ռադիոնոդուլյա-

տորները ներառում են տարբեր տեսակի մակրոնուկլեուլներ, փոքր մոլեկուլային դեղամիջոցներ և միացություններ, վիտամիններ, սպիտակուցներ, որոնք համակցված են տարբեր բուժման ուղեցույցների հետ՝ օգտագործելով ճառագայթման տարբեր չափաբաժիններ: Ապացուցված է, որ ճառագայթման կուտակային չափաքանակի ավելացումը 10-20%-ով կարող է նպաստել մի շարք ուռուցքների ամբողջական բուժմանը, սակայն նորմալ հյուսվածքների վնասումը զգալիորեն կաճի, ինչը կհանգեցնի ծանր բարդությունների: Ուստի ռադիոնոդուլյացիայի հարցերը մնում են որոշիչ գործոն ճԹ արդյունավետության հետագա բարձրացման գործում [28]:

## ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ

Հաշվի առնելով, որ ներկայումս ճԹ-ում կիրառվող բարդ սարքավորումները հասել են իրենց կատարելագործման և զարգացման առավելագույն սահմանին՝ ռադիոսենսիբիլիզացիայի և ռադիոպրոտեկցիայի նոր մեխանիզմների որոնումը մնում է արդիական խնդիր՝ ճԹ արդյունավետության զգալի և շարունակական բարձրացման համար:

## ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Rosen EM, Day R, Singh VK. New approaches to radiation protection. *Front Oncol.* 2015;4:381.
- Richardson RB, Harper M-E. Mitochondrial stress controls the radiosensitivity of the oxygen effect: implications for radiotherapy. *Oncotarget.* 2016;7(16):21469-483.
- Oronsky BT, Knox SJ, Sciacinski JJ. Is nitric oxide (NO) the last word in radiosensitization? A review. *Transl Oncol.* 2012;5(2):66-71.
- Overgaard J, Eriksen JG, Nordmark M, et al. Plasma osteopontin, hypoxia, and response to the hypoxia sensitizer nimorazole in radiotherapy of head and neck cancer: results from the DAHANCA 5 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(10):757-64.
- Kaur P, Hurwitz MD, Krishnan S, Asea A. Combined hyperthermia and radiotherapy for the treatment of cancer. *Cancers (Basel).* 2011;3:3799-3823.
- Tang L, Wei F, Wu Y, et al. Role of metabolism in cancer cell radioresistance and radiosensitization methods. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):87.
- Katke A, Nanda R, Thejaswini B, et al. Weekly vs. tri-weekly cisplatin based chemoradiation in carcinoma cervix: a prospective randomized study of toxicity and compliance. *Reports Pract Oncol Radiother.* 2021;26(6):948-54.
- Chen JLY, Pan CK, Lin YL, et al. Preclinical evaluation of PEGylated liposomal doxorubicin as an effective radiosensitizer in chemoradiotherapy for lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(12):1131-42.
- Xu WH, Han M, Dong Q, et al. Doxorubicin-mediated ra-

- diosensitivity in multicellular spheroids from a lung cancer cell line is enhanced by composite micelle encapsulation. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:2661-71.
- Shewach DS, Lawrence TS. Antimetabolite radiosensitizers. *J Clin Oncol.* 2007;25(26):4043-50.
- Chakravarty T, Crane CH, Ajani JA, et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy as preoperative treatment for localized gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(2):581-6.
- Bergman AM, Pinedo HM, Talianidis I, et al. Increased sensitivity to gemcitabine of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein-overexpressing human cancer cell lines. *Br J Cancer.* 2003;88(12):1963-70.
- Sala L, Zerolová A, Rodriguez A, et al. Folding DNA into origami nanostructures enhances resistance to ionizing radiation. *Nanoscale.* 2021;13(25):11197-203.
- Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):1000-13.
- González E, Cruces MP, Pimentel E, Sánchez P. Evidence that the radioprotector effect of ascorbic acid depends on the radiation dose rate. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018;62:210-4.
- Farhood B, Mortezaee K, Motevaseli E, et al. Selenium as an adjuvant for modification of radiation response. *J Cell Biochem.* 2019;120(11):18559-71.
- Short SP, Williams CS. Selenoproteins in tumorigenesis and cancer progression. *Adv Cancer Res.* 2017;136:49-83.

18. Labunskyy VM, Hatfield DL, Gladyshev VN. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiol Rev.* 2014;94(3):739-77.
19. Zoi V, Galani V, Tsekeris P, et al. Radiosensitization and radioprotection by curcumin in glioblastoma and other cancers. *Biomedicines.* 2022;10(2):312.
20. Tawfik SS, Abouelella AM, Shahein YE. Curcumin protection activities against  $\gamma$ -Rays-induced molecular and biochemical lesions. *BMC Res Notes.* 2013;6:375.
21. Shabeeb D, Musa AE, Ali HSA, Najafi M. Curcumin protects against radiotherapy-induced oxidative injury to the skin. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:3159-63.
22. Zeng Y, Du Q, Zhang Z, et al. Curcumin promotes cancer-associated fibroblasts apoptosis via ROS-mediated endoplasmic reticulum stress. *Arch Biochem Biophys.* 2020;694:108613.
23. Vasin MV, Ushakov IB. Comparative efficacy and the window of radioprotection for adrenergic and serotonergic agents and aminothiols in experiments with small and large animals. *J Radiat Res.* 2015;56(1):1-10.
24. Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist.* 2007;12(6):738-47.
25. Xie J, Gong L, Zhu S, et al. Emerging strategies of nano-material-mediated tumor radiosensitization. *Adv Mater.* 2019;31(3):1802244.
26. Schuemann J, Berbeco R, Chithrani DB, et al. Roadmap to clinical use of gold nanoparticles for radiation sensitization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(1):189-205.
27. Borran AA, Aghanejad A, Farajollahi A, et al. Gold nanoparticles for radiosensitizing and imaging of cancer cells. *Radiat Phys Chem.* 2018;152:137-44.
28. Chin MS, Siegel-Reamer L, FitzGerald GA, et al. Association between cumulative radiation dose, adverse skin reactions, and changes in surface hemoglobin among women undergoing breast conserving therapy. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2017;4:15-23.

## Radiomodification in radiation therapy A brief literature review

Lusine M. Muradyan<sup>1\*</sup>, Paruyr M. Antonyan<sup>2</sup>,  
Diana M. Muradyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fanarjyan National Center of Oncology, Yerevan, Armenia  
<sup>2</sup>"IRA Medical Group" Medical Center, Yerevan, Armenia  
<sup>3</sup>Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia

### ABSTRACT

The development of radiation therapy (RT) takes place in two main directions. The first is the optimization of the instrumental part, which contributes to the increase in the accuracy of dosage and the precision of the beam exposure exclusively on the tumor. The second direction is radiomodification, which allows increasing the sensitivity

of tumor cells to radiation, enhancing the local oxidative stress, and minimizes side effects. One of the possible ways to improve the effectiveness of RT is the use of methods that can expand the radiotherapeutic potential, which selectively enhances damage to the tumor and reduces damage to normal tissues. The study of non-standard fractionation and radiomodifiers appears to be promising. Radiomodifiers can be both physical and chemical (as anti-tumor medications). It has been shown that increasing the cumulative radiation dose by 10-20% contributes to the complete cure of some tumors, but significantly increases the damage to normal organs and tissues leading to severe side effects. Therefore, radiomodulation remains a key factor for the effectiveness of RT.

**Keywords:** radiation therapy, chemotherapy, radiomodification, radiosensitization, radioprotection.

## Радиомодификация в лучевой терапии Краткий обзор литературы

Лусине М. Мурадян<sup>1\*</sup>, Паруйр М. Антонян<sup>2</sup>,  
Диана М. Мурадян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный центр онкологии им. В.А. Фанарджяна, Ереван, Армения  
<sup>2</sup>Медицинский центр «ИРА Медикал Груп», Ереван, Армения  
<sup>3</sup>Ереванский Государственный Медицинский Университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

### АБСТРАКТ

Развитие лучевой терапии (ЛТ) идет в двух основных направлениях. Первое – оптимизация инструментально-аппаратной части, что способствует повышению точности дозирования и прецизионности воздействия пучка исключительно на опухолевый очаг. Второе направление – радиомодификация, позволяющая повысить чувствительность клеток опухоли к излучению,

усилить локальный окислительный стресс и минимизировать побочное действие. Одним из возможных направлений повышения эффективности ЛТ является использование способов и средств, позволяющих расширить радиотерапевтический потенциал, т.е. селективно усилить повреждение опухоли и снизить повреждение нормальных тканей. С этих позиций перспективным представляется изучение нестандартных режимов фракционирования и радиомодификаторов. Радиомодификаторы могут быть как физическими, так и химическими (в виде противоопухолевых препаратов). Показано, что увеличение кумулятивной дозы облучения на 10-20% может способствовать полному излечению ряда опухолей, но значительно возрастет повреждение нормальных органов и тканей, что приведет к тяжелым побочным эффектам. Поэтому вопросы радиомодуляции остаются определяющим фактором в дальнейшем повышении эффективности ЛТ.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, химиотерапия, радиомодификация, радиосенсибилизация, радиопротекция