DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov642049 EDN: HVXFRI

Радиорезистентность злокачественных новообразований: современные представления о роли микроРНК в ее преодолении

Э.А. Гамидова[1], А.М. Ушакова[2], О.А. Шапошникова[3], Е.А. Рогочий[1], А.И. Брюхно[2], В.Е. Карапетова[1], Э.Э. Мамедова[4], Ф.З. Буранбаева[5], К.Р. Айткулова[6], А.И. Логвиненко[2], Ю.И. Мироненко[1], А.А. Бдоян[1], Д.Ю. Чимидова[1], В.И. Фурсова[1]

[1] Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия;
[2] Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия;
[3] Российский государственный социальный университет, Москва, Россия;
[4] Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия;
[5] Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;
[6] Оренбургская республиканская больница, Оренбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Лучевая терапия является одним из наиболее распространенных методов лечения рака, примерно 50–60% онкологических больных проходят ее курс. Несмотря на выдающиеся достижения в области ее применения, особенно в контексте технологий, все еще необходимо преодолеть значительные препятствия. Основные проблемы лучевой терапии включают опухолевую резистентность и повреждение здоровых тканей, что приводит к негативным последствиям и неадекватному контролю над опухолями. Многообещающим способом преодоления данных ограничений считают воздействие на семейство микроРНК.

Цель обзора — проанализировать литературные данные, посвященные роли микроРНК в регуляции резистентности к лучевой терапии в опухолях человека, а также оценить возможность воздействия на микроРНК для преодоления радиорезистентности. Статьи отбирали в соответствии с рекомендациями PRISMA. В результате поиска извлечено 2153 публикации. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова и их сочетания: «микроРНК», «рак», «онкологические заболевания», «злокачественные новообразования», «лучевая терапия», «радиорезистентность», «microRNA», «cancer», «oncological diseases», «malignant neoplasms», «radiation therapy», «radioresistance».

Анализ литературных данных показывает, что микроРНК будут играть важную роль в радиационной онкологии в будущем. Использование микроРНК, вероятно, станет основой для разработки специализированных методов лечения, повышающих радиочувствительность, а также для прогнозирования ответа на лучевую терапию. Ранние исследования показали, что микроРНК могут быть применены в качестве биомаркеров для прогнозирования и мониторинга терапии, что обеспечит более точный и индивидуальный подход к ведению пациентов.

Ключевые слова: микроРНК; рак; онкологические заболевания; злокачественные новообразования; лучевая терапия; резистентность; радиорезистентность.

Как цитировать

Гамидова Э.А., Ушакова А.М., Шапошникова О.А., Рогочий Е.А., Брюхно А.И., Карапетова В.Е., Мамедова Э.Э., Буранбаева Ф.З., Айткулова К.Р., Логвиненко А.И., Мироненко Ю.И., Бдоян А.А., Чимидова Д.Ю., Фурсова В.И. Радиорезистентность злокачественных новообразований: современные представления о роли микроРНК в ее преодолении // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2025. Т. 17. № 1. С. 7–26. DOI: 10.17816/mechnikov642049 EDN: HVXFRI

Рукопись получена: 19.11.2024 **Рукопись одобрена:** 18.12.2024 **Опубликована online:** 25.03.2025

ЭКО • ВЕКТОР

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov642049 EDN: HVXFRI

Radioresistance of Malignant Neoplasms: Current Understanding of the Role of microRNAs in Overcoming it

Emina A. Gamidova[1], Anastasiia M. Ushakova[2], Olga A. Shaposhnikova[3], Evgeniy A. Rogochiy[1], Anna I. Bryukhno[2], Valeria E. Karapetova[1], Esmira E. Mamedova[4], Firuza Z. Buranbaeva[5], Kamilia R. Aitkulova[6], Anastasiya I. Logvinenko[2], Yulia I. Mironenko[1], Aelita A. Bdoyan[1], Darina Yu. Chimidova[1], Valentina I. Fursova[1]

[1] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
[2] Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;
[3] Russian State Social University, Moscow, Russia;
[4] Samara State Medical University, Samara, Russia;
[5] Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
[6] Orenburg Republican Hospital, Orenburg, Russia

ABSTRACT

Radiation therapy is one of the most common cancer treatment methods, with approximately 50–60% of cancer patients receiving it. Despite the outstanding advances in the field of its application, especially once technology is concerned, significant obstacles still need to be overcome. The main problems of radiation therapy include tumor resistance and damage to healthy tissues, which leads to negative consequences and inadequate tumor control. Manipulations with the microRNA family is considered to be a promising approach for overcoming these limitations.

The purpose of the review is to analyze the literature data on the role of microRNAs in the regulation of resistance to radiation therapy in human tumors, as well as to evaluate the possibility of manipulations with microRNAs to overcome radioresistance. The evaluation of the articles was carried out in accordance with PRISMA guidelines. The search retrieved 2153 publications. The search queries included the following keywords and their combinations: “microRNA”, “cancer”, “oncological diseases”, “malignant neoplasms”, “radiation therapy”, “radioresistance”. The analysis of the literature data shows that microRNAs will play an important role in radiation oncology in the future. The use of microRNAs is likely to be the basis for the development of specialized therapies that will increase radiosensitivity, as well as for predicting the response to radiation therapy. Early studies have shown that microRNAs can be used as biomarkers for predicting and monitoring therapy, providing a more accurate and personalized approach to patient management.

Keywords: microRNA; cancer; oncological diseases; malignant neoplasms; radiation therapy; resistance; radioresistance.

To cite this article

Gamidova EA, Ushakova AM, Shaposhnikova OA, Rogochiy EA, Bryukhno AI, Karapetova VE, Mamedova EE, Buranbaeva FZ, Aitkulova KR, Logvinenko AI, Mironenko YuI, Bdoyan AA, Chimidova DYu, Fursova VI. Radioresistance of Malignant Neoplasms: Current Understanding of the Role of microRNAs in Overcoming it. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2025;17(1):7–26. DOI: 10.17816/mechnikov642049 EDN: HVXFRI

Submitted: 19.11.2024 **Accepted:** 18.12.2024 **Published online:** 25.03.2025

ECO • VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из наиболее распространенных методов лечения рака, примерно 50–60% онкологических больных проходят курс ЛТ [1, 2]. Несмотря на выдающиеся достижения в области ее применения, особенно в контексте технологий, все еще необходимо преодолеть значительные препятствия. Основные проблемы ЛТ включают опухолевую резистентность и повреждение здоровых тканей, что приводит к негативным последствиям и неадекватному контролю над опухолями [3, 4]. Эти проблемы вызывают серьезные последствия для пациентов, включая рецидивы и ухудшение состояния здоровья, а также побочные эффекты, такие как усталость, тошнота, рвота и др. Для повышения эффективности ЛТ и снижения побочных эффектов необходимо продолжать исследования в данной области, в том числе поиск новых методов преодоления опухолевой резистентности и минимизации воздействия на здоровые ткани.

Различные факторы, включая метаболические мишени, влияют на радиорезистентность и механизмы радиосенсибилизации. Применение лекарственных препаратов, повышающих радиочувствительность опухоли, может противодействовать обоим этим факторам. Такие препараты также должны снижать радиочувствительность здоровых тканей. Создание методов прогнозирования клинически значимых параметров ЛТ, таких как регуляция опухолевого роста и длительные побочные реакции, имеет важное значение для повышения безопасности и эффективности ЛТ в будущем [5, 6].

Многообещающим способом преодоления данных ограничений считают воздействие на семейство микроРНК (miR) [7, 8]. Данный класс молекул разрабатывают в качестве терапевтических средств для лечения различных состояний, и они продемонстрировали свой потенциал в качестве биомаркеров во многих клинических условиях [7, 9]. Недавно завершены I и II фазы клинических исследований нескольких микроРНК, в основном *in vitro*, и получена обширная информация о радиосенсибилизирующих или радиопротеткорных свойствах специфических микроРНК, реагирующих на ЛТ [10–12]. Первоначальные результаты указывают на возможность использования микроРНК в качестве биомаркеров для прогнозирования и ответа на ЛТ. Наиболее интригующим открытием является обнаружение микроРНК в жидкостях организма, где они могут функционировать как сигнальные молекулы, способствующие межклеточному взаимодействию, в дополнение к уже известным внутриклеточным функциям [13, 14]. Например, в свете последних исследований miR-125b можно рассматривать как предполагаемый сенсибилизатор при ЛТ [15].

Обычно микроРНК нарушают посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов, препятствуя эффективной трансляции матричной РНК (мРНК) или ускоряя ее деградацию [13, 16]. Хотя каждая микроРНК может воздействовать на множество генов-мишеней, а несколько микроРНК могут влиять на один ген-мишень, регулирование клеточного фенотипа с помощью микроРНК-опосредованных средств — очень сложная задача. Расчеты с использованием компьютерных методов показывают, что работу около 60% всех генов, кодирующих белки, определяют микроРНК. Клетки содержат множество сложных механизмов, регулирующих количество микроРНК на уровнях транскрипции, созревания и стабильности, чтобы контролировать широкий спектр своей опосредованной микроРНК активности [17, 18]. Большинство этих исследований было сосредоточено на выявлении и анализе многочисленных регуляторных сетей мРНК-мишеней, способствующих радиорезистентности [19]. Однако недавние исследования показывают, что микроРНК обладают другими функциями, выходящими за рамки этой базовой парадигмы, включая нетрадиционные регуляторные функции и клеточную локализацию, способствующую онкогенезу [20, 21]. Исходный транскрипт (называемый pri-miRNA), моно- или мультицистронный, обрабатывается в несколько этапов в процессе биогенеза и созревания микроРНК [22]. Фермент рибонуклеаза III класса, кодируемый геном *DROSHA*, преобразует pri-miRNA в форму-предшественник (pre-miRNA) и экспортирует ее в цитоплазму после кэпирования и полиаденилирования. Зрелую форму pre-miRNA обрабатывает фермент DICER и образует с ней комплекс. Затем дуплекс РНК, состоящий из 19–23 нуклеотидов, включается в комплекс сайленсинга, индуцированный РНК (RNA-induced silencing complex, RISC) [23]. В этом случае двухцепочечная микроРНК разматывается, открывая вид одноцепочечной микроРНК, подготовленной для образования RISC путем связывания комплементарной последовательности в микроРНК-мишенях. Функциональные взаимодействия микроРНК контролируют различные клеточные процессы, такие как реакции на стресс и клеточный гомеостаз [24, 25].

МикроРНК ассоциированы с многочисленными заболеваниями, а также обладают вне- и внутриклеточной активностью. Моча, слюна и плазма — это жидкости организма, содержащие микроРНК. Популяция внеклеточных микроРНК разнообразна и неоднородна. В то время как некоторые из них образуют комплексы только с белками Argonaute (AGO), другие упаковываются в апоптотические тельца, высвобождающие микровезикулы, экзосомы или частицы липопротеинов высокой плотности [26]. При сравнении профилей экспрессии микроРНК в клетках и везикулах обнаружены значительные отличия, указывающие на разные механизмы упаковки содержимого микровезикул.

Кроме того, болезни или другие физиологические и патологические обстоятельства, такие как клеточный стресс, могут изменить состав экзосомального содержимого. Хотя точная роль внеклеточных микроРНК остается неизвестной, клетки-реципиенты могут принимать и переносить внеклеточные микроРНК, встроенные в микровезикулы [27, 28].

Цель — проанализировать литературные данные, посвященные роли микроРНК в регуляции резистентности к ЛТ в опухолях человека, а также оценить возможность воздействия на микроРНК для преодоления радиорезистентности.

ПОИСК ДАННЫХ

Статьи оценивали в соответствии с рекомендациями PRISMA. Алгоритм отбора исследований представлен на рис. 1.

В результате поиска извлечено 2153 публикации. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова и их сочетания: «микроРНК», «рак», «онкологические заболевания», «злокачественные новообразования», «лучевая терапия», «радиорезистентность», «microRNA», «cancer», «oncological diseases», «malignant neoplasms», «radiation therapy», «radioresistance». Временной интервал поиска: с момента основания базы данных по октябрь 2024 г. Независимо друг от друга все авторы проводили скрининг названий и аннотаций выявленных статей, при обнаружении релевантных исследований извлекали полный текст статьи. Дубликаты и неполнотекстовые версии статей исключены. Полнотекстовые версии статей оценивали на предмет соответствия следующим критериям включения:

- работа опубликована на английском или русском языках;
- работа опубликована в рецензируемом научном издании;
- работа представляет собой обзор литературы, экспериментальное или клиническое исследование и описывает роль микроРНК в контексте радиорезистентности.

После процедуры отбора в обзор включена 121 статья.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОПУХОЛЕВОЙ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Репарация ДНК

ЛТ деактивирует и разрушает опухолевые клетки, серьезно повреждая их ДНК. Ионизирующее излучение оказывает как прямое, так и косвенное воздействие на повреждение ДНК. Косвенное воздействие выражается в том, что другие молекулы, окружающие ДНК, поглощают энергию излучения и создают высокоактивные свободные радикалы, вступающие в реакцию с ДНК и другими крупными молекулами, вызывая повреждение [29, 30]. Нарушаются основание, межнитевые сшивки, возникают двухнитевые (наиболее серьезные нарушения) и однонитевые разрывы и др. [31]. Данные повреждения становятся непреодолимым препятствием для адаптации опухолевых клеток и способствуют их гибели [32].

Тем не менее для устранения такого рода повреждений разработан точный и сложный набор регулирующих систем, состоящих из множества путей восстановления, включая восстановление несоответствия, удаление

Рис. 1. Блок-схема PRISMA.

Fig. 1. PRISMA flow chart.

оснований, удаление нуклеотидов и восстановление двухнитевых разрывов. Двумя основными методами восстановления двухнитевых разрывов являются гомологичная рекомбинация и негомологичное соединение концов (non-homologous end joining). Одновременная активация контрольных точек повреждения ДНК откладывает начало митоза и увеличивает время, доступное для репарации ДНК [33]. Отсутствие эффективности ЛТ можно объяснить многочисленными интегрированными молекулярными сигналами, повышающими устойчивость клеток к радиации на протяжении всего онкогенеза.

Следовательно, важно понимать, как клетки запускают и управляют механизмами восстановления поврежденной ДНК, чтобы остановить этот процесс в опухолевых клетках. ДНК-сенсоры могут идентифицировать сигналы повреждения, затрагивающие:

- белок, взаимодействующий с серин/треониновой протеинкиназой (ATRIP);
- radiation damage 24p (Rad24p);
- фосфорилированный гистон H2AX (γH2AX);
- Nijmegen breakagesyndrome-1;
- Breast Cancer gene 1/2 (BRCA1/2);
- белок, связывающийся с двухцепочечными разрывами в структуре ДНК (Ku70/80);
- РНК-полимеразу.

Затем они задействуют регуляторные факторы, а именно ДНК-зависимую протеинкиназу, мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок, серин/треониновую протеинкиназу и другие основные киназы ответа на повреждение ДНК, в местах разрыва ДНК. Этот процесс катализирует стимуляцию ряда следующих сигнальных молекул, способствуя восстановлению поврежденной ДНК [34, 35].

Исследователи обнаружили, что усиление комплекса MRN, включающего белок репарации двойных разрывов нитей (Mre11), белок репарации ДНК (Rad50) и нибрин (Nbs1), при раке прямой кишки связано с неблагоприятным исходом и значительно повышает радиорезистентность. Важной функцией комплекса MRN является идентификация и запуск пути восстановления двухнитевых разрывов [36]. H2AX может отслеживать клинические побочные эффекты ЛТ, определять генотоксические эффекты различных ядовитых ингредиентов и прогнозировать изменения чувствительности опухолевых клеток к ЛТ. Радиационно-опосредованные двухнитевые разрывы коррелируют с очагами H2AX [37]. Значительное повышение экспрессии Ku характеризует прогрессирующий рак прямой кишки, а повышенная экспрессия Ku70/80 в значительной степени связана с радиорезистентностью [37]. Рекрутинг фосфорилированного F-Box and WD repeat domain containing 7 (FBXW7) в места двухнитевых разрывов с помощью белка, мутантного при атаксии-телеангиэктазии, опосредован фосфорилированием белка, кодируемого геном группы перекрестной комплементации, ответственной за радиочувствительность клеток (XRCC4) каталитической субъединицей ДНК-зависимой протеинкиназы. Способствуя связыванию XRCC4 с комплексом Ku70/80 посредством убиквитинирования, лигаза SCF E3 (комплекс субъединиц Skp1, Cul1 и F-box) усиливает репарацию негомологичного соединения концов и способствует резистентности к ЛТ [38].

Таким образом, ответные каскады сенсоров и эффекторов на повреждение ДНК могут функционировать как чувствительные и полезные индикаторы для прогнозирования клинического исхода ЛТ при конкретных злокачественных новообразованиях. Выявление критических регуляторов на пути ответа на повреждение ДНК злокачественных клеток и разрушение регуляторной системы ответа на повреждение ДНК являются важнейшими направлениями исследований для повышения эффективности лечения рака. Это также снизит устойчивость опухолевых клеток к ЛТ.

Остановка клеточного цикла

Клеточный цикл состоит из четырех различных фаз: S (репликация/синтез ДНК), G2 (заключительная фаза подготовки к делению), M (митоз) и G1 (фаза роста, предшествующая синтезу ДНК) [39, 40]. Критические контрольные точки клеточного цикла, фазы G1/S и G2/M, могут содержать реакции на повреждения с остановкой клеточного цикла. Опухолевые клетки, поврежденные ионизирующим излучением, останавливают свой цикл, давая себе необходимое время для восстановления и предотвращения повреждения радиацией. Это повышает устойчивость злокачественных клеток к радиации [41]. Типичные клетки не вступают в фазу S (фазу синтеза ДНК) и не запускают механизмы репарации повреждений ДНК после повреждения ДНК из-за важного регулятора контрольной точки G1/S p53, вызывающего ухудшение состояния здоровых клеток в фазе G1 [42].

Тем не менее регуляторы контрольных точек G1/S часто неактивны в опухолевых клетках, что упрощает достижение S-фазы. Согласно текущим исследованиям как только опухолевые клетки подвергаются ЛТ, они запускают экспрессию активируемой каспазой ДНКазы, что приводит к остановке фазы G2 на протяжении всего межфазного деления клеток и позволяет клеткам обнаруживать повреждения ДНК, вызванные ЛТ. Последующие исследования показали, что снижение уровня активируемой каспазой ДНКазы повышает восприимчивость к ЛТ [43]. Таким образом, ЛТ может быть более эффективной, если воздействовать на контрольные точки цикла G2.

Апоптоз

Одним из видов организованной, самоуправляющейся гибели клеток, регулируемой несколькими генами, является апоптоз. Он может происходить через экзогенные оси, индуцируемые экспрессией лигандов рецептора смерти, или через эндогенные оси, такие

как Bcl[1]-2-опосредованный митохондриальный цитохром С [44]. Третья характеристика опухолевых клеток «уклонение от апоптоза» является важнейшей стратегией их выживания, если не удалось восстановить поврежденную ДНК [45]. Опухолевые клетки могут множеством способов избежать апоптоза, противостоять ЛТ и выживать. Устойчивые к радиации опухолевые клетки обычно контролируют сеть взаимодействия семейства Bcl, предотвращая апоптоз [46]. Некоторые методы, позволяющие избежать апоптоза и повысить устойчивость к радиации, включают повышение уровня Bcl-2 и Bcl-XL, а также снижение уровня Bax (Bcl-2-associated X protein) и Bak (Bcl-2 homologous antagonist/killer) [46]. В качестве метода радиосенсибилизации продемонстрировано воздействие на важные регуляторы семейства белков Bcl-2 для преодоления устойчивости опухоли к апоптозу [47]. Согласно недавним исследованиям сочетание ингибиторов Bcl-XL с активаторами Bax усиливает апоптоз и снижает радиорезистентность опухоли. Активация факторов, способствующих выживанию опухолевых клеток, таких как каскад RAS/MEK/ERK (rat sarcoma /mitogen-activated protein kinase /extracellular signal-regulated kinase), может быть сходна по причинам и механизмам с регуляцией апоптоза через белки Bcl-2 [48]. Таким образом, оба механизма — каскады RAS/MEK/ERK и белки Bcl-2 — играют важную роль в регуляции выживания и гибели клеток, и их аномальная активация может способствовать развитию и прогрессированию опухолей. Следовательно, эти пути стали перспективными мишенями для лечения злокачественных новообразований.

Микроокружение опухоли

Опухолевые клетки, внеклеточный матрикс, хемокины, цитокины и другие молекулы составляют микроокружение опухоли. В этой области низкий уровень pH и гипоксия [49]. Развитие, метастазирование и распространение опухолевых клеток, а также резистентность к терапии тесно коррелируют с изменениями в микроокружении опухоли [50]. В то же время ионизирующее излучение может усиливать провоспалительную реакцию и вызывать фиброз, гипоксию, повреждение сосудов, иммуносупрессию и хроническое воспаление [51]. Чтобы индуцировать опухоль-ассоциированные фибробласты (cancer-associated fibroblasts, CAF) в воспалительные CAF, опухолевые клетки продуцируют медиаторы воспаления, такие как интерлейкин-6, -1a, трансформирующий фактор роста бета и фактор некроза опухоли альфа [52]. Радиация также стимулирует опухолевые клетки выделять большое количество радиорезистентных цитокинов [53]. Кроме того, радиация повышает выживаемость клеток, индуцированную фактором, индуцируемым гипоксией-1 (HIF-1), уменьшает кислородозависимое повреждение ДНК и усиливает гипоксию опухоли. Более того, это вызывает повышение уровня активных форм кислорода, поддерживающих ангиогенез и способствующих стабилизации HIF-1 [54]. Таким образом, радиация, направленная на ограничение влияния эффекторных иммунных клеток, уничтожающих опухоль, и стимулирование роста негативных регуляторов иммунного ответа, может способствовать выживанию опухолевых клеток, создавая низкий уровень кислорода. Пониженный уровень кислорода создает благоприятное микроокружение опухоли, поддерживающее резистентность к ЛТ [53]. Эффективность ЛТ может быть значительно повышена за счет более глубокого понимания различных взаимосвязей опухолей с их микроокружением.

Раковые стволовые клетки

Раковые стволовые клетки непрерывно пролиферируют и дифференцируются в злокачественных тканях, образуя разнообразную популяцию опухолевых клеток [54, 55]. Несмотря на то, что раковые стволовые клетки составляют небольшую долю опухолевых тканей, они обладают высокой онкогенностью и способны к самовосстановлению. Кроме того, в процессе опухолевого роста они также обладают парами ДНК, эффективным поглощением активных форм кислорода, постоянной латентностью, слабой адгезией и формируют признаки иммунного ингибирования, что является критическим фактором, определяющим инвазию опухоли [56]. Следовательно, раковые стволовые клетки менее чувствительны к радиации, чем обычные опухолевые клетки [57]. Все больше данных подтверждает теорию о том, что раковые стволовые клетки могут избежать фатальных последствий облучения различными способами. Таким образом, было разработано множество стратегий борьбы с данными клетками в контексте ЛТ. Так, ряд авторов успешно преодолели радиорезистентность глиом с помощью ингибиторов серин/треониновой протеинкиназы и poly(ADP-ribose)polymerase 1 (PARP) [58–60]. Другие исследователи также успешно применяли ингибиторы мутантного при атаксии-телеангиэктазии белка, ДНК-зависимой протеинкиназы, ее каталитической субъединицы, checkpoint kinase 1, zinc finger transcription factor, Rad51, wee1 like protein kinase и протеинкиназы B для преодоления радиорезистентности, ассоциированной с раковыми стволовыми клетками, при различных видах злокачественных новообразований, включая рак легких, рак молочной железы и глиобластому [61–69].

Метаболическое перепрограммирование

Существует тесная связь между метаболическими нарушениями и онкогенезом. Метаболическое перепрограммирование — это механизм, связанный с метаболизмом глюкозы, липидов и аминокислот, а также другими метаболическими путями, тесно связанными с ростом опухоли и резистентностью к ЛТ. Оно позволяет опухолевым клеткам быстро адаптироваться к гипоксии, кислой среде

[1] B-cell lymphoma.

и недостатку питательных веществ, чтобы стимулировать рост клеток [70, 71].

Наиболее типичным метаболическим фенотипом, наблюдаемым при злокачественных новообразованиях, является перепрограммирование метаболизма глюкозы. Накопление лактата и одновременное поглощение аденозинтрифосфата являются признаками эффекта Варбурга — явления активного аэробного гликолиза, происходящего исключительно в опухолевых клетках и не использующего способность митохондрий к окислительному фосфорилированию даже в присутствии кислорода [72]. Исследования показывают, что ЛТ может усиливать гликолиз в клетках рака поджелудочной железы, что приводит к повышению уровня секреции лактата, способствующему функциональной активации миелоидных супрессорных клеток в микросреде по пути GPR81[1]/mTOR[2]/HIF-1α/STAT3[3]. Это еще больше способствует формированию подавляющей иммунной среды, что в конечном итоге приводит к прогрессированию, повторному появлению и радиорезистентности опухолей [73]. Глюкоза может индуцировать выработку кардиолипина в значительных количествах клетками гепатоцеллюлярной карциномы, наряду с типичным гликолитическим путем, приводящим к образованию лактата и пирувата. Это способствует повышению устойчивости к облучению, предотвращая начало апоптоза и подавляя выработку цитохрома С в ответ на ЛТ [74]. Типичной особенностью метаболизма опухолевых клеток является перепрограммирование липидного обмена, при котором повышенное содержание липидов, липидзависимый катаболизм и ускоренный липогенез работают сообща, стимулируя и направляя реакцию опухолевых клеток на ЛТ [75]. В опухолевых клетках, подверженных метаболическим перестройкам, повышается окисление жирных кислот в митохондриях (fatty acid oxidation, FAO), что защищает резистентные к ЛТ клетки мультиформной глиобластомы от макрофагов и помогает опухолевым клеткам избежать гибели, вызванной ЛТ, за счет выработки аденозинтрифосфата в результате катаболизма митохондрий. Кроме того, эти метаболические перестройки усиливают регуляцию транскрипции CD47 с помощью лимонной кислоты / ацетилкофермента А / RelA[4]. В мышиной модели рецидива глиобластомы после ЛТ комбинация ингибитора FAO с антителом против CD47 значительно улучшила результаты терапии опухоли [72].

МикроРНК И РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

МикроРНК представляют собой небольшие молекулы РНК, естественным образом присутствующие в клетках и регулирующие экспрессию генов после транскрипции. Экспрессия микроРНК может нарушаться при различных типах опухолей. Кроме того, показано, что специфические паттерны экспрессии микроРНК определяют как прогноз, так и ответ на терапию при злокачественных новообразованиях. Таким образом, микроРНК представляют собой многообещающие биомаркеры и терапевтические мишени, потенциально способные преодолеть радиорезистентность и улучшить прогноз онкологических больных [76, 77]. В этом разделе представлен обзор современного понимания того, как микроРНК участвуют в развитии радиорезистентности злокачественных новообразований.

МикроРНК-17-5p

Более ранние исследования показали, что микроРНК-17-5p может действовать либо как опухолевый супрессор, либо как промотор в зависимости от клеточного контекста и специфических задействованных мРНК-мишеней [78–81]. При немелкоклеточном раке легкого и раке шейки матки уровень miR-17-5p снижается, тогда как при гепатоцеллюлярной карциноме, раке желудка, колоректальном раке, раке молочной железы, мочевого пузыря, пищевода и поджелудочной железы он возрастает [82–90]. Кроме того, исследования показали, что микроРНК-17-5p значительно повышает чувствительность радиорезистентных клеток аденокарциномы пищевода к облучению. Это облегчает ингибирование генов, содержащих сайты связывания микроРНК-17-5p, включая Chromosome 6 Open Reading Frame 120 [86]. Эти исследования подчеркивают потенциал miR-17-5p в прогнозировании реакции на ЛТ при аденокарциноме пищевода. Полученные результаты могут улучшить стратификацию пациентов и выявить новые пути повышения эффективности этих подходов к лечению аденокарциномы пищевода.

МикроРНК-21

МикроРНК-21 проявляет последовательную повышающую регуляцию при множественных злокачественных новообразованиях, включая глио- и нейробластому, рак легких, поджелудочной железы, пищевода и молочной железы. МикроРНК-21 известна своей способностью воздействовать на различные молекулы, участвующие в сигнальных путях опухоли, регулирующих выживание и апоптоз клеток, таких как p53, PI3K[5]/протеинкиназа B и RAS [91]. Эти молекулы являются важными мишенями для повышения радиочувствительности [92]. Показано, что снижение экспрессии микроРНК-21 во время ЛТ эффективно подавляет развитие радиорезистентности в клетках плоскоклеточного рака пищевода. Более того, исследования показали, что регуляция целевого гена, фосфатазы и гомолога тензина (phosphatase andtensin

[1] G protein-coupled receptor 81.
[2] Mammalian target of rapamycin.
[3] Signal transducer and activator of transcription 3.
[4] v-rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A (avian).
[5] Фосфатидилинозитол-3-киназа.

homolog deleted on chromosome 10, PTEN) с помощью микроРНК-21 отвечает за радиорезистентность. PTEN служит опухолевым супрессором и играет решающую роль в клеточной радиочувствительности. Следовательно, считают, что активация PTEN посредством подавления микроРНК-21 повышает радиочувствительность в клетках плоскоклеточного рака пищевода [93]. Полученные результаты указывают на потенциальную полезность микроРНК-21 и его гена-мишени *PTEN* в качестве перспективных молекулярных мишеней для планирования ЛТ пациентов с плоскоклеточным раком пищевода.

Замечено, что ингибирование микроРНК-21 приводило к снижению жизнеспособности и способности к колониеобразованию, а также к усилению апоптоза клеток плоскоклеточного рака пищевода при воздействии радиации. Обнаружено, что повышение уровня специфичного для остановки роста белка 5 усиливает индуцирующую реверсию экспрессии богатого цистеином белка с мотивами Kazal за счет снижения уровня микроРНК-21 [94]. Другое исследование показало, что повышенная экспрессия микроРНК-21 значительно коррелирует с прогрессированием опухоли и стадией метастазирования при плоскоклеточном раке пищевода. Снижение уровня микроРНК-21 приводило к подавлению радиорезистентности, в то время как избыточная экспрессия микроРНК-21 вызывала противоположный эффект [95]. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить более глубокое представление о точном механизме, посредством которого длинная некодирующая РНК специфичного для остановки роста белка 5 влияет на радиочувствительность плоскоклеточного рака пищевода.

МикроРНК-31

Сверхэкспрессия микроРНК-31, в отличие от таковой у микроРНК-21, усиливает цитотоксическое действие на опухолевые клетки, и ее уровни часто снижаются при различных видах рака [96, 97]. С помощью исследования методом микрочипов микроРНК показано, что экспрессия микроРНК-31 заметно снижается в радиорезистентных опухолевых клетках плоскоклеточного рака пищевода [98]. Для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе микроРНК-31-опосредованной регуляции радиочувствительности, исследователи провели эксперименты, где микроРНК-31 был сверхэкспрессирован в радиорезистентных эзофагеальных раковых клетках. Интересно, что в радиорезистентных клетках рака пищевода подавление регуляции белков репарации ДНК, таких как Rad51L3S, MLH1 (белок восстановления несоответствия ДНК), murinoglobulin-1, nucleotide excision repair homolog (MMS19) и PARP1, указывает на потенциальную роль микроРНК-31 в модуляции радиочувствительности в клетках плоскоклеточного рака пищевода. Замечено, что репарационные белки ДНК, такие как analog-sensitive PARP1, одноцепочечная селективная монофункциональная урацил-ДНК-гликозилаза (SMUG1), MLH1, Rad51L3 и MMS19, подавлены в этих радиорезистентных клетках плоскоклеточного рака пищевода, что позволяет предположить, что микроРНК-31 играет роль в модуляции радиочувствительности в клетках плоскоклеточного рака пищевода. Действительно, в клетках колоректального рака микроРНК-31 проявляет более высокие уровни экспрессии в опухолевых клетках, чем в здоровых тканях кишки. Кроме того, выявлено, что после ЛТ экспрессия микроРНК-31 снижается, что позволяет предположить ее роль в усилении реакции на излучение в клетках колоректального рака. Обнаружено, что микроРНК-31 модулирует радиочувствительность клеточных линий колоректального рака посредством ингибирования серин/треонинкиназы 40 (STK40). В частности, микроРНК-31 функционирует путем связывания с 3'-нетранслируемой областью (3'UTR) STK40. Важно отметить, что STK40 идентифицирована как негативный регулятор радиочувствительности в клетках колоректального рака [99]. Более того, микроРНК-622 играет роль в индукции радиорезистентности *in vitro* в клетках колоректального рака. Этот эффект объясняют его прямым нацеливанием на RB1[1]-3'UTR, что приводит к ингибированию ее экспрессии. *In vitro* сверхэкспрессия RB противодействует радиорезистентности, индуцированной микроРНК-622. Кроме того, проапоптотические гены активирует комплексный ответ RB-E2F1-P/CAF на ионизирующее излучение [100].

МикроРНК-29b-3p

При раке предстательной железы у значительной части пациентов после терапии развивается радиорезистентность, что со временем снижает эффективность лечения. Исследования продемонстрировали существенное повышение экспрессии микроРНК-29b-3p у пациентов в ответ на ионизирующее излучение, включая воздействие как рентгеновских лучей, так и ионов углерода. Белок 1 индуцируемого сигнального пути WNT1 (WISP1) идентифицирован как мишень для микроРНК-29b-3p. С помощью модуляции митохондриального апоптоза, опосредованного WISP1, микроРНК-29b-3p повышает радиочувствительность, о чем свидетельствуют сниженные уровни Bcl-XL и активация каспазы 3 и PARP [101]. В ходе исследования установлено, что микроРНК-29b-3p повышает радиочувствительность, регулируя экспрессию WISP1 в ответ на ионизирующее излучение, что является потенциальным средством лечения радиорезистентного рака предстательной железы. Кроме того, в недавних исследованиях продемонстрировано, что микроРНК-521 регулирует уровни экспрессии гена Cockayne syndrome group A (синдрома Кокейна A), влияя на радиочувствительность клеточных линий рака предстательной железы [102].

[1] Retinoblastoma 1.

МикроРНК-218-5p

При раке легких повышенная экспрессия микроРНК-218-5p повышает чувствительность клеток радиорезистентного рака легких путем ингибирования функции каталитической субъединицы ДНК-зависимой протеинкиназы. Такое ингибирование с помощью микроРНК-218-5p может снизить его экспрессию, что потенциально приведет к повреждению ДНК, ускорению апоптоза и повышению чувствительности клеток карциномы легкого к ЛТ [103]. Исследования показали, что уровни микроРНК-218-5p снижены в клетках карциномы легкого [104]. Аналогично в другом исследовании обнаружено, что микроРНК-218-5p влияет на чувствительность к ионизирующему излучению при раке молочной железы [105]. Это подтверждает потенциал микроРНК-218-5p в качестве терапевтической мишени для лечения определенных типов рака.

МикроРНК-214

В исследовании нокдаун микроРНК-214 в радиорезистентных клетках немелкоклеточного рака легкого повышал их чувствительность к ЛТ. Напротив, сверхэкспрессия микроРНК-214 в радиочувствительных клетках немелкоклеточного рака легкого обеспечивала защиту от апоптоза, вызванного ЛТ. Этому защитному эффекту способствовала митоген-активируемая протеинкиназа p38, поскольку подавление регуляции этой киназы могло обратить вспять резистентность, вызванную сверхэкспрессией микроРНК-214 в клетках немелкоклеточного рака легкого [106]. Это исследование подтвердило важность профилирования микроРНК при раке легких, поскольку оно выявило потенциальные сигнальные цепи, связанные с резистентностью к ЛТ. Понимание этих схем поможет повысить чувствительность рака легких к ЛТ.

МикроРНК-31-5p

В отношении гепатоцеллюлярной карциномы обнаружено, что подавление микроРНК-31-5p является сильным предиктором неблагоприятных клинических исходов. Исследования продемонстрировали отрицательную связь между повышением уровня микроРНК-31-5p и его конкретной целью peroxisomal biogenesis factor 5 (PEX5). В частности, повышенные уровни экспрессии PEX5 были связаны с менее благоприятным прогнозом у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [107]. Несмотря на то что механизм данной связи описан, существует острая необходимость в дальнейшем изучении его тонкостей. Необходимы обширные клинические исследования, направленные на выяснение корреляции между микроРНК-31-5p, PEX5 и различными клиническими признаками.

МикроРНК-124

МикроРНК-124 служит опухолевым супрессором и заметно подавляется в нескольких типах опухолевых клеток, включая клетки рака прямой кишки, пищевода и молочной железы [108, 109]. Действительно, повышенная экспрессия микроРНК-124 значительно увеличивала чувствительность клеток глиомы и колоректального рака к ЛТ [110, 111]. В связи с этим Y. Tian и соавт. исследовали влияние микроРНК-124 на чувствительность рака носоглотки к ЛТ. Авторы обнаружили, что пониженный уровень микроРНК-124 присутствует в опухолевых тканях, демонстрируя обратную связь со стадией опухоли и наличием метастазов в лимфатических узлах. Повышенная экспрессия микроРНК-124 ингибировала стволоподобные характеристики и увеличивала чувствительность клеток рака носоглотки к облучению путем нацеливания на junctional adhesion molecules-A как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, повышенный уровень микроРНК-124 коррелировал с улучшением общей выживаемости у пациентов с раком носоглотки [112]. В предыдущем исследовании отмечено, что экзосомальная микроРНК-26b-5p проявляет понижающую регуляцию при аденокарциноме легкого, и ее противоопухолевая функция также исследована при раке мочевого пузыря, где она подавляла клеточную агрессивность [113, 114].

МикроРНК-26b-5p

МикроРНК-26b-5p стимулирует апоптоз в клетках аденокарциномы легкого и повышает их радиочувствительность за счет подавления активирующего фактора транскрипции-2 [115]. Данный фактор играет важную роль в различных клеточных функциях, начиная от развития клеток и заканчивая клеточными реакциями на стресс, особенно в условиях гипоксии, и механизмами реагирования на повреждение ДНК [116]. Эти результаты дают новое представление о том, как микроРНК-26b-5p модулирует радиочувствительность клеток аденокарциномы легкого.

МикроРНК-302

Показано, что экспрессия микроРНК-302 снижается в клетках рака молочной железы, обладающих радиорезистентностью. Восстановление экспрессии микроРНК-302 повышало чувствительность клеток рака молочной железы к облучению как *in vitro*, так и *in vivo*. МикроРНК-302 показала пониженную экспрессию в клетках рака молочной железы после облучения. При этом экспрессия микроРНК-302a показала обратную картину при сравнении с уровнями экспрессии Rad52 и AKT1 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B alpha) — двух критических регуляторов радиорезистентности. Более того, микроРНК-302a снижал уровень экспрессии Rad52 и AKT1 и делал радиорезистентные клетки опухоли молочной железы более восприимчивыми к облучению как *in vitro*, так и *in vivo* [117].

Другие микроРНК

При плоскоклеточном раке гортани изучена прогностическая значимость микроРНК на ранних стадиях заболевания в случаях как радиорезистентных, так и радиочувствительных опухолей. Неблагоприятный прогноз

в отношении рецидива выявлен у пациентов с ранними стадиями плоскоклеточного рака гортани, получавших ЛТ, с повышенной экспрессией микроРНК-296-5p. Кроме того, оценка уровней экспрессии микроРНК-296-5p может помочь клиницистам отличить пациентов с плоскоклеточным раком гортани и необходимостью хирургического вмешательства в качестве первой линии терапии от тех, кому поможет ЛТ [118].

Идентифицирована избыточная экспрессия микроРНК-320a в клетках немелкоклеточного рака легкого как механизм снижения радиорезистентности. Этот эффект достигаем за счет стимулирования метилирования PTEN посредством подавления оси HIF1a/KDM5B[1]. Именно, HIF1a активирует KDM5B, ингибирующий экспрессию PTEN благодаря своей деметилазной функции, тем самым способствуя снижению радиорезистентности в клетках немелкоклеточного рака легкого [119]. Недавние исследования показали решающую роль микроРНК-410 в усилении как эпителиально-мезенхимального перехода, так и радиорезистентности при немелкоклеточном раке легкого, поскольку она нацелена на ось PTEN/PI3K/mTOR. Эти данные свидетельствуют о том, что эпителиально-мезенхимальный переход, индуцированный микроРНК-410, может существенно повышать радиорезистентность, что указывает на микроРНК-410 как на потенциальный биомаркер или терапевтическую мишень для ЛТ немелкоклеточного рака легкого [120]. Предположительно, микроРНК, нацеленные на определенные гены, участвующие в клеточных сигнальных путях, репарации ДНК и других клеточных функциях, играют важную роль в регулировании эффективности ЛТ при различных типах рака. Понимание этих механизмов, регулируемых микроРНК, может привести к созданию новых терапевтических подходов для повышения эффективности ЛТ при лечении злокачественных новообразований.

ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ микроРНК В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Согласно проанализированным данным можно утверждать, что экспрессия микроРНК играет ключевую роль в радиочувствительности клеток. МикроРНК тканевого происхождения и циркулирующие в крови могут быть использованы для прогнозирования реакции пациента на ЛТ. Для определения ценности микроРНК в качестве биомаркеров при ЛТ необходимы дополнительные исследования. Например, несмотря на высокую чувствительность и специфичность методов количественного определения микроРНК, до сих пор существуют разногласия по поводу наиболее эффективных процедур нормализации, способов подготовки стандартизированных образцов и того, какую жидкость организма (плазму или сыворотку крови) использовать. Кроме того, индивидуальная чувствительность, сопутствующая химиотерапия и даже протоколы анализов следует подтвердить в отдельных исследованиях.

Современные данные также ставят под сомнение практичность применения микроРНК для радиосенсибилизации. За редким исключением даже значительные изменения в содержании микроРНК вследствие их активизации или подавления приводят лишь к незначительному изменению радиочувствительности [121]. Это может соответствовать их биологической роли в качестве регуляторов экспрессии, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, являются ли эти ограниченные эффекты адекватными для потенциальных терапевтических целей. Однако о роли микроРНК в клинически более значимых экспериментальных установках, таких как дозовое фракционирование или гиперфракционирование, применение различных видов излучения (протонов, ионов углерода) или наличие гипоксии, мало известно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показывает, что микроРНК будут играть важную роль в радиационной онкологии в будущем. Использование микроРНК, вероятно, послужит основой для разработки специализированных методов лечения, повышающих радиочувствительность, а также прогнозирования ответа на ЛТ.

Ранние исследования показали, что микроРНК могут быть использованы в качестве биомаркеров для прогнозирования и мониторинга терапии, что позволяет делать подход к ведению пациентов более точным и индивидуальным. МикроРНК были связаны с инвазией, миграцией, апоптозом, ангиогенезом и пролиферацией опухолевых клеток в качестве онкогенов или генов-супрессоров опухоли. Кроме того, анализ микроРНК потенциально может быть полезен при диагностике и прогнозировании течения рака легких. Это также может стать надежным неинвазивным биомаркером для отслеживания рецидива и индивидуальной реакции на терапию. Имитаторы или ингибиторы микроРНК обладают терапевтическими перспективами, тем не менее некоторые ограничения неизбежны. Прежде всего существуют различия в экспрессии микроРНК, заметно влияющие на функционирование клеток, а также на взаимодействие с другими микроРНК. Изучение сети взаимодействий между микроРНК и комплементарной или антагонистической природой этих молекул имеет решающее значение.

Еще многое предстоит узнать о процессах, лежащих в основе секреции и поглощения микроРНК, поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения точных молекул и механизмов работы новых систем доставки микроРНК. Другим ограничением является точность доставки лекарств и выбор мишеней для микроРНК. Крайне

[1] Lysine demethylase 5B.

необходимы более масштабные и тщательные исследования, чтобы усовершенствовать доступные в настоящее время методы лечения, нацеленные на микроРНК, и обеспечить лучшие терапевтические возможности. Наконец, существует не так много крупномасштабных исследований эффективности и безопасности препаратов на основе микроРНК. Для обеспечения клинической безопасности и эффективности микроРНК в качестве методов лечения необходимы крупномасштабные исследования с участием стратифицированных групп пациентов, чтобы получить воспроизводимые результаты. Таким образом, дальнейшее изучение микроРНК и их регулирующей роли позволит разработать новые подходы к мониторингу, лечению и профилактике онкологических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *Э.А. Гамидова, А.М. Ушакова, О.А. Шапошникова, Е.А. Рогочий, А.И. Брюхно* — разработка концепции, пересмотр и редактирование рукописи; *В.Е. Карапетова, Э.Э. Мамедова, Ф.З. Буранбаева, К.Р. Айткулова, А.И. Логвиненко, Ю.И. Мироненко, А.А. Бдоян, Д.Ю. Чимидова, В.И. Фурсова* — написание черновика рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, поскольку работа является описательным обзором литературы, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена в соответствии с процедурой fast-track. В рецензировании участвовали внутренний рецензент и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: *E.A. Gamidova, A.M. Ushakova, O.A. Shaposhnikova, E.A. Rogochiy,* and *A.I. Bryukhno:* conceptualization, review and editing; *V.E. Karapetova, E.E. Mamedova, F.Z. Buranbaeva, K.R. Aitkulova, A.I. Logvinenko, Yu.I. Mironenko, A.A. Bdoyan, D.Yu. Chimidova,* and *V.I. Fursova:* original draft preparation. All authors approved the version of the manuscript to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors declare that they have had no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: The authors did not use any previously published information (text, illustrations, or data) in this work.

Data availability statement: The editorial policy on data sharing does not apply to this paper as the paper is a descriptive literature review and no new data was collected or created.

Generative AI: No generative AI was used in preparing this article.

Provenance and peer-review: This work was submitted unsolicited and reviewed following the fast track procedure. The peer review process involved an in-house reviewer and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каприн А.Д., Бойко А.В., Геворков А.Р., Болотина Л.В. Современное состояние проблемы лучевой терапии больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны. Взгляд радиотерапевта // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. Т. 6, № 4. С. 4–8. EDN: ZFCHEL doi: 10.17116/onkolog2017644-8

2. Zhang S., Zeng N., Yang J., et al. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era // Radiat Oncol. 2023. Vol. 18, N 1. P. 166. doi: 10.1186/s13014-023-02342-0

3. Olivares-Urbano M.A., Griñán-Lisón C., Marchal J.A., Núñez M.I. CSC Radioresistance: A therapeutic challenge to improve radiotherapy effectiveness in cancer // Cells. 2020. Vol. 9, N 7. P. 1651. doi: 10.3390/cells9071651

4. Сеньчукова М.А., Макарова Е.В., Калинин Е.А., и др. Современные представления о роли гипоксии в развитии радиорезистентности злокачественных опухолей // Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19, № 6. С. 141–147. EDN: FKZAJO doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-141-147

5. Омельчук Е.П., Кутилин Д.С., Димитриади С.Н., и др. Молекулярно-генетические аспекты радиорезистентности рака предстательной железы // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Vol. 20, N 3. P. 182–192. EDN: XWCPQK doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-182-192

6. Janiak M.K., Pocięgiel M., Welsh J.S. Time to rejuvenate ultra-low dose whole-body radiotherapy of cancer // Crit Rev Oncol Hematol. 2021. Vol. 160. P. 103286. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103286

7. Кузнецов К.О., Шарипова Э.Ф., Низаева А.С., и др. Роль микроРНК в норме и при патологии эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2023. Т. 23, № 4. С. 27–34. EDN: OZVRZX doi: 10.17116/rosakush20232304127

8. Zhu L., Wang M., Chen N., et al. Mechanisms of microRNA action in rectal cancer radiotherapy // Chin Med J (Engl). 2022. Vol. 135, N 17. P. 2017–2025. doi: 10.1097/CM9.0000000000002139

9. Халиков А.А., Кильдюшов Е.М., Кузнецов К.О., и др. Использование микроРНК с целью определения давности наступления

смерти: обзор // Судебная медицина. 2021. Т. 7, № 3. С. 132–138. EDN: FHYOZZ doi: 10.17816/fm412

10. Yu L., Yang Y., Hou J., et al. MicroRNA-144 affects radiotherapy sensitivity by promoting proliferation, migration and invasion of breast cancer cells // Oncol Rep. 2015. Vol. 34, N 4. P. 1845–1852. doi: 10.3892/or.2015.4173

11. Yousefi M., Bahrami T., Salmaninejad A., et al. Lung cancer-associated brain metastasis: Molecular mechanisms and therapeutic options // Cell Oncol (Dordr). 2017. Vol. 40, N 5. P. 419–441. doi: 10.1007/s13402-017-0345-5

12. Sun T., Yin Y.F., Jin H.G., et al. Exosomal microRNA-19b targets FBXW7 to promote colorectal cancer stem cell stemness and induce resistance to radiotherapy // Kaohsiung J Med Sci. 2022. Vol. 38, N 2. P. 108–119. doi: 10.1002/kjm2.12449

13. Petrović N., Stanojković T.P., Nikitović M. MicroRNAs in prostate cancer following radiotherapy: towards predicting response to radiation treatment // Curr Med Chem. 2022. Vol. 29, N 9. P. 1543–1560. doi: 10.2174/0929867328666210804085135

14. Pathak S., Meng W.J., Sriramulu S., et al. Association of MicroRNA-652 expression with radiation response of colorectal cancer: a study from rectal cancer patients in a swedish trial of preoperative radiotherapy // Curr Gene Ther. 2023. Vol. 23, N 5. P. 356–367. doi: 10.2174/1566523223666230418111613

15. Mueller A.K., Lindner K., Hummel R., et al. MicroRNAs and their impact on radiotherapy for cancer // Radiat Res. 2016. Vol. 185, N 6. P. 668–677. doi: 10.1667/RR14370.1

16. Sha H., Gan Y., Xu F., et al. MicroRNA-381 in human cancer: Its involvement in tumour biology and clinical applications potential // J Cell Mol Med. 2022. Vol. 26, N 4. P. 977–989. doi: 10.1111/jcmm.17161

17. Mirzaei S., Zarrabi A., Asnaf S.E., et al. The role of microRNA-338-3p in cancer: growth, invasion, chemoresistance, and mediators // Life Sci. 2021. Vol. 268. P. 119005. doi: 10.1016/j.lfs.2020.119005

18. Porrazzo A., Cassandri M., D'Alessandro A., et al. DNA repair in tumor radioresistance: insights from fruit flies genetics // Cell Oncol (Dordr). 2024. Vol. 47, N 3. P. 717–732. doi: 10.1007/s13402-023-00906-6

19. Cipolla G.A. A non-canonical landscape of the microRNA system // Front Genet. 2014. Vol. 5. P. 337. doi: 10.3389/fgene.2014.00337

20. Seok H., Ham J., Jang E.S., Chi S.W. MicroRNA target recognition: insights from transcriptome-wide non-canonical interactions // Mol Cells. 2016. Vol. 39, N 5. P. 375–381. doi: 10.14348/molcells.2016.0013

21. Wang Z.H., Liu T. MicroRNA21 meets neuronal TLR8: Non-canonical functions of microRNA in neuropathic pain // Neurosci Bull. 2019. Vol. 35, N 5. P. 949–952. doi: 10.1007/s12264-019-00366-9

22. Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Бейлерли А.Т. Микро-РНК как новые игроки в контроле функций гипоталамуса // Креативная хирургия и онкология. 2019. Т. 9, № 2. С. 138–143. EDN: WVZNJW doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-2-138-143

23. Lu T.X., Rothenberg M.E. MicroRNA // J Allergy Clin Immunol. 2018. Vol. 141, N 4. P. 1202–1207. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.034

24. Bhaskaran M., Mohan M. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease // Vet Pathol. 2014. Vol. 51, N 4. P. 759–774. doi: 10.1177/0300985813502820

25. Мирошниченко С.К., Патутина О.А., Зенкова М.А. МикроРНК-направленные олигонуклеотидные конструкции с различным механизмом действия для эффективного подавления процессов канцерогенеза // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2024. Т. 24, № 2. С. 140–156. EDN: EJIPIE doi: 10.30895/2221-996X-2024-24-2-140-156

26. Ho P.T.B., Clark I.M., Le L.T.T. MicroRNA-based diagnosis and therapy // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N 13. P. 7167. doi: 10.3390/ijms23137167

27. Kabzinski J., Maczynska M., Majsterek I. MicroRNA as a novel biomarker in the diagnosis of head and neck cancer // Biomolecules. 2021. Vol. 11, N 6. P. 844. doi: 10.3390/biom11060844

28. Gurbuz N., Ozpolat B. MicroRNA-based targeted therapeutics in pancreatic cancer // Anticancer Res. 2019. Vol. 39, N 2. P. 529–532. doi: 10.21873/anticanres.13144

29. Gao L., Zheng H., Cai Q., Wei L. Autophagy and tumour radiotherapy // Adv Exp Med Biol. 2020. Vol. 1207. P. 375–387. doi: 10.1007/978-981-15-4272-5_25

30. Citrin D.E. Recent developments in radiotherapy // N Engl J Med. 2017. Vol. 377, N 11. P. 1065–1075. doi: 10.1056/NEJMra1608986

31. Науменко Н.В., Петрусева И.О., Лаврик О.И. Объемные аддукты в составе кластерных повреждений ДНК: причины устойчивости к удалению системой NER // Acta Naturae. 2022. Т. 14, № 4. С. 38–49. EDN: PCLZHZ doi: 10.32607/actanaturae.11741

32. Беляшова А.С., Галкин М.В., Антипина Н.А., и др. Использование клеточных культур для оценки радиорезистентности глиобластом // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2022. Т. 86, № 5. С. 126-132. EDN: YDUWNQ doi: 10.17116/neiro202286051126

33. Allen C., Her S., Jaffray D.A. Radiotherapy for cancer: present and future // Adv Drug Deliv Rev. 2017. Vol. 109. P. 1–2. doi: 10.1016/j.addr.2017.01.004

34. Santivasi W.L., Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair // Antioxid Redox Signal. 2014. Vol. 21, N 2. P. 251–259. doi: 10.1089/ars.2013.5668

35. Pan D., Du Y.R., Li R., et al. SET8 inhibition potentiates radiotherapy by suppressing DNA damage repair in carcinomas // Biomed Environ Sci. 2022. Vol. 35, N 3. P. 194–205. doi: 10.3967/bes2022.028

36. Jiang Y., Liu Y., Hu H. Studies on DNA damage repair and precision radiotherapy for breast cancer // Adv Exp Med Biol. 2017. Vol. 1026. P. 105–123. doi: 10.1007/978-981-10-6020-5_5

37. Goldstein M., Kastan M.B. The DNA damage response: implications for tumor responses to radiation and chemotherapy // Annu Rev Med. 2015. Vol. 66. P. 129–143. doi: 10.1146/annurev-med-081313-121208

38. Huang R.X., Zhou P.K. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer // Signal Transduct Target Ther. 2020. Vol. 5, N 1. P. 60. doi: 10.1038/s41392-020-0150-x

39. Xu T., Ma Q., Li Y., et al. A small molecule inhibitor of the UBE2F-CRL5 axis induces apoptosis and radiosensitization in lung cancer // Signal Transduct Target Ther. 2022. Vol. 7, N 1. P. 354. doi: 10.1038/s41392-022-01182-w

40. Wang J., Wang Z., Sun Y., Liu D. Bryostatin-1 inhibits cell proliferation of hepatocarcinoma and induces cell cycle arrest by activation of GSK3β // Biochem Biophys Res Commun. 2019. Vol. 512, N 3. P. 473–478. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.014

41. Vakili-Samiani S., Khanghah O.J., Gholipour E., et al. Cell cycle involvement in cancer therapy; WEE1 kinase, a potential target as therapeutic strategy // Mutat Res. 2022. Vol. 824. P. 111776. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2022.111776

42. Li M.Y., Liu J.Q., Chen D.P., et al. Radiotherapy induces cell cycle arrest and cell apoptosis in nasopharyngeal carcinoma via the ATM and Smad pathways // Cancer Biol Ther. 2017. Vol. 18. N 9. P. 681–693. doi: 10.1080/15384047.2017.1360442

43. Lin S., Yan Y., Liu Y., et al. Sensitisation of human lung adenocarcinoma A549 cells to radiotherapy by Nimotuzumab is associated with enhanced apoptosis and cell cycle arrest in the G2/M phase // Cell Biol Int. 2015. Vol. 39, N 2. P. 146–151. doi: 10.1002/cbin.10342
44. Kashyap D., Garg V.K., Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis // Adv Protein Chem Struct Biol. 2021. Vol. 125. P. 73–120. doi: 10.1016/bs.apcsb.2021.01.003
45. Bramanti S., Mannina D., Chiappella A., et al. Role of bridging RT in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma undergoing CAR-T therapy: a multicenter study // Bone Marrow Transplant. 2024. doi: 10.1038/s41409-024-02427-8
46. Fulda S. Targeting IAP proteins in combination with radiotherapy // Radiat Oncol. 2015. Vol. 10. P. 105. doi: 10.1186/s13014-015-0399-3
47. Prasanna P.G.S., Ahmed M.M., Hong J.A., Coleman C.N. Best practices and novel approaches for the preclinical development of drug-radiotherapy combinations for cancer treatment // Lancet Oncol. 2024. Vol. 25, N 10. P. 501–511. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00199-2
48. Тороповский А.Н., Павлова О.Н., Викторов Д.А., Никитин А.Г. Молекулярно-генетические механизмы сигнального каскада RAS-RAF-MEK-ERK, связанные с развитием опухолевого процесса и назначением таргетных препаратов при колоректальном раке // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2021. № 4(52). С. 25–35. EDN: WTKZRN doi: 10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.3
49. Олейник Е.К., Шибаев М.И., Игнатьев К.С., и др. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 2. С. 207–220. EDN: QEZBBN doi: 10.15789/1563-0625-TMT-1909
50. Ebbing E.A., van der Zalm A.P., Steins A., et al. Stromal-derived interleukin 6 drives epithelial-to-mesenchymal transition and therapy resistance in esophageal adenocarcinoma // Proc Natl Acad Sci U S A. 2019. Vol. 116, N 6. P. 2237–2242. doi: 10.1073/pnas.1820459116
51. Krisnawan V.E., Stanley J.A., Schwarz J.K., DeNardo D.G. Tumor microenvironment as a regulator of radiation therapy: new insights into stromal-mediated radioresistance // Cancers (Basel). 2020. Vol. 12, N 10. P. 2916. doi: 10.3390/cancers12102916
52. Олейникова Н.А., Данилова Н.В., Михайлов И.А., и др. Опухоль-ассоциированные фибробласты и их значение в прогрессии злокачественных новообразований // Архив патологии. 2020. Т. 82, № 1. С. 68–77. EDN: RAFMFM doi: 10.17116/patol20208201168
53. Ansems M., Span P.N. The tumor microenvironment and radiotherapy response; a central role for cancer-associated fibroblasts // Clin Transl Radiat Oncol. 2020. Vol. 22. P. 90–97. doi: 10.1016/j.ctro.2020.04.001
54. Piper M., Mueller A.C., Karam S.D. The interplay between cancer associated fibroblasts and immune cells in the context of radiation therapy // Mol Carcinog. 2020. Vol. 59, N 7. P. 754–765. doi: 10.1002/mc.23205
55. Walcher L., Kistenmacher A.K., Suo H., et al. Cancer stem cells-origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies // Front Immunol. 2020. Vol. 11. P. 1280. doi: 10.3389/fimmu.2020.01280
56. Taeb S., Ashrafizadeh M., Zarrabi A., et al. Role of tumor microenvironment in cancer stem cells resistance to radiotherapy // Curr Cancer Drug Targets. 2022. Vol. 22, N 1. P. 18–30. doi: 10.2174/1568009622666211224154952
57. Najafi M., Mortezaee K., Majidpoor J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers // Life Sci. 2019. Vol. 234. P. 116781. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116781
58. Dandawate P.R., Subramaniam D., Jensen R.A., Anant S. Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: Novel approach for breast cancer therapy // Semin Cancer Biol. 2016. Vol. 40–41. P. 192–208. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.09.001
59. Ahmed S.U., Carruthers R., Gilmour L., et al. Selective inhibition of parallel DNA damage response pathways optimizes radiosensitization of glioblastoma stem-like cells // Cancer Res. 2015. Vol. 75, N 20. P. 4416–4428. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3790
60. Carruthers R.D., Ahmed S.U., Ramachandran S., et al. Replication stress drives constitutive activation of the DNA damage response and radioresistance in glioblastoma stem-like cells // Cancer Res. 2018. Vol. 78, N 17. P. 5060–5071. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0569
61. Venere M., Hamerlik P., Wu Q., et al. Therapeutic targeting of constitutive PARP activation compromises stem cell phenotype and survival of glioblastoma-initiating cells // Cell Death Differ. 2014. Vol. 21, N 2. P. 258–269. doi: 10.1038/cdd.2013.136
62. Wang Y., Xu H., Liu T., et al. Temporal DNA-PK activation drives genomic instability and therapy resistance in glioma stem cells // JCI Insight. 2018. Vol. 3, N 3. P. e98096. doi: 10.1172/jci.insight.98096
63. Timme C.R., Rath B.H., O'Neill J.W., et al. The DNA-PK inhibitor VX-984 enhances the radiosensitivity of glioblastoma cells grown *in vitro* and as orthotopic xenografts // Mol Cancer Ther. 2018. Vol. 17, N 6. P. 1207–1216. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1267
64. Gomez-Roman N., Amoah-Buahin E., Watts C., Chalmers A.J. Abrogation of radioresistance in glioblastoma stem-like cells by inhibition of ATM kinase // Mol Oncol. 2015. Vol. 9, N 1. P. 192–203. doi: 10.1016/j.molonc.2014.08.003
65. Bao S., Wu Q., McLendon R.E., et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response // Nature. 2006. Vol. 444, N 7120. P. 756–760. doi: 10.1038/nature05236
66. Zhang P., Wei Y., Wang L., et al. ATM-mediated stabilization of ZEB1 promotes DNA damage response and radioresistance through CHK1 // Nat Cell Biol. 2014. Vol. 16, N 9. P. 864–875. doi: 10.1038/ncb3013
67. Tachon G., Cortes U., Guichet P.O., et al. Cell cycle changes after glioblastoma stem cell irradiation: the major role of RAD51 // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19, N 10. P. 3018. doi: 10.3390/ijms19103018
68. Mir S.E., De Witt Hamer P.C., Krawczyk P.M., et al. In silico analysis of kinase expression identifies WEE1 as a gatekeeper against mitotic catastrophe in glioblastoma // Cancer Cell. 2010. Vol. 18, N 3. P. 244–257. doi: 10.1016/j.ccr.2010.08.011
69. Zhang M., Atkinson R.L., Rosen J.M. Selective targeting of radiation-resistant tumor-initiating cells // Proc Natl Acad Sci U S A. 2010. Vol. 107, N 8. P. 3522–3527. doi: 10.1073/pnas.0910179107
70. Li Z., Zhang H. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression // Cell Mol Life Sci. 2016. Vol. 73, N 2. P. 377–392. doi: 10.1007/s00018-015-2070-4
71. Shimura T., Noma N., Sano Y., et al. AKT-mediated enhanced aerobic glycolysis causes acquired radioresistance by human tumor cells // Radiother Oncol. 2014. Vol. 112, N 2. P. 302–307. doi: 10.1016/j.radonc.2014.07.015
72. Wu Y., Song Y., Wang R., Wang T. Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy // Mol Cancer. 2023. Vol. 22, N 1. P. 96. doi: 10.1186/s12943-023-01801-2
73. Yang X., Lu Y., Hang J., et al. Lactate-modulated immunosuppression of myeloid-derived suppressor cells contributes to the radioresistance of pancreatic cancer // Cancer Immunol Res. 2020. Vol. 8, N 11. P. 1440–1451. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0111

74. Fang Y., Zhan Y., Xie Y., et al. Integration of glucose and cardiolipin anabolism confers radiation resistance of HCC // Hepatology. 2022. Vol. 75, N 6. P. 1386–1401. doi: 10.1002/hep.32177
75. Bacci M., Lorito N., Smiriglia A., Morandi A. Fat and furious: lipid metabolism in antitumoral therapy response and resistance // Trends Cancer. 2021. Vol. 7, N 3. P. 198–213. doi: 10.1016/j.trecan.2020.10.004
76. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer // Science. 2015. Vol. 348, N 6230. P. 124–128. doi: 10.1126/science.aaa1348
77. Romaszko A.M., Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: A literature review // Adv Clin Exp Med. 2018. Vol. 27, N 5. P. 725–730. doi: 10.17219/acem/68631
78. Lawler J. Counter regulation of tumor angiogenesis by vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 // Semin Cancer Biol. 2022. Vol. 86, N 2. P. 126–135. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.09.006
79. Anauate A.C., Leal M.F., Calcagno D.Q., et al. The complex network between MYC oncogene and microRNAs in gastric cancer: an overview // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 5. P. 1782. doi: 10.3390/ijms21051782
80. Hossain A., Kuo M.T., Saunders G.F. Mir-17-5p regulates breast cancer cell proliferation by inhibiting translation of AIB1 mRNA // Mol Cell Biol. 2006. Vol. 26, N 21. P. 8191–8201. doi: 10.1128/MCB.00242-06
81. Yu Z., Wang C., Wang M., et al. A cyclin D1/microRNA 17/20 regulatory feedback loop in control of breast cancer cell proliferation // J Cell Biol. 2008. Vol. 182, N 3. P. 509–517. doi: 10.1083/jcb.200801079
82. Earle J.S., Luthra R., Romans A., et al. Association of microRNA expression with microsatellite instability status in colorectal adenocarcinoma // J Mol Diagn. 2010. Vol. 12, N 4. P. 433–440. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090154
83. Gottardo F., Liu C.G., Ferracin M., et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers // Urol Oncol. 2007. Vol. 25, N 5. P. 387–392. doi: 10.1016/j.urolonc.2007.01.019
84. Heegaard N.H., Schetter A.J., Welsh J.A., et al. Circulating micro-RNA expression profiles in early stage nonsmall cell lung cancer // Int J Cancer. 2012. Vol. 130, N 6. P. 1378–1386. doi: 10.1002/ijc.26153
85. Leung C.M., Chen T.W., Li S.C., et al. MicroRNA expression profiles in human breast cancer cells after multifraction and single-dose radiation treatment // Oncol Rep. 2014. Vol. 31, N 5. P. 2147–2156. doi: 10.3892/or.2014.3089
86. Lynam-Lennon N., Heavey S., Sommerville G., et al. MicroRNA-17 is downregulated in esophageal adenocarcinoma cancer stem-like cells and promotes a radioresistant phenotype // Oncotarget. 2017. Vol. 8, N 7. P. 1400–11413. doi: 10.18632/oncotarget.13940
87. Wei Q., Li Y.X., Liu M., et al. MiR-17-5p targets TP53INP1 and regulates cell proliferation and apoptosis of cervical cancer cells // IUBMB Life. 2012. Vol. 64, N 8. P. 697–704. doi: 10.1002/iub.1051
88. Wu Q., Luo G., Yang Z., et al. miR-17-5p promotes proliferation by targeting SOCS6 in gastric cancer cells // FEBS Lett. 2014. Vol. 588, N 12. P. 2055–2062. doi: 10.1016/j.febslet.2014.04.036
89. Yu J., Ohuchida K., Mizumoto K., et al. MicroRNA miR-17-5p is overexpressed in pancreatic cancer, associated with a poor prognosis, and involved in cancer cell proliferation and invasion // Cancer Biol Ther. 2010. Vol. 10, N 8. P. 748–757. doi: 10.4161/cbt.10.8.13083
90. Zhu H., Han C., Wu T. MiR-17-92 cluster promotes hepatocarcinogenesis // Carcinogenesis. 2015. Vol. 36, N 10. P. 1213–1222. doi: 10.1093/carcin/bgv112
91. Zhou X., Wang X., Huang Z., et al. Prognostic value of miR-21 in various cancers: an updating meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 7. P. 102413. doi: 10.1371/journal.pone.0102413
92. Li Y., Zhao S., Zhen Y., et al. A miR-21 inhibitor enhances apoptosis and reduces G(2)-M accumulation induced by ionizing radiation in human glioblastoma U251 cells // Brain Tumor Pathol. 2011. Vol. 28, N 3. P. 209–214. doi: 10.1007/s10014-011-0037-1
93. Peng J., Lv Y., Wu C. Radiation-resistance increased by overexpression of microRNA-21 and inhibition of its target PTEN in esophageal squamous cell carcinoma // J Int Med Res. 2020. Vol. 48, N 4. P. 300060519882543. doi: 10.1177/0300060519882543
94. Lin J., Liu Z., Liao S., et al. Elevation of long non-coding RNA GAS5 and knockdown of microRNA-21 up-regulate RECK expression to enhance esophageal squamous cell carcinoma cell radio-sensitivity after radiotherapy // Genomics. 2020. Vol. 112, N 3. P. 2173–2185. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.12.013
95. Li F., Lv J.H., Liang L., et al. Downregulation of microRNA-21 inhibited radiation-resistance of esophageal squamous cell carcinoma // Cancer Cell Int. 2018. Vol. 18. P. 39. doi: 10.1186/s12935-018-0502-6
96. Creighton C.J., Fountain M.D., Yu Z., et al. Molecular profiling uncovers a p53-associated role for microRNA-31 in inhibiting the proliferation of serous ovarian carcinomas and other cancers // Cancer Res. 2010. Vol. 70, N 5. P. 1906–1915. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3875
97. Shibuya N., Kakeji Y., Shimono Y. MicroRNA-93 targets WASF3 and functions as a metastasis suppressor in breast cancer // Cancer Sci. 2020. Vol. 111, N 6. P. 2093–2103. doi: 10.1111/cas.14423
98. Lynam-Lennon N., Reynolds J.V., Marignol L., et al. MicroRNA-31 modulates tumour sensitivity to radiation in oesophageal adenocarcinoma // J Mol Med (Berl). 2012. Vol. 90, N 12. P. 1449–1458. doi: 10.1007/s00109-012-0924-x
99. Zhang W., Zhu Y., Zhou Y., et al. miRNA-31 increases radiosensitivity through targeting STK40 in colorectal cancer cells // Asia Pac J Clin Oncol. 2022. Vol. 18, N 3. P. 267–278. doi: 10.1111/ajco.13602
100. Ma W., Yu J., Qi X., et al. Radiation-induced microRNA-622 causes radioresistance in colorectal cancer cells by down-regulating Rb // Oncotarget. 2015. Vol. 6, N 18. P. 15984–15994. doi: 10.18632/oncotarget.3762
101. Mao A., Tang J., Tang D., et al. MicroRNA-29b-3p enhances radiosensitivity through modulating WISP1-mediated mitochondrial apoptosis in prostate cancer cells // J Cancer. 2020. Vol. 11, N 21. P. 6356–6364. doi: 10.7150/jca.48216
102. Josson S., Sung S.Y., Lao K., et al. Radiation modulation of microRNA in prostate cancer cell lines // Prostate. 2008. Vol. 68, N 15. P. 1599–1606. doi: 10.1002/pros.20827
103. Chen X., Xu Y., Jiang L., Tan Q. miRNA-218-5p increases cell sensitivity by inhibiting PRKDC activity in radiation-resistant lung carcinoma cells // Thorac Cancer. 2021. Vol. 12, N 10. P. 1549–1557. doi: 10.1111/1759-7714.13939
104. Yang Q., Li J., Hu Y., et al. MiR-218-5p suppresses the killing effect of natural killer cell to lung adenocarcinoma by targeting SHMT1 // Yonsei Med J. 2019. Vol. 60, N 6. P. 500–508. doi: 10.3349/ymj.2019.60.6.500
105. Labbé M., Hoey C., Ray J., et al. microRNAs identified in prostate cancer: Correlative studies on response to ionizing radiation // Mol Cancer. 2020. Vol. 19, N 1. P. 63. doi: 10.1186/s12943-020-01186-6
106. Salim H., Akbar N.S., Zong D., et al. miRNA-214 modulates radiotherapy response of non-small cell lung cancer cells through regulation of p38MAPK, apoptosis and senescence // Br J Cancer. 2012. Vol. 107, N 8. P. 1361–1373. doi: 10.1038/bjc.2012.382

107. Wen J., Xiong K., Aili A., et al. PEX5, a novel target of microRNA-31-5p, increases radioresistance in hepatocellular carcinoma by activating Wnt/β-catenin signaling and homologous recombination // Theranostics. 2020. Vol. 10, N 12. P. 5322–5340. doi: 10.7150/thno.42371
108. Du S., Li H., Sun X., et al. MicroRNA-124 inhibits cell proliferation and migration by regulating SNAI2 in breast cancer // Oncol Rep. 2016. Vol. 36, N 6. P. 3259–3266. doi: 10.3892/or.2016.5163
109. Roshani Asl E., Rasmi Y., Baradaran B. MicroRNA-124-3p suppresses PD-L1 expression and inhibits tumorigenesis of colorectal cancer cells via modulating STAT3 signaling // J Cell Physiol. 2021. Vol. 236, N 10. P. 7071–7087. doi: 10.1002/jcp.30378
110. Wei J., Wang F., Kong L.Y., et al. miR-124 inhibits STAT3 signaling to enhance T cell-mediated immune clearance of glioma // Cancer Res. 2013. Vol. 73, N 13. P. 3913–3926. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4318
111. Zhang Y., Zheng L., Huang J., et al. MiR-124 Radiosensitizes human colorectal cancer cells by targeting PRRX1 // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 4. P. 93917. doi: 10.1371/journal.pone.0093917
112. Tian Y., Tian Y., Tu Y., et al. microRNA-124 inhibits stem-like properties and enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells via direct repression of expression of JAMA // J Cell Mol Med. 2020. Vol. 24, N 17. P. 9533–9544. doi: 10.1111/jcmm.15177
113. Jin X., Chen Y., Chen H., et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing // Clin Cancer Res. 2017. Vol. 23, N 17. P. 5311–5319. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0577
114. Miyamoto K., Seki N., Matsushita R., et al. Tumour-suppressive miRNA-26a-5p and miR-26b-5p inhibit cell aggressiveness by regulating PLOD2 in bladder cancer // Br J Cancer. 2016. Vol. 115, N 3. P. 354–363. doi: 10.1038/bjc.2016.179
115. Han F., Huang D., Huang X., et al. Exosomal microRNA-26b-5p down-regulates ATF2 to enhance radiosensitivity of lung adenocarcinoma cells // J Cell Mol Med. 2020. Vol. 24, N 14. P. 7730–7742. doi: 10.1111/jcmm.15402
116. Lopez-Bergami P., Lau E., Ronai Z. Emerging roles of ATF2 and the dynamic AP1 network in cancer // Nat Rev Cancer. 2010. Vol. 10, N 1. P. 65–76. doi: 10.1038/nrc2681
117. Liang Z., Ahn J., Guo D., et al. MicroRNA-302 replacement therapy sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation // Pharm Res. 2013. Vol. 30, N 4. P. 1008–1016. doi: 10.1007/s11095-012-0936-9
118. Maia D., de Carvalho A.C., Horst M.A., et al. Expression of miR-296-5p as predictive marker for radiotherapy resistance in early-stage laryngeal carcinoma // J Transl Med. 2015. Vol. 13. P. 262. doi: 10.1186/s12967-015-0621-y
119. Xu L.M., Yu H., Yuan Y.J., et al. Overcoming of radioresistance in non-small cell lung cancer by microRNA-320a through HIF1α-suppression mediated methylation of PTEN // Front Cell Dev Biol. 2020. Vol. 8. P. 553733. doi: 10.3389/fcell.2020.553733
120. Yuan Y., Liao H., Pu Q., et al. miR-410 induces both epithelial-mesenchymal transition and radioresistance through activation of the PI3K/mTOR pathway in non-small cell lung cancer // Signal Transduct Target Ther. 2020. Vol. 5, N 1. P. 85. doi: 10.1038/s41392-020-0182-2
121. Li A.L., Chung T.S., Chan Y.N., et al. microRNA expression pattern as an ancillary prognostic signature for radiotherapy // J Transl Med. 2018. Vol. 16, N 1. P. 341. doi: 10.1186/s12967-018-1711-4

REFERENCES

1. Kaprin AD, Bojko AV, Gevorkov AR, Bolotina LV. The current state of radiotherapy in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. A radiation therapist's view. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2017;6(4):4–8. EDN: ZFCHEL doi: 10.17116/onkolog2017644-8
2. Zhang S, Zeng N, Yang J, et al. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era. *Radiat Oncol.* 2023;18(1):166. doi: 10.1186/s13014-023-02342-0
3. Olivares-Urbano MA, Griñán-Lisón C, Marchal JA, Núñez MI. CSC radioresistance: a therapeutic challenge to improve radiotherapy effectiveness in cancer. *Cells.* 2020;9(7):1651. doi: 10.3390/cells9071651
4. Senchukova MA, Makarova EV, Kalinin EA, et al. Modern concepts on the role of hypoxia in the development of tumor radioresistance. *Siberian journal of oncology*. 2020;19(6):141–147. EDN: FKZAJO doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-141-147
5. Omelchuk EP, Kutilin DS, Dimitriadi SN, et al. Molecular genetic aspects of prostate cancer radioresistance. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(3):182–192. EDN: XWCPQK doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-182-192
6. Janiak MK, Pocięgiel M, Welsh JS. Time to rejuvenate ultra-low dose whole-body radiotherapy of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;160:103286. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103286
7. Kuznetsov KO, Sharipova EF, Nizayeva AS, et al. The role of microRNAs in normal condition and in endometrial pathology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2023;23(4):27–34. EDN: OZVRZX doi: 10.17116/rosakush20232304127
8. Zhu L, Wang M, Chen N, et al. Mechanisms of microRNA action in rectal cancer radiotherapy. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(17):2017–2025. doi: 10.1097/CM9.0000000000002139
9. Halikov AA, Kildyushov EM, Kuznetsov KO, et al. Use of microRNA to estimate time science death: review. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2021;7(3):132–138. EDN: FHYOZZ doi: 10.17816/fm412
10. Yu L, Yang Y, Hou J, et al. MicroRNA-144 affects radiotherapy sensitivity by promoting proliferation, migration and invasion of breast cancer cells. *Oncol Rep.* 2015;34(4):1845–1852. doi: 10.3892/or.2015.4173
11. Yousefi M, Bahrami T, Salmaninejad A, et al. Lung cancer-associated brain metastasis: Molecular mechanisms and therapeutic options. *Cell Oncol (Dordr).* 2017;40(5):419–441. doi: 10.1007/s13402-017-0345-5
12. Sun T, Yin YF, Jin HG, et al. Exosomal microRNA-19b targets FBXW7 to promote colorectal cancer stem cell stemness and induce resistance to radiotherapy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(2):108–119. doi: 10.1002/kjm2.12449
13. Petrović N, Stanojković TP, Nikitović M. MicroRNAs in prostate cancer following radiotherapy: towards predicting response to radiation treatment. *Curr Med Chem.* 2022;29(9):1543–1560. doi: 10.2174/0929867328666210804085135
14. Pathak S, Meng WJ, Sriramulu S, et al. Association of MicroRNA-652 expression with radiation response of colorectal cancer: a study from rectal cancer patients in a swedish trial of preoperative radiotherapy. *Curr Gene Ther.* 2023;23(5):356–367. doi: 10.2174/1566523223666230418111613
15. Mueller AK, Lindner K, Hummel R, et al. MicroRNAs and their impact on radiotherapy for cancer. *Radiat Res.* 2016;185(6):668–677. doi: 10.1667/RR14370.1

16. Sha H, Gan Y, Xu F, et al. MicroRNA-381 in human cancer: Its involvement in tumour biology and clinical applications potential. *J Cell Mol Med.* 2022;26(4):977–989. doi: 10.1111/jcmm.17161
17. Mirzaei S, Zarrabi A, Asnaf SE, et al. The role of microRNA-338-3p in cancer: growth, invasion, chemoresistance, and mediators. *Life Sci.* 2021;268:119005. doi: 10.1016/j.lfs.2020.119005
18. Porrazzo A, Cassandri M, D'Alessandro A, et al. DNA repair in tumor radioresistance: insights from fruit flies genetics. *Cell Oncol (Dordr).* 2024;47(3):717–732. doi: 10.1007/s13402-023-00906-6
19. Cipolla GA. A non-canonical landscape of the microRNA system. *Front Genet.* 2014;5:337. doi: 10.3389/fgene.2014.00337
20. Seok H, Ham J, Jang ES, Chi SW. MicroRNA target recognition: insights from transcriptome-wide non-canonical interactions. *Mol Cells.* 2016;39(5):375–381. doi: 10.14348/molcells.2016.0013
21. Wang ZH, Liu T. MicroRNA21 meets neuronal TLR8: non-canonical functions of microrna in neuropathic pain. *Neurosci Bull.* 2019;35(5):949–952. doi: 10.1007/s12264-019-00366-9
22. Beylerli OA, Gareev IF, Beylerli AT. Micro RNAS as new players in control of hypothalamic functions. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(2):138–143. EDN: WVZNJW doi: 10.24060/2076-3093-2019-9-2-138-143
23. Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1202–1207. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.034
24. Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Vet Pathol.* 2014;51(4):759–774. doi: 10.1177/0300985813502820
25. Miroshnichenko SK, Patutina OA, Zenkova MA. miRNA-targeting oligonucleotide constructs with various mechanisms of action as effective inhibitors of carcinogenesis. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024;24(2):140–156. EDN: EJIPIE doi: 10.30895/2221-996X-2024-24-2-140-156
26. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7167. doi: 10.3390/ijms23137167
27. Kabzinski J, Maczynska M, Majsterek I. MicroRNA as a novel biomarker in the diagnosis of head and neck cancer. *Biomolecules.* 2021;11(6):844. doi: 10.3390/biom11060844
28. Gurbuz N, Ozpolat B. MicroRNA-based targeted therapeutics in pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 2019;39(2):529–532. doi: 10.21873/anticanres.13144
29. Gao L, Zheng H, Cai Q, Wei L. Autophagy and tumour radiotherapy. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1207:375–387. doi: 10.1007/978-981-15-4272-5_25
30. Citrin DE. Recent developments in radiotherapy. *N Engl J Med.* 2017;377(11):1065–1075. doi: 10.1056/NEJMra1608986
31. Naumenko NV, Petruseva IO, Lavrik OI. Bulky adducts in clustered DNA lesions: causes of resistance to the NER system. *Acta Naturae.* 2023;14(4):38–49. EDN: KVZERW doi: 10.32607/actanaturae.11741
32. Belyashova AS, Galkin MV, Antipina NA, et al. Cell cultures in assessing radioresistance of glioblastomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2022;86(5):126-132. EDN: YDUWNQ doi: 10.17116/neiro202286051126
33. Allen C, Her S, Jaffray DA. Radiotherapy for cancer: present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:1–2. doi: 10.1016/j.addr.2017.01.004
34. Santivasi WL, Xia F. Ionizing radiation-induced DNA damage, response, and repair. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(2):251–259. doi: 10.1089/ars.2013.5668
35. Pan D, Du YR, Li R, et al. SET8 Inhibition potentiates radiotherapy by suppressing DNA damage repair in carcinomas. *Biomed Environ Sci.* 2022;35(3):194–205. doi: 10.3967/bes2022.028
36. Jiang Y, Liu Y, Hu H. Studies on DNA damage repair and precision radiotherapy for breast cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1026:105–123. doi: 10.1007/978-981-10-6020-5_5
37. Goldstein M, Kastan MB. The DNA damage response: implications for tumor responses to radiation and chemotherapy. *Annu Rev Med.* 2015;66:129–143. doi: 10.1146/annurev-med-081313-121208
38. Huang RX, Zhou PK. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):60. doi: 10.1038/s41392-020-0150-x
39. Xu T, Ma Q, Li Y, et al. A small molecule inhibitor of the UBE2F-CRL5 axis induces apoptosis and radiosensitization in lung cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):354. doi: 10.1038/s41392-022-01182-w
40. Wang J, Wang Z, Sun Y, Liu D. Bryostatin-1 inhibits cell proliferation of hepatocarcinoma and induces cell cycle arrest by activation of GSK3β. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;512(3):473–478. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.014
41. Vakili-Samiani S, Khanghah OJ, Gholipour E, et al. Cell cycle involvement in cancer therapy; WEE1 kinase, a potential target as therapeutic strategy. *Mutat Res.* 2022;824:111776. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2022.111776
42. Li MY, Liu JQ, Chen DP, et al. Radiotherapy induces cell cycle arrest and cell apoptosis in nasopharyngeal carcinoma via the ATM and Smad pathways. *Cancer Biol Ther.* 2017;18(9):681–693. doi: 10.1080/15384047.2017.1360442
43. Lin S, Yan Y, Liu Y, et al. Sensitisation of human lung adenocarcinoma A549 cells to radiotherapy by Nimotuzumab is associated with enhanced apoptosis and cell cycle arrest in the G2/M phase. *Cell Biol Int.* 2015;39(2):146–151. doi: 10.1002/cbin.10342
44. Kashyap D, Garg VK, Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2021;125:73–120. doi: 10.1016/bs.apcsb.2021.01.003
45. Bramanti S, Mannina D, Chiappella A, et al. Role of bridging RT in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma undergoing CAR-T therapy: a multicenter study. *Bone Marrow Transplant*. 2024. doi: 10.1038/s41409-024-02427-8
46. Fulda S. Targeting IAP proteins in combination with radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2015;10:105. doi: 10.1186/s13014-015-0399-3
47. Prasanna PGS, Ahmed MM, Hong JA, Coleman CN. Best practices and novel approaches for the preclinical development of drug-radiotherapy combinations for cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2024;25(10):e501–e511. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00199-2
48. Toropovsky AN, Pavlova ON, Viktorov DA, Nikitin AG. Molecular-genetic mechanisms of the signal cascade RAS-RAF-MEK-ERK associated with the development of the tumor process and the purpose of targeted drugs for colorectal cancer. *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ: rehabilitation, doctor and health*. 2021;(4(52)):25–35. EDN: WTKZRN doi: 10.20340/vmi-rvz.2021.4.MORPH.3
49. Oleinik EK, Shibaev MI, Ignatiev KS, et al. Tumor microenvironment: the formation of the immune profile. *Medical Immunology (Russia)*. 2020;22(2):207–220. EDN: QEZBBN doi: 10.15789/1563-0625-TMT-1909
50. Ebbing EA, van der Zalm AP, Steins A, et al. Stromal-derived interleukin 6 drives epithelial-to-mesenchymal transition and therapy resistance in esophageal adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(6):2237–2242. doi: 10.1073/pnas.1820459116
51. Krisnawan VE, Stanley JA, Schwarz JK, DeNardo DG. Tumor microenvironment as a regulator of radiation therapy: new insights into stromal-mediated radioresistance. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2916. doi: 10.3390/cancers12102916

52. Oleynikova NA, Danilova NV, Mikhailov IA, et al. Cancer-associated fibroblasts and their significance in tumor progression. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2020;82(1):68-77. EDN: RAFMFM doi: 10.17116/patol20208201168
53. Ansems M, Span PN. The tumor microenvironment and radiotherapy response; a central role for cancer-associated fibroblasts. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020;22:90–97. doi: 10.1016/j.ctro.2020.04.001
54. Piper M, Mueller AC, Karam SD. The interplay between cancer associated fibroblasts and immune cells in the context of radiation therapy. *Mol Carcinog.* 2020;59(7):754–765. doi: 10.1002/mc.23205
55. Walcher L, Kistenmacher AK, Suo H, et al. Cancer stem cells-origins and biomarkers: perspectives for targeted personalized therapies. *Front Immunol*. 2020;11:1280. doi: 10.3389/fimmu.2020.01280
56. Taeb S, Ashrafizadeh M, Zarrabi A, et al. Role of tumor microenvironment in cancer stem cells resistance to radiotherapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2022;22(1):18–30. doi: 10.2174/1568009622666211224154952
57. Najafi M, Mortezaee K, Majidpoor J. Cancer stem cell (CSC) resistance drivers. *Life Sci.* 2019;234:116781. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116781
58. Dandawate PR, Subramaniam D, Jensen RA, Anant S. Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: Novel approach for breast cancer therapy. *Semin Cancer Biol.* 2016;40-41:192–208. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.09.001
59. Ahmed SU, Carruthers R, Gilmour L, et al. Selective inhibition of parallel DNA damage response pathways optimizes radiosensitization of glioblastoma stem-like cells. *Cancer Res.* 2015;75(20):4416–4428. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3790
60. Carruthers RD, Ahmed SU, Ramachandran S, et al. Replication stress drives constitutive activation of the DNA damage response and radioresistance in glioblastoma stem-like cells. *Cancer Res*. 2018;78(17):5060–5071. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0569
61. Venere M, Hamerlik P, Wu Q, et al. Therapeutic targeting of constitutive PARP activation compromises stem cell phenotype and survival of glioblastoma-initiating cells. *Cell Death Differ.* 2014;21(2):258–269. doi: 10.1038/cdd.2013.136
62. Wang Y, Xu H, Liu T, et al. Temporal DNA-PK activation drives genomic instability and therapy resistance in glioma stem cells. *JCI Insight.* 2018;3(3):e98096. doi: 10.1172/jci.insight.98096
63. Timme CR, Rath BH, O'Neill JW, et al. The DNA-PK inhibitor VX-984 enhances the radiosensitivity of glioblastoma cells grown in vitro and as orthotopic xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(6):1207–1216. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-1267
64. Gomez-Roman N, Amoah-Buahin E, Watts C, Chalmers AJ. Abrogation of radioresistance in glioblastoma stem-like cells by inhibition of ATM kinase. *Mol Oncol.* 2015;9(1):192–203. doi: 10.1016/j.molonc.2014.08.003
65. Bao S, Wu Q, McLendon RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature.* 2006;444(7120):756–760. doi: 10.1038/nature05236
66. Zhang P, Wei Y, Wang L, et al. ATM-mediated stabilization of ZEB1 promotes DNA damage response and radioresistance through CHK1. *Nat Cell Biol.* 2014;16(9):864–875. doi: 10.1038/ncb3013
67. Tachon G, Cortes U, Guichet PO, et al. Cell cycle changes after glioblastoma stem cell irradiation: the major role of RAD51. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3018. doi: 10.3390/ijms19103018
68. Mir SE, De Witt Hamer PC, Krawczyk PM, et al. In silico analysis of kinase expression identifies WEE1 as a gatekeeper against mitotic catastrophe in glioblastoma. *Cancer Cell.* 2010;18(3):244–57. doi: 10.1016/j.ccr.2010.08.011
69. Zhang M, Atkinson RL, Rosen JM. Selective targeting of radiation-resistant tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(8):3522–3527. doi: 10.1073/pnas.0910179107
70. Li Z, Zhang H. Reprogramming of glucose, fatty acid and amino acid metabolism for cancer progression. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(2):377–392. doi: 10.1007/s00018-015-2070-4
71. Shimura T, Noma N, Sano Y, et al. AKT-mediated enhanced aerobic glycolysis causes acquired radioresistance by human tumor cells. *Radiother Oncol.* 2014;112(2):302–307. doi: 10.1016/j.radonc.2014.07.015
72. Wu Y, Song Y, Wang R, Wang T. Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy. *Mol Cancer*. 2023;22(1):96. doi: 10.1186/s12943-023-01801-2
73. Yang X, Lu Y, Hang J, et al. Lactate-modulated immunosuppression of myeloid-derived suppressor cells contributes to the radioresistance of pancreatic cancer. *Cancer Immunol Res.* 2020;8(11):1440–1451. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0111
74. Fang Y, Zhan Y, Xie Y, et al. Integration of glucose and cardiolipin anabolism confers radiation resistance of HCC. *Hepatology.* 2022;75(6):1386–1401. doi: 10.1002/hep.32177
75. Bacci M, Lorito N, Smiriglia A, Morandi A. Fat and furious: lipid metabolism in antitumoral therapy response and resistance. *Trends Cancer*. 2021;7(3):198–213. doi: 10.1016/j.trecan.2020.10.004
76. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348(6230):124–128. doi: 10.1126/science.aaa1348
77. Romaszko AM, Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: A literature review. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(5):725–730. doi: 10.17219/acem/68631
78. Lawler J. Counter regulation of tumor angiogenesis by vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(2):126–135. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.09.006
79. Anauate AC, Leal MF, Calcagno DQ, et al. The complex network between MYC oncogene and micrornas in gastric cancer: an overview. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1782. doi: 10.3390/ijms21051782
80. Hossain A, Kuo MT, Saunders GF. Mir-17-5p regulates breast cancer cell proliferation by inhibiting translation of AIB1 mRNA. *Mol Cell Biol.* 2006;26(21):8191–8201. doi: 10.1128/MCB.00242-06
81. Yu Z, Wang C, Wang M, et al. A cyclin D1/microRNA 17/20 regulatory feedback loop in control of breast cancer cell proliferation. *J Cell Biol*. 2008;182(3):509–517. doi: 10.1083/jcb.200801079
82. Earle JS, Luthra R, Romans A, et al. Association of microRNA expression with microsatellite instability status in colorectal adenocarcinoma. *J Mol Diagn.* 2010;12(4):433–440. doi: 10.2353/jmoldx.2010.090154
83. Gottardo F, Liu CG, Ferracin M, et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers. *Urol Oncol.* 2007;25(5):387–392. doi: 10.1016/j.urolonc.2007.01.019
84. Heegaard NH, Schetter AJ, Welsh JA, et al. Circulating micro-RNA expression profiles in early stage nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2012;130(6):1378–1386. doi: 10.1002/ijc.26153
85. Leung CM, Chen TW, Li SC, et al. MicroRNA expression profiles in human breast cancer cells after multifraction and single-dose radiation treatment. *Oncol Rep.* 2014;31(5):2147–2156. doi: 10.3892/or.2014.3089
86. Lynam-Lennon N, Heavey S, Sommerville G, et al. MicroRNA-17 is downregulated in esophageal adenocarcinoma cancer stem-like cells and promotes a radioresistant phenotype. *Oncotarget*. 2017;8(7):11400–11413. doi: 10.18632/oncotarget.13940

87. Wei Q, Li YX, Liu M, et al. MiR-17-5p targets TP53INP1 and regulates cell proliferation and apoptosis of cervical cancer cells. *IUBMB Life.* 2012;64(8):697–704. doi: 10.1002/iub.1051
88. Wu Q, Luo G, Yang Z, et al. miR-17-5p promotes proliferation by targeting SOCS6 in gastric cancer cells. *FEBS Lett.* 2014;588(12):2055–2062. doi: 10.1016/j.febslet.2014.04.036
89. Yu J, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. MicroRNA miR-17-5p is overexpressed in pancreatic cancer, associated with a poor prognosis, and involved in cancer cell proliferation and invasion. *Cancer Biol Ther.* 2010;10(8):748–757. doi: 10.4161/cbt.10.8.13083
90. Zhu H, Han C, Wu T. MiR-17-92 cluster promotes hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2015;36(10):1213–1222. doi: 10.1093/carcin/bgv112
91. Zhou X, Wang X, Huang Z, et al. Prognostic value of miR-21 in various cancers: an updating meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(7):e102413. doi: 10.1371/journal.pone.0102413
92. Li Y, Zhao S, Zhen Y, et al. A miR-21 inhibitor enhances apoptosis and reduces G(2)-M accumulation induced by ionizing radiation in human glioblastoma U251 cells. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(3):209–214. doi: 10.1007/s10014-011-0037-1
93. Peng J, Lv Y, Wu C. Radiation-resistance increased by overexpression of microRNA-21 and inhibition of its target PTEN in esophageal squamous cell carcinoma. *J Int Med Res.* 2020;48(4):300060519882543. doi: 10.1177/0300060519882543
94. Lin J, Liu Z, Liao S, et al. Elevation of long non-coding RNA GAS5 and knockdown of microRNA-21 up-regulate RECK expression to enhance esophageal squamous cell carcinoma cell radiosensitivity after radiotherapy. *Genomics.* 2020;112(3):2173–2185. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.12.013
95. Li F, Lv JH, Liang L, et al. Downregulation of microRNA-21 inhibited radiation-resistance of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2018;18:39. doi: 10.1186/s12935-018-0502-6
96. Creighton CJ, Fountain MD, Yu Z, et al. Molecular profiling uncovers a p53-associated role for microRNA-31 in inhibiting the proliferation of serous ovarian carcinomas and other cancers. *Cancer Res.* 2010;70(5):1906–1915. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3875
97. Shibuya N, Kakeji Y, Shimono Y. MicroRNA-93 targets WASF3 and functions as a metastasis suppressor in breast cancer. *Cancer Sci.* 2020;111(6):2093–2103. doi: 10.1111/cas.14423
98. Lynam-Lennon N, Reynolds JV, Marignol L, et al. MicroRNA-31 modulates tumour sensitivity to radiation in oesophageal adenocarcinoma. *J Mol Med (Berl).* 2012;90(12):1449–1458. doi: 10.1007/s00109-012-0924-x
99. Zhang W, Zhu Y, Zhou Y, et al. miRNA-31 increases radiosensitivity through targeting STK40 in colorectal cancer cells. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2022;18(3):267–278. doi: 10.1111/ajco.13602
100. Ma W, Yu J, Qi X, et al. Radiation-induced microRNA-622 causes radioresistance in colorectal cancer cells by down-regulating Rb. *Oncotarget.* 2015;6(18):15984–15994. doi: 10.18632/oncotarget.3762
101. Mao A, Tang J, Tang D, et al. MicroRNA-29b-3p enhances radiosensitivity through modulating WISP1-mediated mitochondrial apoptosis in prostate cancer cells. *J Cancer.* 2020;11(21):6356–6364. doi: 10.7150/jca.48216
102. Josson S, Sung SY, Lao K, et al. Radiation modulation of microRNA in prostate cancer cell lines. *Prostate.* 2008;68(15):1599–1606. doi: 10.1002/pros.20827
103. Chen X, Xu Y, Jiang L, Tan Q. miRNA-218-5p increases cell sensitivity by inhibiting PRKDC activity in radiation-resistant lung carcinoma cells. *Thorac Cancer.* 2021;12(10):1549–1557. doi: 10.1111/1759-7714.13939
104. Yang Q, Li J, Hu Y, et al. MiR-218-5p Suppresses the killing effect of natural killer cell to lung adenocarcinoma by targeting SHMT1. *Yonsei Med J.* 2019;60(6):500–508. doi: 10.3349/ymj.2019.60.6.500
105. Labbé M, Hoey C, Ray J, et al. microRNAs identified in prostate cancer: Correlative studies on response to ionizing radiation. *Mol Cancer.* 2020;19(1):63. doi: 10.1186/s12943-020-01186-6
106. Salim H, Akbar NS, Zong D, et al. miRNA-214 modulates radiotherapy response of non-small cell lung cancer cells through regulation of p38MAPK, apoptosis and senescence. *Br J Cancer.* 2012;107(8):1361–1373. doi: 10.1038/bjc.2012.382
107. Wen J, Xiong K, Aili A, et al. PEX5, a novel target of microRNA-31-5p, increases radioresistance in hepatocellular carcinoma by activating Wnt/β-catenin signaling and homologous recombination. *Theranostics*. 2020;10(12):5322–5340. doi: 10.7150/thno.42371
108. Du S, Li H, Sun X, et al. MicroRNA-124 inhibits cell proliferation and migration by regulating SNAI2 in breast cancer. *Oncol Rep.* 2016;36(6):3259–3266. doi: 10.3892/or.2016.5163
109. Roshani Asl E, Rasmi Y, Baradaran B. MicroRNA-124-3p suppresses PD-L1 expression and inhibits tumorigenesis of colorectal cancer cells via modulating STAT3 signaling. *J Cell Physiol.* 2021;236(10):7071–7087. doi: 10.1002/jcp.30378
110. Wei J, Wang F, Kong LY, et al. miR-124 inhibits STAT3 signaling to enhance T cell-mediated immune clearance of glioma. *Cancer Res.* 2013;73(13):3913–3926. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4318
111. Zhang Y, Zheng L, Huang J, et al. MiR-124 Radiosensitizes human colorectal cancer cells by targeting PRRX1. *PLoS One.* 2014;9(4):e93917. doi: 10.1371/journal.pone.0093917
112. Tian Y, Tian Y, Tu Y, et al. microRNA-124 inhibits stem-like properties and enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells via direct repression of expression of JAMA. *J Cell Mol Med.* 2020;24(17):9533–9544. doi: 10.1111/jcmm.15177
113. Jin X, Chen Y, Chen H, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5311–5319. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0577
114. Miyamoto K, Seki N, Matsushita R, et al. Tumour-suppressive miRNA-26a-5p and miR-26b-5p inhibit cell aggressiveness by regulating PLOD2 in bladder cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(3):354–363. doi: 10.1038/bjc.2016.179
115. Han F, Huang D, Huang X, et al. Exosomal microRNA-26b-5p down-regulates ATF2 to enhance radiosensitivity of lung adenocarcinoma cells. *J Cell Mol Med.* 2020;24(14):7730–7742. doi: 10.1111/jcmm.15402
116. Lopez-Bergami P, Lau E, Ronai Z. Emerging roles of ATF2 and the dynamic AP1 network in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(1):65–76. doi: 10.1038/nrc2681
117. Liang Z, Ahn J, Guo D, et al. MicroRNA-302 replacement therapy sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation. *Pharm Res.* 2013;30(4):1008–1016. doi: 10.1007/s11095-012-0936-9
118. Maia D, de Carvalho AC, Horst MA, et al. Expression of miR-296-5p as predictive marker for radiotherapy resistance in early-stage laryngeal carcinoma. *J Transl Med.* 2015;13:262. doi: 10.1186/s12967-015-0621-y
119. Xu LM, Yu H, Yuan YJ, et al. Overcoming of radioresistance in non-small cell lung cancer by microRNA-320a through HIF1α-suppression mediated methylation of PTEN. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:553733. doi: 10.3389/fcell.2020.553733

120. Yuan Y, Liao H, Pu Q, et al. miR-410 induces both epithelial-mesenchymal transition and radioresistance through activation of the PI3K/mTOR pathway in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):85. doi: 10.1038/s41392-020-0182-2

121. Li AL, Chung TS, Chan YN, et al. microRNA expression pattern as an ancillary prognostic signature for radiotherapy. *J Transl Med.* 2018;16(1):341. doi: 10.1186/s12967-018-1711-4

ОБ АВТОРАХ

*** Гамидова Эмина Артуровна**;
адрес: Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., зд. 29;
ORCID: 0009-0009-6383-6271;
e-mail: neurosurg@bk.ru

Ушакова Анастасия Максимовна;
ORCID: 0009-0000-1638-3032;
e-mail: ushakowa.nastya2001@gmail.com

Шапошникова Ольга Анатольевна;
ORCID: 0009-0007-0385-7965;
eLibrary SPIN: 7059-8170;
e-mail: logeya@ya.ru

Рогочий Евгений Александрович;
ORCID: 0009-0000-2069-1548;
e-mail: evgeniy_rogochiy@mail.ru

Брюхно Анна Игоревна;
ORCID: 0009-0000-8986-7169;
e-mail: anna.bryukhno@mail.ru

Карапетова Валерия Евгеньевна;
ORCID: 0009-0004-7409-1109;
e-mail: karapetova.valeria@yandex.ru

Мамедова Эсмира Эльзамин;
ORCID: 0009-0009-2636-1422;
e-mail: esmirammv0307@yandex.ru

Буранбаева Фируза Зуфаровна;
ORCID: 0009-0006-7889-6574;
e-mail: mingazhevafiruza@mail.ru

Айткулова Камиля Радиковна;
ORCID: 0009-0007-4655-6476;
e-mail: tayguzina@mail.ru

Логвиненко Анастасия Игоревна;
ORCID: 0009-0000-7218-8098;
e-mail: logvinenko-nastasya@mail.ru

Мироненко Юлия Игоревна;
ORCID: 0009-0009-6876-6313;
e-mail: yulia.mironenko.22.09.17@gmail.com

AUTHORS INFO

*** Emina A. Gamidova**;
address: 29 Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia;
ORCID: 0009-0009-6383-6271;
e-mail: neurosurg@bk.ru

Anastasiia M. Ushakova;
ORCID: 0009-0000-1638-3032;
e-mail: ushakowa.nastya2001@gmail.com

Olga A. Shaposhnikova;
ORCID: 0009-0007-0385-7965;
eLibrary SPIN: 7059-8170;
e-mail: logeya@ya.ru

Evgeniy A. Rogochiy;
ORCID: 0009-0000-2069-1548;
e-mail: evgeniy_rogochiy@mail.ru

Anna I. Bryukhno;
ORCID: 0009-0000-8986-7169;
e-mail: anna.bryukhno@mail.ru

Valeria E. Karapetova;
ORCID: 0009-0004-7409-1109;
e-mail: karapetova.valeria@yandex.ru

Esmira E. Mamedova;
ORCID: 0009-0009-2636-1422;
e-mail: esmirammv0307@yandex.ru

Firuza Z. Buranbaeva;
ORCID: 0009-0006-7889-6574;
e-mail: mingazhevafiruza@mail.ru

Kamilia R. Aitkulova, MD;
ORCID: 0009-0007-4655-6476;
e-mail: tayguzina@mail.ru

Anastasiya I. Logvinenko;
ORCID: 0009-0000-7218-8098;
e-mail: logvinenko-nastasya@mail.ru

Yulia I. Mironenko;
ORCID: 0009-0009-6876-6313;
e-mail: yulia.mironenko.22.09.17@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Бдоян Аэлита Артуровна;
ORCID: 0009-0005-8290-7910;
e-mail: aelitabdoyan@mail.ru

Чимидова Дарина Юрьевна;
ORCID: 0009-0006-3245-5976;
e-mail: dgretly@mail.ru

Фурсова Валентина Ильинична;
ORCID: 0009-0007-1088-2843;
e-mail: valyakane@gmail.com

Aelita A. Bdoyan;
ORCID: 0009-0005-8290-7910;
e-mail: aelitabdoyan@mail.ru

Darina Yu. Chimidova;
ORCID: 0009-0006-3245-5976;
e-mail: dgretly@mail.ru

Valentina I. Fursova;
ORCID: 0009-0007-1088-2843;
e-mail: valyakane@gmail.com