

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ Oxidative stress and DNA damage during radiation therapy

И. И. Истратий, студент

П. В. Матюхин, кандидат технических наук, доцент

Белгородский государственный технологический институт им. В. Г. Шухова

(Белгород, ул. Костюкова, 46)

Аннотация

Окислительный стресс является следствием многих факторов и вызывает негативные реакции организма, такие как преждевременное старение вследствие повреждения коллагена и ДНК, служит причиной развития хронических заболеваний. В связи с этим важно понимать, механизмы и причины возникновения дисбаланса в организме.

Ключевые слова: окислительный стресс, ДНК, лучевая терапия.

Summary

Oxidative stress is a consequence of many factors and causes negative reactions of the body, such as premature aging due to damage to collagen and DNA, and causes the development of chronic diseases. In this regard, it is important to understand the mechanisms and causes of imbalance in the body.

Keywords: oxidative stress, DNA, radiation therapy.

На сегодняшний день большое количество пациентов со злокачественными новообразованиями подвергаются воздействию ионизирующего излучения при лучевой терапии. Лучевая терапия – это способ лечения посредством воздействия на патологический процесс различными видами ионизирующих излучений, при этом гибель клеток вызывается поражением ядерных структур дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и разрыву молекул ДНК. После облучения гибель клеток происходит постепенно, процесс может занимать до нескольких суток и сопровождается образованием активных форм кислорода, что в дальнейшем приводит к апоптозу, аутофагии, ферроптозу опухолевых клеток, а также влияет на иммунный ответ опухоли. Лучевая терапия является одной из причин возникновения окислительного стресса. Окислительным стрессом называется процесс повреждения клетки, происходящий в результате её окисления и являющийся следствием между проявлением активных форм кислорода (АФК) и способностью биологической системы очищать себя от интермедиатов реакции и восстанавливаться, что приводит к токсическим последствиям, таким как повреждения всех белков в организме путём производства пероксидов и свободных радикалов. АФК являются участниками многих биохимических процессов, среди которых сахарный диабет II типа, хронические воспалительные процессы, появление злокачественных образований, а также их уничтожение [1-3].

Так как окислительный стресс и повреждения ДНК являются одними из последствий лучевой терапии, то понимание происходящих при этом в организме всех процессов позволяет проводить мероприятия по снижению негативных последствий от терапии, а также привести к более эффективному устранению раковых клеток через таргетное подавление репарации [4]. Ионизирующее излучение генерирует АФК при взаимодействии с водой и биомолекулами,

причём это взаимодействие может быть двух типов: прямое и косвенное. При прямом действии излучение напрямую влияет на ДНК, разрывая химические связи. Непрямое действие ионизирующего излучения наносит большую часть повреждений (около 80%) и заключается в таких реакциях как радиоллиз воды и реакция Фентона. В результате такого воздействия образуются гидроксильные радикалы ($\text{OH}\cdot$), супероксиды (O_2^-) и перекиси водорода (H_2O_2). Реакция Фентона же усиливает повреждения вследствие генерации $\text{OH}\cdot$ в присутствии железа. В результате окислительная модификация белков, в частности ДНК и липидов, ведёт в одно- и двунигетивным разрывам ДНК, окислению азотистых оснований и сшиванию ДНК-белков [5-6]. Митохондриальная ДНК, которая находится не в ядре, а в митохондриях и органеллах эукариотических клеток, наиболее уязвима к окислительному стрессу. Это связано с отсутствием гистоновой защиты, а также непосредственной близости к дыхательной цепи – источнику АФК.

Также, при этом, одной из немаловажных задач является разработка способов лечения глиобластомы, сочетающий в себе фармакологическое воздействие на глутаминолиз, гликолиз и кетогенную метаболическую диету. Идея данной концепции заключается в том, что при переходе на метаболизм кетановых тел, образующихся из жиров, представляется возможным снизить поток фосфорилирования на уровне субстрата с сохранением нормальной функциональности клеток за счёт усиления окислительного метаболизма. В дальнейшем данный способ лечения, при подтверждении эффективности, может быть применён ко всем злокачественным опухолям, которые демонстрируют зависимость от фосфорилирования на уровне субстрата, однако первоначально был разработан для лечения глиобластомы [7].

Терапия с использованием ионизирующего излучения применяется в качестве основного метода лечения гепатоцеллюлярной карциномы. При этом происходит образование АФК, что и обеспечивает необходимый противоопухолевый эффект. Наряду с этим, нарушения в процессах окислительно-восстановительной системы нередко приводит к радиорезистентности с последующим снижением эффективности проводимой лучевой терапии. Предполагается, что данные эффекты являются следствием влияния ядерного белка NUPR₁ на окислительно-восстановительные реакции. Механизм действия NUPR₁ заключается в снижении образования АФК, опосредованного цитохромами, и окислительного стресса за счёт образования комплексов AnR и последующим его подавлением, в дальнейшем приводящем к радиорезистентности злокачественной опухоли [8].

Кроме этого, стоит уточнить про неоднозначное действие окислительного стресса. Помимо уничтожения злокачественных образований, могут также проявляться токсичные эффекты для здоровых такие как радиодерматит кожи вследствие перекисного окисления липидов, мукозит из-за повреждения стволовых клеток криптит, фиброз из-за активации TGF- β и хронического воспаления. Также некоторые опухоли способны глутатиона, что нейтрализует АФК [9-10]. Окислительный стресс является основным патофизиологическим механизмом, наблюдаемым при болезни Крона, однако, до сих пор остаётся неизвестным точная роль данного биохимического процесса. Он может быть как и потенциальным этиологическим, так и триггерным фактором, так как окислительный стресс при болезни Крона может быть, как следствием воспалённого кишечника, как и причиной [11].

Антиоксидантом, проявляющим защитные свойства по отношению к окислительному стрессу, вызванному ионизирующим излучением, может являться меланин. Данный гормон имеет способность прямо и косвенно нейтрализовать АФК, посредством повышения активности репарации ДНК; повышения уровня глутатиона, который является естественным антиок-

сидантом; снижения активности инфламмасом и иных биохимических процессов. Синтез меланина происходит естественным способом под действием УФ-излучения: в результате кератиноциты выделяют гормон α -МСГ [12]. В медицине широко распространены применение антиоксидантных препаратов для коррекции процессов свободнорадикального окисления.

Таким образом, окислительный стресс играет ключевую роль при борьбе со злокачественными новообразованиями, но также негативно воздействует на здоровые клетки и участвует во многих биохимических процессах. Роль АФК остаётся неоднозначной, и наряду с тем, что механизмы их образования служат для борьбы с онкологическими заболеваниями, они также являются причиной ряда других последствий для организма человека.

Библиографический список

1. Якименко В. А. Структурно-функциональная характеристика печени после фракционного локального облучения электронами и на фоне введения аскорбиновой кислоты: специальность 1.5.22. «Клеточная биология»: дисс. ... канд. мед. наук ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова. М., 2024. 131 с.
2. Вострикова С. М., Гринев А. Б., Гогвадзе В. Г. Активные формы кислорода и антиоксиданты в канцерогенезе и терапии опухолей // Биохимия. 2020. Т. 85, № 10. С. 1474-1488.
3. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Осложнения лучевой терапии // Пироговский университет: [сайт]. URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/oncology/DO/luchev_terapiya.pdf (дата обращения: 18.06.2025).
4. Zheng Z. [et al.]. Mechanisms and applications of radiation-induced oxidative stress in regulating cancer immunotherapy // *Frontiers in Immunology*. 2023. Т. 14. С. 1247268.
5. Pratiel G. Oxidative DNA damage mediated by transition metal ions and their complexes // *Interplay between Metal Ions and Nucleic Acids*. 2012. С. 201-216.
6. Антиоксидантная терапия: перспективы и ограничения // MEDACH. URL: <https://medach.pro/post/3051> (дата обращения: 15.05.2025).
7. Duraj T. [et al.]. Clinical research framework proposal for ketogenic metabolic therapy in glioblastoma // *BMC medicine*. 2024. Т. 22, № 1. С. 1-49.
8. Zhan Y. [et al.]. NUPR1 contributes to radiation resistance by maintaining ROS homeostasis via AhR/CYP signal axis in hepatocellular carcinoma // *BMC medicine*. 2022. Т. 20, № 1. С. 365.
9. Verginadis I. I. [et al.]. Radiotherapy toxicities: mechanisms, management, and future directions // *The Lancet*. 2025.
10. Окислительный стресс: как он может навредить организму // Университетская клиника URL: <https://unclinic.ru/okislitelnyj-stress-kak-on-mozhet-navredit-organizmu/> (дата обращения: 15.05.2025).
11. Xu S. [et al.]. Oxidative stress gene expression, DNA methylation, and gut microbiota interaction trigger Crohn's disease: a multi-omics Mendelian randomization study // *BMC medicine*. 2023. Т. 21, № 1. С. 179.
12. Васин М. В., Ушаков И. Б. Радиомодуляторы как средства биологической защиты от окислительного стресса при воздействии ионизирующей радиации // *Успехи современной биологии*. 2020. Т. 140, № 1. С. 3-18.