

*Абламейко А. И.*

## **ГИПЕРТЕРМИЯ КАК МОДУЛЯТОР РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Кейс Г. Д.*

*Кафедра радиационной медицины и экологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

До настоящего времени проблема преодоления резистентности злокачественной опухоли к повреждающему действию ионизирующего излучения, применяемому в лечении онкологических заболеваний, имеет высокую актуальность. В основе утраты опухолью чувствительности к ионизирующему излучению лежит сложный механизм. В условиях нормоксии ионизирующее излучение вызывает образование ДНК-радикалов, на которых укрепляется молекула кислорода. Это ухудшает условия репарации ДНК и ведёт к гибели клетки. Гипоксия уменьшает повреждение ДНК (преимущественно – за счёт SH-содержащих соединений), повышая жизнеспособность опухолевой клетки.

Лучевая терапия реоксигенирует опухоль, увеличивает уровень активных форм кислорода с одновременной стабилизацией HIF1 $\alpha$ -фактора, стимулирующего продукцию эндотелиального фактора роста VEGFA. Образование вследствие этого патологических сосудов обуславливает гипоксию в опухоли и признаётся важнейшим фактором возобновления роста злокачественной опухоли после воздействия на неё ионизирующего излучения.

Одним из наиболее мощных сенсibilизаторов клетки к действию ионизирующего излучения признана лечебная гипертермия – нагревание всего тела человека, одного органа или исключительно опухоли до критических температур: 39-45 $^{\circ}$ C. Гипертермия взаимодействует с ионизирующим излучением и потенцирует действие последнего на клетку, уменьшая возможности клетки к исправлению индуцированных излучением повреждений ДНК. Предполагается, что гипертермия, главным образом, нарушает последний этап – этап сшивания надреза ДНК-лигазой – при эксцизионной репарации ДНК путем удаления повреждённых азотистых оснований. Вследствие этого репарация ДНК, происходящая при воздействии ионизирующего излучения на нагреваемую клетку, сопровождается образованием дополнительных двойных разрывов. Кинетика репарации этих разрывов медленная, а вероятность ошибки очень высока. Ошибочно репарированные или нерепарированные двойные разрывы ведут к росту летальных хромосомных aberrаций, в результате чего количество погибших клеток увеличивается. Причиной угнетения репарации ДНК при гипертермии является нарушение структур хроматина высшего порядка. Считается, что термически индуцированное присоединение белка в точке прикрепления свёрнутой ДНК к ядерному матриксу ухудшает доступность её повреждённых участков механизмам репарации или препятствует функционированию самих механизмов. Также имеются доказательства потенцирования гипертермией иммунных противоопухолевых системных механизмов, мишенями для которых являются не только клетки первичной опухоли, но и её отдалённые метастазы.

Несмотря на подтверждаемую результатами клинических исследований и онкологической практикой высокую эффективность гипертермии как радиомодулятора в лечении некоторых нозологических форм злокачественных опухолей, многие тонкие молекулярные процессы, лежащие в основе этого явления, остаются не вполне изученными.