



*Н.В. Юнусова<sup>1</sup>, Д.А. Сваровский<sup>1,\*</sup>, А.И. Коновалов<sup>1</sup>,  
Е.А. Сиденко<sup>2</sup>, Ж.А. Старцева<sup>2</sup>*

## **Молекулярные механизмы противоопухолевого эффекта термордиотерапии у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск  
<sup>2</sup>НИИ онкологии Томский НИМЦ, г. Томск

**Введение.** Особый интерес вызывают исследования по применению дистанционной лучевой терапии или химиолучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией, результаты которых свидетельствуют о повышении непосредственной эффективности лучевой терапии, а также увеличении длительности безрецидивного периода для ряда локализаций. Широкое распространение ожирения и других метаболических нарушений (сахарного диабета II типа, метаболического синдрома) у онкологических больных диктует необходимость изучения молекулярных механизмов противоопухолевого эффекта термордиотерапии у этой категории больных.

**Цель.** Анализ данных литературы о механизмах противоопухолевого эффекта термордиотерапии и механизмах модулирования этого эффекта в условиях наличия метаболических нарушений.

**Методы.** Использованы данные из баз данных внеклеточных везикул (ExoCarta и Vesiclepedia), а также из Pubmed, Clinical Practice guidelines и Scienedirect.

**Заключение.** Молекулярные механизмы эффективности локальной гипертермии в составе комбинированного лечения у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями недостаточно изучены. Эти механизмы могут быть ассоциированы с особенностями системы репарации ДНК в опухоли при ожирении; с уровнем ассоциированных с термордиорезистентностью микроРНК в опухоли, с представленностью микроРНК в циркулирующих внеклеточных везикулах (ВВ) адипоцитарного происхождения, с популяционным составом опухолевых стволовых клеток и адипоцитарных стволовых клеток в микроокружении опухоли, с уровнем адипокинов и составом ВВ плазмы крови.

**Ключевые слова:** локальная гипертермия; химиолучевое лечение; рак; ожирение;

системы репарации ДНК; циркулирующие опухолевые клетки; внеклеточные везикулы; микроРНК; адипокины

**Для цитирования:** Юнусова Н.В., Сваровский Д.А., Коновалов А.И., Сиденко Е.А., Старцева Ж.А. Молекулярные механизмы противоопухолевого эффекта термордиотерапии у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями. Вопросы онкологии. 2023;69(3):373-382. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-373-382

### **Введение**

В настоящее время при комбинированном лечении злокачественных новообразований широко используются различные схемы фракционирования лучевой терапии в сочетании с цитостатиками, а также другие радиомодифицирующие агенты. Особый интерес вызывают исследования по применению дистанционной лучевой терапии или химиолучевой терапии (ХЛТ) в сочетании с локальной гипертермией, результаты которых свидетельствуют о повышении непосредственной эффективности лучевой терапии за счет выраженной регрессии опухоли, а также увеличении длительности безрецидивного периода для ряда локализаций (плоскоклеточные карциномы головы и шеи, рак шейки матки (РШМ), рак прямой кишки (РПК), местнораспространенный рак простаты (РП) высокого риска. В условиях гипертермии, по данным различных авторов, противоопухолевая эффективность ионизирующего излучения усиливается от 1,5–2 до 10–15 раз [1].

Разнообразные метаболические нарушения (ожирение, избыточная масса тела, гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, сахарный диабет второго типа (СД2) и их сочетания в виде метаболического синдрома (МС) широко распространены. К ассоциированным с МС злокачественным новообразованиям относят рак эндометрия (РЭ),

постменопаузальный рак молочной железы, колоректальный рак (КРР) [2].

Некоторые патогенетические аспекты вовлеченности МС в канцерогенез исследованы широко. Это такие факторы как гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, гипергликемия, часто наблюдаемая гиперэстрогемия, гиперлептинемия, снижение уровня гормона жировой ткани адипонектина. Все эти факторы вовлечены в пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, клеточную подвижность, повреждение молекулы ДНК активными формами кислорода вследствие избытка глюкозы. На клеточные культуры КРР, РМЖ, РП и РЭ было изучено влияние важнейших гормонов жировой ткани лептина и адипонектина на экспрессию транскрипционных и ростовых факторов в опухолях. Спектр выявленных транскрипционных факторов включал AMPK, SREBP-1, PPAR $\alpha$ , STAT3, NF- $\kappa$ B, HIF $\alpha$ -1, ER $\alpha$ , из ростовых факторов наиболее значимыми часто упоминались фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор (VEGF, VEGFR1), инсулиноподобные факторы роста, связывающие их белки и рецептор I типа (IGF-I, IGF-II, IGF-BPs, IGF-IR) [3]. Гипертермическое воздействие частично реализуется через эти же транскрипционные факторы и сигнальные пути. Показано, что гипертермия эффективно ингибирует NF- $\kappa$ B и HIF $\alpha$ -1 сигнальные пути [4], активирует AMPK и инактивирует mTOR и его нижестоящий эффектор S6K. Кроме того, гипертермия усиливала действие метформина на активацию AMPK и инактивацию mTOR и S6K в ER $\alpha$ -позитивных клеточных линиях РМЖ [5]. Гипертермическое воздействие снижало экспрессию VEGF, VEGFR2, IGF-IR в опухолях [6, 7].

Классическое представление о потенцирующем влиянии гипертермии на эффективность радиотерапии базируется на ее плеiotропных эффектах. Тепловой шок в опухолевых клетках вызывает ингибирование синтеза и транскрипции ДНК, процессинга мРНК, блокирует трансляцию и продвижение по клеточному циклу [8]. Ионизирующее излучение вызывает различные повреждения ДНК, в том числе окисление оснований, потеря оснований, одноцепочечные и двухцепочечные разрывы. Дефекты систем репарации, которые восстанавливают двухцепочечные разрывы, которые считаются наиболее смертельными повреждениями, такие как негомолгичное соединение концов и гомолгичная рекомбинация, особенно губительны для клеток. Показано, что гипертермия нарушает функцию белков BRCA1 и BRCA2 в клетке, что ухудшает способность репарации двунитевых разрывов ДНК с помощью системы гомолгичной рекомбинации

[9]. А при дополнительной потере активности PARP1 (при использовании ингибиторов PARP1), который управляет эксцизионной репарацией оснований и репарацией однонитевых разрывов, увеличивается формирование повреждений, которые репарируются BRCA1- и BRCA2. Как результат, клетки погибают от эндогенного метаболически индуцированного повреждения ДНК. Таким образом, локальная гипертермия может, в значительной степени, имитировать дефицит гомолгичной рекомбинации, что может быть важной опцией в лечении определенной категории больных, в том числе и больных с МС [9]. Приведенные данные литературы позволили нам сделать предположение, что наряду с классическими молекулярными механизмами противоопухолевого эффекта терморадииотерапии существуют дополнительные, обусловленные наличием ожирения и инсулинорезистентности.

**Особенности системы репарации ДНК в опухоли при ожирении.** Ожирение может приводить к нестабильности генома. Окислительный стресс, воспаление, провоцируемые ожирением, могут приводить к повреждению ДНК и нарушению репаративных механизмов. Ожирение приводит к широкому спектру подобных нарушений. Среди них отмечаются двух- и одноцепочечные разрывы цепи, окисление оснований. Полагают, что связь между нарушениями репарации и ожирением кроется в механизмах хронического воспаления. Активное поглощение адипоцитами различных энергетических субстратов приводит к активации NOX4 (НАДФН-оксидазы 4), индуцируя повышенную выработку активных форм кислорода (АФК), вдобавок ко всему свою роль играют провоспалительные адипокины, о которых будет упомянуто ниже. Они усиливают инфильтрацию жировой ткани иммунными клетками и провоцируют развитие хронического воспаления на фоне ожирения [10]. Активированные макрофаги секретируют различные цитокины, TNF $\alpha$  (фактор некроза опухоли альфа), IL-6 (интерлейкин-6), которые могут приводить к повреждению ДНК в клетках, удаленных от источника воспалительной активности [11].

Повреждение ДНК вызывает активацию репаративных систем, однако показано ингибирование некоторых белков системы репарации в ответ на окислительный стресс. Также известно об изменении экспрессии генов репарации на фоне ожирения [12]. Один из потенциальных механизмов заключается в изменении степени метилирования ДНК у субъектов с избыточным весом [13].

Эволюционно возникло несколько способов восстановления поврежденной ДНК (система

репарации ошибочно спаренных нуклеотидов, система гомологичной рекомбинации, нехомологичное соединение концов и др.). Для опухолей, ассоциированных с ожирением и МС, и, в частности для РЭ и КРР, характерен дефицит системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair deficiency – MMR-D). При РШМ частота MMR-D достигает 11 % [14]. Вероятность ошибки при репликации ДНК составляет  $10^{-7}$ – $10^{-8}$ , а данная система репарации снижает эту вероятность на порядок. Полагают, что процесс репарации заключается в распознавании дефекта, определении исходной и дочерней нити ДНК, удалении ошибочно включённого нуклеотида и его замена правильным нуклеотидом. Удаляется обычно не только неправильный нуклеотид, но и часть нити ДНК вокруг него, после чего дочерняя нить восстанавливается, используя основную нить как матрицу. Проявлением MMR-D на тканевом уровне являются опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-High).

Показано, что карциномы эндометрия с MSI-High ассоциированы с различными механизмами MMR-D. По сравнению с пациентками с герминогенными ( $n = 25$ ) и соматическими ( $n = 39$ ) мутациями, пациентки РЭ с гиперметилированием промотора гена MLH1 (MutL белок-гомолог 1) ( $n = 120$ ) были старше, более тучны и имели более высокую стадию рака при постановке диагноза ( $p = 0,025$ ). Опухоли эндометрия с гиперметилированием промотора MLH1 были обогащены соматическими мутациями JAK1 (янус-киназа 1) в отличие от опухолей с герминогенными мутациями в системе MMR-D, которые были обогащены патогенными мутациями ERBB2 (рецептор тирозин-протеинкиназы 2). Опухоли эндометрия с гиперметилированием промотора MLH1 продемонстрировали более низкую мутационную нагрузку опухоли и показатели опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов по сравнению с РЭ с герминогенными или соматическими мутациями MMR ( $p < 0,01$ ). Двухлетняя безрецидивная выживаемость была хуже для больных РЭ с гиперметилированием промотора MLH1 по сравнению с группами с герминогенными и соматическими мутациями (70 % против 100 % соответственно) [15, 16].

На основании данных иммуногистохимического исследования ткани КРР у 22 из 32 пациентов (69 %) были обнаружены 2 соматические (опухолевые) мутации в генах MMR, кодирующих белки, которые не детектировались в образцах опухоли. Из 10 оставшихся опухолей 3 имели одну соматическую мутацию в гене MMR с возможной потерей гетерозиготности, которая могла привести к дефициту MMR. Все опухо-

ли, в которых обнаружены соматические мутации MMR, имели гипермутированный фенотип. Таким образом, при КРР опухоли с MSI-High преимущественно возникают не вследствие герминогенных, а вследствие соматических мутаций [17].

Гипертермия используется в сочетании с традиционными противоопухолевыми средствами для усиления их цитотоксичности. Одним из его ключевых событий является синтез белков теплового шока (HSP), которые способны связываться с компонентами системы репарации ДНК, однако связь локальной гипертермии и MMR-D малоизучена. На примере культур колоректальных карцином выявлено, что ко-локализация между HSPs, MLH1 и MSH2 увеличивались в MMR-позитивных клетках. Иммунопреципитация подтвердила взаимодействие между HSP и белками MMR в контрольных и подвергшихся гипертермии клетках. Авторы полагают, что связывание белков системы репарации с HSP может приводить к снижению их функции [18].

**miRNA в ассоциированных с ожирением и МС опухолях.** Термордиотерапия индуцирует множественные изменения в профиле связанных с опухолью miRNA. Например, для miR-23a в клетках карциномы молочной железы, лимфомы и КРР описано увеличение уровня этой РНК, связанное с гиперэкспрессией HSP70 в ответ на гипертермию. Уровень mRNA NOXA, имеющей сайт связывания с miR-23a, снижался, что приводило к повышению устойчивости клеток к гипертермии, т. к. функции NOXA напрямую связаны с апоптотической активностью клетки [19].

Для клеток колоректальной карциномы HCT116 показана гиперэкспрессия miR-34a в ответ на гипертермию, что приводит к апоптозу и ингибированию пролиферативной активности опухолевых клеток, что в конечном итоге приводит к активации транскрипции p53 [20]. Повышенный уровень miR-106b ассоциировался с химиорезистентностью колоректальной карциномы HT29 [21].

В исследовании X.D. Yang и соавт. (2015) изучено изменение экспрессии множества miRNA для линий КРР после облучения. Наблюдались изменения для гипер-экспрессируемых, таких как hsa-miR-373-3p, hsa-miR-372, hsa-miR-409-3p и других, так и для низко-экспрессируемых, таких как hsa-miR-145-5p, hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100 [22]. Радиосенсибилизация опухоли при гиперэкспрессии в ней miRNA-506 ассоциировалась с подавлением экспрессии генов виментина, тетраспанина CD151 и Snai2 [23]. Список индуцированных гипертермией и радиотерапией miРНК в культурах опухолевых клеток представлен в табл. 1.

В то же время микроРНК адипоцитарного происхождения, как свидетельствуют данные литературы, оказывают существенное влияние на течение опухолевого процесса, причем различные микроРНК оказывают как промотирующее, так и ингибирующее влияние на опухоль (табл. 2).

МикроРНК адипоцитарного происхождения обычно достигают опухолевых клеток в составе циркулирующих внеклеточных везикул (ВВ), кроме того, эти микроРНК могут эффективно интернализироваться также клетками опухолевого микроокружения [37].

**Таблица 1. Индуцированные гипертермией изменения в профиле miRNA опухолей**

Индуцированные гипертермией изменения в профиле miRNA			
miRNA	Источники miRNA (клеточные культуры)	Эффекты	Ссылки
miR-23a	Карциномы молочной железы, колоректальные карциномы, лимфомы	Высокие уровни miR-23a, обусловленные гиперэкспрессией HSP70 приводят к снижению mRNA NOXA, который имеет miR-23a связывающий сайт. NOXA связан напрямую с апоптозом. Соответственно, гиперэкспрессия этой микроРНК ответственна за высокую устойчивость клеток к повреждающему действию температуры	[19]
miR-34a	Колоректальная карцинома HCT116/ Colorectal carcinoma HCT116	Гипертермия индуцирует гиперэкспрессию этой микроРНК, что индуцирует апоптоз и ингибирует пролиферацию, соответственно это ведет к транскрипционной активации p53	[20]
Индуцированные радиотерапией изменения в профиле miRNA (только для KPP)			
miR-106b	Колоректальная карцинома HT29	Связана с радиорезистентностью, идентифицированы таргетные гены PTEN и p21	[21]
miR-100	7 линий колоректальных карцином	В первой цитируемой статье приведен список из 33 сверхэкспрессируемых и даун-экспрессируемых микроРНК, экспрессия которых изменилась после облучения. Гиперэкспрессия miR-100 сенситизирует CCL-244 клетки после облучения (связана с радиочувствительностью KPP). В других культурах карцином кишечника после облучения экспрессия miR-100 может снижаться, что приводит к радиорезистентности	[22]
miR-124	Колоректальные карциномы (SW480, SW620, LOVO), клинические образцы колоректального рака	Связана с радиорезистентностью	[25]
miR-506	Колоректальные карциномы SW480, HCT116, HT29, SW837, карцинома молочной железы MDA-MB-	Связана с радиочувствительностью miR-506 подавляет экспрессию мезенхимальных генов Vimentin, Snai2, CD151, повышает чувствительность клеток колоректальных карцином к оксалиплатину через супрессию гена белка множественной лекарственной устойчивости 1 (P-гликопротеина)	[23, 26, 27]

**Таблица 2. Влияние микроРНК адипоцитарного происхождения на показатели опухолевого роста, инвазивности и химиорезистентности**

miRNA	Источники miRNA	Реципиент	Эффекты	Ссылки
miR-27a-3p	Экзосомы адипоцитарного происхождения больных с аденокарциномой легких	Культура лимфоцитов селезенки мышей C67/BL6	Ингибирование пролиферации ICOS+ T-клеток и секреции IFN-гамма	[28]
miR-122	Экзосомы, полученные из модифицированной культуры АСК	Культура клеток гепатоцеллюлярной карциномы от пациентов	Увеличение чувствительности опухолевых клеток к химиотерапии	[29]
miR-503-3p	Экзосомы из АСК больных раком молочной железы	Клеточные линии рака молочной железы и кишечника MCF7, BT-474, HCT-15 и COLO 205	Подавление опухолевого роста	[30]
miR-3184-5p, miR-181c-3p	Культура адипоцитов 3T3-L1	Клеточная линия рака молочной железы MDA-MB-231	Снижение пролиферативной и инвазивной активности клеток рака молочной железы	[31]
miR-23a/b	Экзосомы адипоцитарного происхождения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой	Культуры клеток гепатоцеллюлярной карциномы от пациентов	Усиление роста и миграции клеток гепатоцеллюлярной карциномы	[32]
miR-199a	Экзосомы адипоцитарного происхождения от пациентов, перенесших липосакцию	Клеточные линии гепатоцеллюлярной карциномы Huh7, SMMC-7721 и PLC/PRF/5	Усиление сенсбилизации опухоли к доксорубину	[33]
miR-144, miR-126	Экзосомы адипоцитарного происхождения пациентов с раком молочной железы	MCF-7, MDA-MB-231 и HEK 293T	Усиление прогрессирования опухоли	[34]
miR-302b	Клеточная культура, полученная из жировой ткани пациентов после мастэктомии	Клеточные линии рака молочной железы MDA-MB-231, MCF-7, и T47D	Усиление секреции провоспалительных цитокинов опухолью	[36]

Примечание: АСК — адипоцитарные стволовые клетки

**Значение стволовых клеток жировой ткани в модификации терморрадиотерапии.** Адипоциты жировой ткани являются важным элементом формирования опухолевого микроокружения. Основную роль в опухолевой прогрессии адипоциты осуществляют при помощи собственных стволовых клеток. Жировая ткань богата как мезенхимальными стволовыми клетками (ММСК), так и стволовыми клетками, собственно, адипоцитарного происхождения (АСК). Внеклеточные везикулы, содержащие АСК/ММСК, способны мигрировать в злокачественные новообразования и стимулировать развитие опухоли. Среди механизмов отмечена индукция секреции большого разнообразия активных факторов. Так ММСК запускают выработку хемокинов CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL7, SDF1, некоторых цитокинов, таких как IL6, IL8, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста 1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста и др. [38]. Ассоциированные с опухолью секретлируемые факторы и непосредственные контакты между раковыми клетками и АСК приводят к появлению раково-ассоциированной популяции ММСК. Эти клетки, как полагают, могут дифференцироваться в ассоциированные с опухолью адипоциты и фибробласты, следовательно, ММСК играют ключевую роль в создании опухолевого микроокружения [39].

Подвергнутые гипертермии ММСК способны ингибировать пролиферацию опухолевых клеток при помощи механизмов ареста клеточного цикла или индукции некроза и апоптоза. В этом же исследовании показано, что подвергнутые гипертермии ММСК вызывают деградацию цитоскелета и ядерную конденсацию в клетках опухоли и ее микроокружения, экспрессируя различные цитокины, такие как IGFBP-4, NT-3, IL-6, BDNF [40]. Таким образом, можно заключить, что стволовые клетки, в т. ч. адипоцитарного происхождения, не только участвуют в построении опухолевого микроокружения, но и проявляют противоопухолевую активность, и могут являться потенциальными усилителями ответа опухоли на терапию на фоне адьювантной гипертермии.

**Циркулирующие опухолевые клетки на фоне метаболических изменений: связь с эффективностью локальной гипертермии и терморрадиотерапии.** Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) представляют собой популяцию опухолевых клеток, способных выживать в крови и индуцировать начало метастазирования. Реализация этих свойств во многом возможна благодаря присутствию среди ЦОК стволовых клеток опухоли. В настоящее время не доказано наличие связи ЦОК с метаболическим статусом пациента. В исследовании Фауапу и соавт. (2017) показано, что индекс массы тела (ИМТ),

являющийся одним из основных критериев наличия МС, не связан с вероятностью появления ЦОК после операции у больных РМЖ. Кроме того, ЦОК, являясь негативным прогностическим маркером у пациентов без ожирения, не является таковым для пациентов с избыточной массой тела [41].

В настоящее время имеется крайне ограниченное число публикаций об изменении статуса популяции ЦОК в процессе применения гипертермии в лечении опухолей. Исследование J. Melero и соавт. (2016) показало, что применение комбинации циторедуктивного оперативного вмешательства с внутрибрюшинной гипертермической терапией (HIPEC) у пациентов с карциноматозом брюшины, индуцированным КРР, ассоциировано с постоперационным снижением количества ЦОК в крови [42]. Другое исследование продемонстрировало уменьшение количества ЦОК у мышей с раком поджелудочной железы в ответ на гипертермию, индуцированную магнитным полем [43]. Таким образом, вопрос об изменении статуса ЦОК на фоне метаболических изменений при гипертермии остается открытым и не до конца изученным.

**Секретлируемые жировой тканью гормоны как модификаторы эффективности терморрадиотерапии.** Жировая ткань является полноценным участником эндокринной системы, а сами адипоциты участвуют в формировании опухолевого микроокружения. Ключевые гормоны жировой ткани — это лептин, адипонектин, резистин, висфатин, апелин, IL-6 и др.

При взаимодействии со своим рецептором лептин способен инициировать фосфорилирование JAK2 (янус-киназа 2) в цитозоле клеток. Существуют, по крайней мере, три ключевых механизма действия лептина на опухоль, которые могут иметь место при наличии ожирения или МС. Ras/Raf сигналы в ответ на фосфорилирование JAK2 активируются и индуцируют активность MAPK (митоген-активированная протеинкиназа), а также опухолевого супрессора p38. Также активируются факторы транскрипции STAT3 (белок-активатор транскрипции 3) и PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), стимулирующие клеточный рост и пролиферацию [44].

Адипонектин — гормон, который вовлекается в обмен глюкозы и липидов, адипонектин является одним из звеньев в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета [45]. Адипонектин действует через свои рецепторы AdipoR1 и AdipoR2, встречающиеся в мышцах, печени, гипоталамусе, печени, эндотелии и других тканях, в частности, в ткани опухолей [46, 47]. Его эффект противоположен действию лептина, поэтому адипонектин часто рассматривается как белок с антипролиферативной, антиангиогенной

функциями, он также способствует индукции апоптоза.

Апелин — является пептидным гормоном, связанным с G-белковым рецептором. Эффекты апелина заключаются в участии в секреции инсулина, пролиферации эпителиальных клеток и цитокиновой регуляции. В норме этот гормон призван контролировать нормальный вес у здоровых людей, чаще всего его увеличение диагностируют у людей с СД2 [48]. Отмечают роль апелина в лимфогенном метастазировании злокачественных опухолей через рецепторы, локализующиеся на эндотелии лимфатических сосудов, что приводит к активации ERK и PI3K, способствуя клеточной пролиферации, миграции и возрастанию выживания клеток [49].

Висфатин является белком с молекулярной массой 52 кДа, осуществляющим иммунную функцию через стимуляцию синтеза цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1B, IL-6 [50]. Секреция висфатина ассоциирована с повышенной выживаемостью клеток опухоли. Также действуя на Beta-1 интегринавый рецептор, висфатин активирует MAP-киназу и ER-киназу, что приводит к активации ядерных факторов транскрипции AP-1 и NF-kB, регулирующих уровень стромального фактора SDF-1 — хемокина, в норме ответственного за процессы онтогенеза и гемопоэза, который в некоторых случаях может стимулировать пролиферацию клеток, что приводит к увеличению выживаемости опухоли и способствует миграции клеток [50].

Резистин — белок с молекулярной массой 12,5 кДа, связанный с механизмами инсулинорезистентности. Полагают, что его роль в канцерогенезе опосредована действием активированного резистинового рецептора TLR4, что приводит к последующей активации PI3K- и MAPK-каскадов, приводящих к активации разнообразных факторов трансляции в ядре. В конечном итоге, высокие уровни резистина у онкологических больных на фоне ожирения приводят к усилению адгезии опухолевых клеток на эндотелии, принимают участие в метастазировании, а также способствуют увеличению уровня АФК [51].

В контексте модулирования этими гормонами эффективности терморадииотерапии необходимо отметить, что гипертермическое воздействие на опухоль частично опосредуется через транскрипционные факторы и сигнальные пути, индуцируемые гормонами жировой ткани, а суммарный эффект этих воздействий, по-видимому, может регулироваться как количеством жировой ткани, так и наличием/отсутствием инсулинорезистентности [3].

**Циркулирующие внеклеточные везикулы в условиях ожирения и МС: связь с эффективностью локальной гипертермии и терморадииотерапии.** Опухолевые клетки, подвергающиеся

воздействию высоких температур и радиации в процессе радиотерапии с локальной гипертермией, высвобождают большое количество ВВ [52]. ВВ являются мембранными структурами клеточного происхождения, содержат белки и некодирующие РНК. Если говорить об ассоциации ВВ с метаболическими нарушениями у пациентов со злокачественными новообразованиями, то стоит упомянуть, что адипоциты, как и сами опухолевые клетки, тоже способны к продукции ВВ. Классическим маркером экзосом адипоцитарного происхождения является белок FABP4 (fatty acid binding protein 4), обнаруживаемый на мембранах экзосом в больших количествах [53]. В связи с тем, что ожирение является ключевым фактором в прогрессировании некоторых опухолей, изучение экзосом адипоцитарного происхождения представляет особый интерес для обозначения прогноза течения онкологического заболевания и эффективности его лечения [54]. МикроРНК адипоцитарного происхождения оказывают существенное влияние на течение опухолевого процесса (см. табл. 2), причем считается, что упакованные в ВВ микроРНК стабильны и функционально активны [37].

Можно предположить, что при наличии гипергликемии или СД2 влияние циркулирующих ВВ на эффективность терморадииотерапии будет обусловлено их влиянием на моноциты крови. В работе D.W. Freeman и соавт. (2018) показано, что ВВ от пациентов с СД2, который часто ассоциируется с ожирением, предпочтительно интернализировались моноцитами (преимущественно классическими и переходными, и в меньшей степени, неклассическими фракциями моноцитов) и В-клетками по сравнению с эугликемическими пациентами. Анализ экспрессии генов моноцитов с интернализированными диабетическими ВВ показал, что этот процесс усиливает регуляцию антиапоптотических генов в моноцитах. Так как регуляция апоптоза является основным фактором дифференцировки моноцитов в дендритные клетки, то снижение апоптоза, вызванное воздействием диабетических ВВ, может привести к усилению дифференцировки моноцитов. Кроме того, выявлено увеличение IL-2, IL-4, и IL-12p70 в диабетических ВВ и уровня IL-2 в средах от моноцитов, обработанных этими везикулами, что свидетельствует о возможности везикул модифицировать воспалительный ответ [55]. Показано, что ВВ от больных с диабетом при интернализации клетками могут ослаблять процессы, связанные с регуляцией окислительного стресса (регуляция окислительно-восстановительного потенциала клеток, метаболизм глутатиона) [57]. Таким образом, интернализация ВВ, продуцирующихся в условиях гипергликемии, ожирения и инсу-

линорезистентности подавляет пути реакции на окислительный стресс в моноцитах, что может сопровождаться дефектами фагоцитоза.

Кроме того, проангиогенные белки семейства MMPs, которые экспрессируются на адипоцитарных ВВ, могут, с одной стороны, отражать ангиогенез в опухоли, с другой стороны, ремоделировать микроокружение опухоли и способствовать опухолевой прогрессии [54].

**Воспалительное опухолевое окружение на фоне метаболических изменений: возможная связь с эффектами локальной гипертермии или терморадииотерапии.** Связь воспаления с развитием опухолевого процесса изучается довольно давно. Полагают, что она опосредована провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли, IL-1, IL-6, хемокинами, инфекционными агентами, иммунными клетками, например, макрофагами и дендритными клетками, активно участвующими как в процессе воспаления, так и в обеспечении противоопухолевого иммунитета [57]. Хроническое воспаление малых градаций в жировой ткани является важным фактором, вызывающим развитие инсулинорезистентности. Так Z.B. Deng и соавт. (2009) обнаружили, что экзосомы, секретруемые жировой тканью мышей с ожирением, индуцируют активацию макрофагов через путь TLR4/TRIF, а ретинол-связывающий белок 4 (RBP4) в этих экзосомах играет роль в индукции макрофагов, активируя их, а также способствуют поляризации макрофагов в M1, которые секретуют провоспалительные цитокины и экзосомы [57].

Комбинация радиотерапии с гипертермией индуцирует HSP70-зависимое созревание дендритных клеток и способствует выработке провоспалительных цитокинов макрофагами и дендритными клетками [58]. Команда китайских исследователей во главе с Po-Ming Chen предлагает использовать низкотемпературную гипертермию в комбинации с иммунотерапией для создания противораковых вакцин. Они связывают свое предположение с ключевыми для гипертермии свойствами, заключающимися в изменении статуса опухолевого микроокружения с иммуносупрессивного на иммуногенное [59].

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показал, что молекулярные механизмы эффективности локальной гипертермии в составе комбинированного лечения у больных злокачественными новообразованиями с метаболическими нарушениями изучены недостаточно. Эти механизмы могут быть ассоциированы с особенностями системы репарации ДНК в опу-

холи при ожирении; с уровнем ассоциированных с терморезистентностью микроРНК в опухоли, с представленностью микроРНК в циркулирующих внеклеточных везикулах (ВВ) адипоцитарного происхождения, с популяционным составом опухолевых стволовых клеток и адипоцитарных стволовых клеток в микроокружении опухоли, с уровнем адипокинов и составом ВВ плазмы крови.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00085, <https://rscf.ru/project/23-25-00085/>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р. и др. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2014;(5):5-9 [Choyznovon EL, Startseva ZA, Mukhamedov MR et al. Local hyperthermia in combined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer. Siberian journal of oncology. 2014;(5):5-9 (In Russ.)].
2. Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Cancer. Diabetes Care. 2012;35(11):2402-2411. doi:10.2337/dc12-0336.
3. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г. и др. Ассоциированные с метаболическим синдромом злокачественные новообразования: особенности транскрипционных и ростовых факторов. Вопросы онкологии. 2017;(6):817-823. [Yunusova NV, Kondakova IV, Afanasiev SG, et al. Malignant tumors associated with metabolic syndrome: the expression profile of the transcriptional and growth factors. Voprosy Onkologii. 2017;(6):817-823 (In Russ.)]. doi:10.37469/0507-3758-2017-63-6-817-823.
4. Janus P, Stokowy T, Jaksik R, et al. Cross talk between cytokine and hyperthermia-induced pathways: identification of different subsets of NF- $\kappa$ B-dependent genes regulated by TNF $\alpha$  and heat shock. Mol Genet Genomics. 2015;290(5):1979-1990. doi:10.1007/s00438-015-1055-1.
5. Lee H, Park HJ, Park CS, et al. Response of breast cancer cells and cancer stem cells to metformin and hyperthermia alone or combined. PLoS One. 2014;9(2):e87979. doi:10.1371/journal.pone.0087979.
6. Xue N, Lai F, Du T, et al. Chaperone-mediated autophagy degradation of IGF-1R $\beta$  induced by NVP-AUY922 in pancreatic cancer. Cell Mol Life Sci. 2019;76(17):3433-3447. doi:10.1007/s00018-019-03080-x.
7. Wang G, Xu D, Chai Q, et al. Magnetic fluid hyperthermia inhibits the growth of breast carcinoma and downregulates vascular endothelial growth factor expression. Oncol Lett. 2014;7(5):1370-1374. doi:10.3892/ol.2014.1893.
8. Kaur P, Hurwitz MD, Krishnan S, Asea A. Combined hyperthermia and radiotherapy for the treatment of cancer. Cancers (Basel). 2011;3(4):3799-3823. doi:10.3390/cancers3043799.

9. van den Tempel N, Odijk H, van Holthe N, et al. Heat-induced BRCA2 degradation in human tumours provides rationale for hyperthermia-PARP-inhibitor combination therapies. *International Journal of Hyperthermia*. 2017;34(4):407-414. doi:10.1080/02656736.2017.1355487.
10. Han CY. Roles of reactive oxygen species on insulin resistance in adipose tissue. *Diabetes Metab J*. 2016;40(4):272. doi:10.4093/dmj.2016.40.4.272.
11. Tiveron RDR, Costa DA, Leite MDI, et al. Evaluation of cell damage and modulation of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-10 in macrophages exposed to PpIX-mediated photodynamic therapy. *Braz J Biol*. 2020;80(3):497-505. doi:10.1590/1519-6984.193748.
12. McAdam E, Brem R, Karran P. Oxidative stress-induced protein damage inhibits DNA repair and determines mutation risk and therapeutic efficacy. *Molecular Cancer Research*. 2016;14(7):612-622. doi:10.1158/1541-7786.mcr-16-0053.
13. Zwamborn RAJ, Sliker RC, Mulder PCA, et al. Prolonged high-fat diet induces gradual and fat depot-specific DNA methylation changes in adult mice. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/srep43261.
14. Noh JJ, Kim MK, Choi MC, et al. Frequency of Mismatch Repair Deficiency/High Microsatellite Instability and Its Role as a Predictive Biomarker of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Gynecologic Cancers. *Cancer Res Treat*. 2022;54(4):1200-1208. doi:10.4143/crt.2021.828.
15. Manning-Geist BL, Liu YL, Devereaux KA, et al. Microsatellite Instability-High Endometrial Cancers with MLH1 Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(19):4302-4311. doi:10.1158/1078-0432.ccr-22-0713.
16. Metcalf AM, Spurdle AB. Endometrial tumour BRAF mutations and MLH1 promoter methylation as predictors of germline mismatch repair gene mutation status: a literature review. *Familial Cancer*. 2013;13(1):1-12. doi:10.1007/s10689-013-9671-6.
17. Haraldsdottir S, Hampel H, Tomsic J, et al. Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1308-1316.e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.041.
18. Sottile ML, Losinno AD, Fanelli MA, et al. Hyperthermia effects on Hsp27 and Hsp72 associations with mismatch repair (MMR) proteins and cisplatin toxicity in MMR-deficient/proficient colon cancer cell lines. *International Journal of Hyperthermia*. 2015;31(5):464-475. doi:10.3109/02656736.2015.1026848.
19. Roufayel R, Johnston DS, Mosser DD. The elimination of miR-23a in heat-stressed cells promotes NOXA-induced cell death and is prevented by HSP70. *Cell Death Dis*. 2014;5(11):e1546-e1546. doi:10.1038/cddis.2014.484.
20. Luo Z, Zheng K, Fan Q, et al. Hyperthermia exposure induces apoptosis and inhibits proliferation in HCT116 cells by upregulating miR-34a and causing transcriptional activation of p53. *Exp Ther Med*. 2017;14(6):5379-5386. doi:10.3892/etm.2017.5257.
21. Zheng L, Zhang Y, Liu Y, et al. MiR-106b induces cell radioresistance via the PTEN/PI3K/AKT pathways and p21 in colorectal cancer. *J Transl Med*. 2015;13(1). doi:10.1186/s12967-015-0592-z.
22. Yang XD, Xu XH, Zhang SY, et al. Role of miR-100 in the radioresistance of colorectal cancer cells. *Am J Cancer Res*. 2015;5(2):545-559.
23. Zhou H, Lin C, Zhang Y, et al. miR-506 enhances the sensitivity of human colorectal cancer cells to oxaliplatin by suppressing MDR1/P-gp expression. *Cell Prolif*. 2017;50(3):e12341. doi:10.1111/cpr.12341.
24. 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.
25. Feng Y, Jiang W, Zhao W, et al. miR-124 regulates liver cancer stem cells expansion and sorafenib resistance. *Experimental Cell Research*. 2020;394(2):112162. doi:10.1016/j.yexcr.2020.112162.
26. Arora H, Qureshi R, Park WY. miR-506 regulates epithelial mesenchymal transition in breast cancer cell lines. *PLoS One*. 2013;8(5):e64273. doi:10.1371/journal.pone.0064273 506.
27. Liao F, Chen X, Peng P, et al. RWR-algorithm-based dissection of microRNA-506-3p and microRNA-140-5p as radiosensitive biomarkers in colorectal cancer. *Aging*. 2020;12(20):20512-20522. doi:10.18632/aging.103907.
28. Fan X, Wang J, Qin T, et al. Exosome miR-27a-3p secreted from adipocytes targets ICOS to promote antitumor immunity in lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2020;11(6):1453-1464. doi:10.1111/1759-7714.13411.
29. Lou G, Song X, Yang F, et al. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol*. 2015;8:122. doi:10.1186/s13045-015-0220-7.
30. Seo M, Kim SM, Woo EY, et al. Stemness-Attenuating miR-503-3p as a Paracrine Factor to Regulate Growth of Cancer Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2018;2018:4851949. doi:10.1155/2018/4851949.
31. Rajarajan D, Selvarajan S, Charan Raja MR, et al. Genome-wide analysis reveals miR-3184-5p and miR-181c-3p as a critical regulator for adipocytes-associated breast cancer. *J. Cell Physiol*. 2019;234(10):17959-17974. doi:10.1002/jcp.28428.
32. Liu Y, Tan J, Ou S, et al. Adipose-derived exosomes deliver miR-23a/b to regulate tumor growth in hepatocellular cancer by targeting the VHL/HIF axis. *J. Physiol. Biochem*. 2019;75(3):391-401. doi:10.1007/s13105-019-00692-6.
33. Lou G, Chen L, Xia C, et al. MiR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mTOR pathway. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2020;39(4) doi:10.1186/s13046-019-1512-5.
34. Wu Q, Li J, Li Z, et al. Exosomes from the tumour-adipocyte interplay stimulate beige/brown differentiation and reprogram metabolism in stromal adipocytes to promote tumour progression. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2023;12;42(1):17.
35. Picon-Ruiz M, Pan C, Drews-Elger K, et al. Interactions between Adipocytes and Breast Cancer Cells Stimulate Cytokine Production and Drive Src/Sox2/miR-302b-Mediated Malignant Progression. *Cancer Res*. 2016;76(2):491-504. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-0927.
36. Roufayel R, Johnston DS, Mosser DD. The elimination of miR-23a in heat-stressed cells promotes NOXA-induced cell death and is prevented by HSP70. *Cell Death Dis*. 2014;5(11):e1546-e1546. doi:10.1038/cddis.2014.484.
37. Yunusova NV, Dandarova EE, Svarovsky DA, et al. Production and Internalization of Extracellular Vesicles in Norm and under Conditions of Hyperglycemia and Insulin Resistance. *Biochem Moscow Suppl Ser B*. 2022;16(2):104-112. doi:10.1134/s199075082202010x.

38. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007;449(7162):557-563. doi:10.1038/nature06188.
39. Wu Q, Li B, Li Z, et al. Cancer-associated adipocytes: key players in breast cancer progression. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1). doi:10.1186/s13045-019-0778-6.
40. Cho JA, Park H, Kim HK, et al. Hyperthermia-treated mesenchymal stem cells exert antitumor effects on human carcinoma cell line. *Cancer*. 2008;115(2):311-323. doi:10.1002/cncr.24032.
41. Fayanju OM, Hall CS, Bauldry JB, et al. Body mass index mediates the prognostic significance of circulating tumor cells in inflammatory breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2017;214(4):666-671. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.06.005.
42. Melero JT, Ortega FG, Gonzalez AM, et al. Prognostic factor analysis of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with peritoneal carcinomatosis of colon cancer origin treated with cytoreductive surgery plus an intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedure (CRS + HIPEC). *Surgery*. 2016;159(3):728-735. doi:10.1016/j.surg.2015.09.013.
43. Tansi FL, Maduabuchi WO, Hirsch M, et al. Deep-tissue localization of magnetic field hyperthermia using pulse sequencing. *International Journal of Hyperthermia*. 2021;38(1):743-754. doi:10.1080/02656736.2021.1912412.
44. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*. 2013;7(2):207-222. doi:10.1007/s11684-013-0263-5.
45. Achari A, Jain S. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *IJMS*. 2017;18(6):1321. doi:10.3390/ijms18061321.
46. Mauro L, Naimo GD, Ricchio E, et al. Cross-Talk between Adiponectin and IGF-1R in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2015;5. doi:10.3389/fonc.2015.00157.
47. Tugutova EA, Tamkovich SN, Patysheva MR, et al. Relation between tetraspanin-associated and tetraspanin-non-associated exosomal proteases and metabolic syndrome in colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):809-815. doi:10.31557/apjcp.2019.20.3.809.
48. Li C, Cheng H, Adhikari BK, et al. The role of apelin-APJ system in diabetes and obesity. *Front Endocrinol*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.820002.
49. Berta J, Hoda MA, Laszlo V, et al. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis. *Oncotarget*. 2014;5(12):4426-4437. doi:10.18632/oncotarget.2032.
50. Wang YY, Hung AC, Lo S, Yuan SSF. Adipocytokines visfatin and resistin in breast cancer: Clinical relevance, biological mechanisms, and therapeutic potential. *Cancer Letters*. 2021;498:229-239. doi:10.1016/j.canlet.2020.10.045.
51. Yang CC, Chang SF, Chao JK, et al. Activation of AMP-activated protein kinase attenuates hepatocellular carcinoma cell adhesion stimulated by adipokine resistin. *BMC Cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-112.
52. Xu D, Tang WJ, Zhu YZ, et al. Hyperthermia promotes exosome secretion by regulating Rab7b while increasing drug sensitivity in adriamycin-resistant breast cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2022;39(1):246-257. doi:10.1080/02656736.2022.2029585.
53. Furuhashi M, Hiramitsu S, Mita T, et al. Reduction of serum FABP4 level by sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Lipid Research*. 2015;56(12):2372-2380. doi:10.1194/jlr.m059469.
54. Юнусова Н.В., Сваровский Д.А., Дандарова Е.Э. и др. Матриксные металлопротеиназы и белки теплового шока на внеклеточных везикулах у больных колоректальным раком: связь с метаболическим статусом. *Успехи молекулярной онкологии*. 2022;9(3):38-48 [Yunusova NV, Svarovsky DA, Dandarovaa EE, et al. Matrix metalloproteinases and heat shock proteins on extracellular vesicles in colorectal cancer patients: association with metabolic status. *Usp mol onkol*. 2022;9(3):38-48 (In Russ.)]. doi:10.17650/2313-805X-2022-9-3-38-48.
55. Freeman DW, Noren Hooten N, Eitan E, et al. Altered extracellular vesicle concentration, cargo, and function in diabetes. *Diabetes*. 2018;67(11):2377-2388. doi:10.2337/db17-1308.
56. Bauer S, Wanninger J, Neumeier M, et al. Elevated free fatty acids and impaired adiponectin bioactivity contribute to reduced SOD2 protein in monocytes of type 2 diabetes patients. *Experimental and Molecular Pathology*. 2011;90:101-6. doi:10.1016/j.yexmp.2010.10.010.
57. Singh N, Baby D, Rajguru J, et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019;18(3):121. doi:10.4103/aam.aam\_56\_18.
58. Schildkopf P, Frey B, Ott OJ, et al. Radiation combined with hyperthermia induces HSP70-dependent maturation of dendritic cells and release of pro-inflammatory cytokines by dendritic cells and macrophages. *Radiotherapy and Oncology*. 2011;101(1):109-115. doi:10.1016/j.radonc.2011.05.056.
59. Chen PM, Pan WY, Wu CY, et al. Modulation of tumor microenvironment using a TLR-7/8 agonist-loaded nanoparticle system that exerts low-temperature hyperthermia and immunotherapy for in situ cancer vaccination. *Biomaterials*. 2020;230:119629. doi:10.1016/j.biomaterials.2019.119629.

Поступила в редакцию 25.01.2023

Прошла рецензирование 18.04.2023

Принята в печать 20.04.2023

*N.V. Yunusova<sup>1</sup>, D.A. Svarovsky<sup>1,\*</sup>, A.I. Kononov<sup>1</sup>,  
E.A. Sidenko<sup>2</sup>, Z.A. Startseva<sup>2</sup>*

### **Molecular mechanisms of thermoradiotherapy efficacy in cancer patients with metabolic disorders**

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

<sup>2</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

**Introduction.** Of particular interest are studies on the use of external beam radiation therapy or chemoradiotherapy in combination with local hyperthermia, the results of which indicate an increase in the immediate effectiveness of radiation therapy, as well as an increase in the duration of the relapse-free period for a number of tumor localizations. The widespread prevalence of obesity and other metabolic disorders (type II diabetes mellitus, metabolic syndrome) in cancer

patients necessitates the study of the molecular mechanisms of the antitumor effect of thermoradiotherapy in this patient population.

**Aim.** To analyze literature data on the mechanisms of the anti-tumor effect of thermoradiotherapy and the modulation of this effect in the presence of metabolic disorders.

**Methods.** The study used data from the extracellular vesicle databases (ExoCarta and Vesiclepedia), as well as from Pubmed, Clinical Practice guidelines, and Sciencedirect.

**Conclusion.** Molecular mechanisms underlying the efficacy of local hyperthermia as part of combined treatment in patients with malignant neoplasms and metabolic disorders are studied insufficiently. These mechanisms could be linked to the characteristics of the DNA repair system in tumors during obesity. Ad-

ditionally, the levels of microRNAs associated with thermoradioresistance in tumors, the presence of microRNAs in circulating adipocyte-derived extracellular vesicles (EVs), the population composition of tumor stem cells and adipocytic stem cells in the tumor microenvironment, and the levels of adipokines and the composition of plasma EVs may also play a role.

**Keywords:** local hyperthermia; chemoradiotherapy; cancer; obesity; DNA repair systems; circulating tumor cells; extracellular vesicles; microRNA; adipokines

**For citation:** Yunusova NV, Svarovsky DA, Konovalov AI, Sidenko EA, Startseva ZA. Molecular mechanisms of thermoradiotherapy efficacy in cancer patients with metabolic disorders. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):373–382. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-373-382

### Сведения об авторах

*Юнусова Наталья Валерьевна*, д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>, [BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru](mailto:BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru).

\**Сваровский Дмитрий Андреевич*, студент шестого курса медико-биологического факультета, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-009X>, [svarovsky.d.a@gmail.com](mailto:svarovsky.d.a@gmail.com).

*Коновалов Артем Игоревич*, канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1269-9421>, [oncology-group@yandex.ru](mailto:oncology-group@yandex.ru).

*Старцева Жанна Александровна*, д-р мед. наук, заведующий отделением радиотерапии, НИИ онкологии Томского НМИЦ, 634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>, [zhanna.alex@rambler.ru](mailto:zhanna.alex@rambler.ru).

*Сиденко Евгения Александровна*, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей, НИИ онкологии Томского НМИЦ, 634009, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-9459>, [sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com](mailto:sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com).

*Yunusova Natalya Valerievna*, DSc (Med.), Siberian State Medical University, Prof., Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia, email: [BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru](mailto:BochkarevaNV@oncology.tomsk.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>.

\**Svarovsky Dmitry Andreevich*, 6th-year student, the Faculty of Biomedicine, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia, email: [svarovsky.d.a@gmail.com](mailto:svarovsky.d.a@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-009X>.

*Konovalov Artem Igorevich*, PhD (Med.), Assist. Prof. at the Department of Surgery with a Course in Mobilisation Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University, 2 Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia, email: [oncology-group@yandex.ru](mailto:oncology-group@yandex.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1269-9421>.

*Startseva Zhanna Aleksandrovna*, DSc (Med.), Head of the Radiation therapy Department, Cancer Research Institute, 5 Kooperativniy lane, Tomsk, 634009, Russia, email: [zhanna.alex@rambler.ru](mailto:zhanna.alex@rambler.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>.

*Sidenko Evgenia Aleksandrovna*, PhD (Med.) Cancer Research Institute, 5 Kooperativniy lane, Tomsk, 634009, Russia, email: [sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com](mailto:sidenkoevgeniyaaleksandrovna@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5838-9459>.