

О механизмах комбинированного действия гипертермии и радиации на опухолевые клетки

В. А. Зинченко

Украинский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Украины
252022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

В обзоре рассмотрены данные литературы, связанные с особенностями механизмов комбинированного гипертермического (ГТ) и лучевого воздействий на опухолевую клетку. Приведены сведения о том, что из-за разной природы поглощения энергии в клетках при воздействии ионизирующей радиации и ГТ поражаются различные молекулярные мишени: ДНК и белок соответственно, а также имеет место преимущественное воздействие на разные фазы клеточного цикла, что играет определенную роль при совместном применении этих повреждающих физических факторов. Рассмотрены также закономерности физиологической реакции клеток, ограничивающие деструктирующее ГТ воздействие на опухолевые клетки. Это индукция белков теплового шока и возникновение термотолерантности. Показано, что знание термобиологических основ действия ГТ при изучении структурно-функциональных изменений опухолевых клеток позволяет увеличить степень их девитализации.

Введение. Поиски способов, эффективно улучшающих результаты лучевой терапии радиорезистентных (РР) опухолей, приводят к испытанию средств, модифицирующих реакцию опухолевой ткани на облучение. Изучаются возможности усиления лучевого поражения опухолевых клеток за счет искусственного повышения их радиочувствительности (РЧ) с помощью радиосенсибилизаторов химической и физической природы.

Среди физических радиосенсибилизирующих факторов, по данным литературы [1—5], наибольшего внимания заслуживает гипертермия (ГТ), которая как адьювантное средство способна повысить глубину и избирательность деструктивного действия радиации на опухоль. При ГТ злокачественных опухолей обычно используется температура выше 40 °С (чаще всего 42—44 °С), при которой достигается прямая деструкция значительной части опухолевых клеток или их сенсбилизация к другим повреждающим воздействиям, а также эффект допоражения. ГТ обладает относительно небольшим самостоятельным противоопухолевым потенциалом и в качестве единственного средства терапии применяется крайне редко [2, 4, 6].

Механизмы гипертермического воздействия на клетку. До настоящего времени продолжает быть актуальным выяснение механизмов и причин, обуславливающих различия в клеточной термочувствительности (ТЧ). Решение этого вопроса может позволить управлять реакцией опухоли и нормальных тканей на гипертермическое и термолучевое воздействие.

Разрушение клеток при действии термического фактора развивается быстро, обусловлено воздействием на клеточные мембраны [7], не связано с митотическим циклом и квалифицируется как интерфазная гибель [8]. Для лучевых поражений более характерна отсроченная гибель, связанная с повреждением генетического аппарата клетки и развивающаяся после 1—4 митотических делений клетки — это так называемая репродуктивная гибель. Реже после действия ионизирующей радиации возможна и интерфазная гибель, касающаяся только ограниченной части особо чувствительных клеточных элементов либо связанная с действием очень высоких доз радиации [8].

Из данных работы [9] следует, что из-за разной природы поглощения энергии в клетках при воздействии ионизирующей радиации и ГТ имеет место поражение различных молекулярных мишеней: ДНК и белка соответственно. Более образное

определение ТРТ дается в работах [10, 11]: повреждение хромосомного протеина, индуцированное теплом, могло бы взаимодействовать с лучевым повреждением ДНК.

Если мишенью для лучевого поражения, связанного с репродуктивной гибелью клетки, является клеточное ядро, хроматин, ДНК, то интерфазная гибель, в том числе и термоиндуцированная, обусловлена повреждением, главным образом, мембранного аппарата клетки, прежде всего плазматической мембраны [12]. По мнению Филде [13], основной деструктивный процесс при ГТ опухолевых клеток осуществляется посредством разрушения клеточных мембран; и этот процесс развивается быстро даже в медленнопролиферирующих опухолях. Разрыв мембраны при ГТ коррелирует не только с потерей жизнеспособности клеток, но и с ингибированием синтеза ДНК [14].

Однако существует мнение, что имеющихся данных о вкладе повреждения клеточных мембран, ДНК-полимераз и других ферментов и различных клеточных структур еще не достаточно для того, чтобы создать целостное представление о механизмах реализации теплового повреждения клеток [15]. Деструкция плазматической мембраны, ее избыточная текучесть, развивающаяся под влиянием термического фактора, обуславливает резкое увеличение и нарушение проницаемости; клетка теряет такие важные для ее жизнедеятельности вещества, как электролиты, витамины, метаболиты — предшественники синтеза нуклеиновых кислот и белков [13].

Под влиянием ГТ развивается процесс конденсации митохондрий со стимуляцией окислительного фосфорилирования и продукции АТФ, который быстро переходит к набуханию, с нарушением механизма синтеза макроэргов [14]. ГТ активирует процесс перекисного окисления липидов мембранно-связанных ферментов. В состоянии теплового шока клетка теряет наряду с другими метаболитами также полиамины, что приводит к прекращению синтеза ДНК [16]. Одновременно развиваются конформационные изменения, перестройки мембранных белков и липидов, напоминающие тепловую денатурацию водорастворимых белков, а также деструкция цитоскелета [17], аппарата белкового синтеза, митотического веретена, торможение синтеза ДНК и РНК, замедление процессинга вдвое, а образование двойной спирали — в 3 раза [18].

Очевидно, вследствие этого клетки особенно чувствительны к действию ГТ именно в S-фазе клеточного цикла [19], в которой они относительно

более РР (наиболее же РЧ стадии клеточного цикла — G_1/S и G_2/M); поэтому ГТ и рентгеновское облучение (РО) эффективно дополняют друг друга, их комбинированное применение в онкологии оказывается особенно перспективным [20]. Этот вывод подтверждается результатами исследований Стреффера и соавт. [21]: по их данным, поздняя S-фаза обладает высокой ТЧ, в то же время эта фаза — РР. Известно также, что в S-периоде ГТ вызывает образование хромосомных аберраций из-за нарушения репликации ДНК [13]. В работе [11] установлено, что радиосенсибилизирующий эффект ГТ в S-фазе выше, чем в фазе G_1 .

Хотя ГТ ингибирует синтез ДНК [13], однако он быстро восстанавливается даже после относительно высоких температур [21]: полное восстановление наступает уже через 6 ч [13].

Физиологическая реакция клеток на ГТ воздействие. Наряду с положительными сторонами и достоинствами ГТ как адьювантного средства в комбинированном лечении она имеет некоторые важные ограничения. На клеточном уровне таким существенным моментом является формирование термотолерантности (ТТ) [22—24] и терморезистентности [3, 25], а на субклеточном — индукция белков термического шока (БТШ) [26—29]. Это универсальное свойство — повышение устойчивости живых систем к последующему влиянию высокой температуры клетка приобретает вследствие применения предварительного, даже кратковременного теплового стимула или шока [30—32]. Установлено, что в ответ на ГТ временно прекращаются экспрессия большинства генов и синтез основной массы клеточных белков; одновременно экспрессируется небольшая группа генов теплового шока.

Необходимо учитывать, что при самостоятельной ГТ, а также в схеме РО + ГТ гипертермическое воздействие индуцирует развитие ТТ, обусловленного как возникновением терморезистентности опухолевых клеток, так и синтезом БТШ [33, 34]. Очень существенно, что, по данным Стреффера [21], ТТ не развивается, когда ГТ применяют в качестве радиосенсибилизатора.

Результаты экспериментов Колесниковой с соавт. [22] свидетельствуют, что предварительное (за 1 сут) локальное нагревание опухоли *in vivo* в 2—4 раза снижает чувствительность клеток к повторному ГТ воздействию, то есть индуцирует в них ТТ.

Длительность состояния ТТ составляет от нескольких часов до нескольких суток. Под влиянием многократного действия ГТ длительность ТТ возрастает [8, 35]. Наиболее характерно для опухолевых клеток сохранение ТТ в течение 24—96 ч с максимумом на 48 ч; после 120 ч воздействия

термочувствительность клеток возвращалась в норму [34].

Интересные данные относительно динамики ТТ получены Пятенко [36] при ГТ воздействии на кожу мышей: индуцированная ТТ наблюдалась в течение более 45 сут после первого воздействия. Кинетика ее изменений была разделена на два периода: на протяжении 1—2 сут достигался максимум ТТ, а к 4 сут отмечено резкое ее снижение (почти на 45 %); на втором этапе кривая снижения уровня ТТ шла более полого. Автор на основании своих экспериментов пришел к выводу о том, что эффект индуцированной ТТ развивается в клетках, находящихся в логарифмической фазе, и отсутствует у клеток в стационарный период. Особенно важно, что при комбинированном воздействии на опухолевые клетки (42 °С + гамма-облучение), когда возникает ТТ, повреждающее действие ГТ уменьшается, а радиосенсибилизирующее — сохраняется [36].

При индукции ТТ и синтезе БТШ опухолевые клетки становятся в 2—4 раза резистентнее, что эквивалентно «эффективной» температуре дополнительного нагревания на 1—2 °С [15]. Следует подчеркнуть при обсуждении проблемы ТТ, что ее механизмы до конца не выяснены [21].

После ГТ увеличивается количество протеина в ядре за счет стрессовых белков, особенно с молекулярной массой 70 кДа [13]. БТШ, обнаруженные в ядерных структурах, связаны с элементами цитоскелета [21, 37, 38].

Время экспрессии генов теплового шока весьма короткое, как правило, не более 1—2 ч [39], после чего, даже если термическое воздействие продолжается, эти гены репрессируются и восстанавливается обычный механизм белкового синтеза, без которого клетка нежизнеспособна. Однако «наработанные» за время экспрессии генов теплового шока мРНК продолжают функционировать некоторое время и после репрессии соответствующих генов. Вновь синтезированные БТШ, накапливаясь, ингибируют синтез собственных мРНК и таким образом прекращают свое воспроизводство.

Есть основания утверждать, что ТТ в большой мере — это следствие синтеза БТШ, благодаря которому ТТ-клетки значительно меньше теряют ³Н-тимидин, ³Н-уридин и другие важные метаболиты, сохраняют активность ДНК-полимеразы и синтез ДНК.

Данные Мувич [40] свидетельствуют о том, что максимальный синтез БТШ в клетках предшествует развитию ТТ, а более широкому спектру БТШ после нагрева в утренние часы суток соответствует повышенный уровень ТТ. Все еще неясно,

ограничивается ли функция БТШ участием в репарации термоповреждений клетки и предохранением ее от повторного воздействия температуры, однако считают возможным, что процесс индукции БТШ создает предрасположенности к делению клетки, повышает вероятность выживания популяции в экстремальных условиях, в чем состоит биологический смысл ТТ как физиологического феномена [41—43].

Эффект комбинированного воздействия ГТ и РО. Одно из звеньев взаимодействия эффектов ГТ и РО связано со способностью ГТ угнетать ферментативную репарацию разрывов и других повреждений структуры ДНК, сублетальных и потенциально летальных поражений клетки, вызванных радиацией. Так, нагревание до 45 °С в течение 20 мин увеличивает полупериод репарации двойных разрывов ДНК от 170 ± 70 до 345 ± 80 мин [44]. Известно также, что комбинированная терморадיותרпия ингибирует восстановление двойных разрывов [13]. Очевидно, поэтому эффективность лучевой деструкции опухолевой ткани при ТРТ существенно повышается, даже если эффект термической девитализации ее клеток сам по себе был недостаточным [45].

Заслуживающими внимания, на взгляд автора, являются данные о том, что чувствительность к ГТ радиорезистентных клеток выше, чем клеток из пролиферативного пула, то есть РЧ [8, 46]. Поэтому применение ГТ в сочетании с последующим РО позволяет преодолеть опасность, связанную с выживанием гипоксической (РР) фракции клеток опухоли после лучевого воздействия.

Повышение чувствительности клеток к действию редкоизионизирующей радиации происходит не только за счет термической инактивации ферментов репаративного комплекса или нарушения координации восстановительных процессов [15], но и под влиянием искусственного ГТ эффекта введения в радиочувствительную (активно пролиферирующую) фазу жизненного цикла максимального количества опухолевых клеток (ранее покоящихся или пребывающих в состоянии гипоксии) для последующего их облучения и получения более высокого результата [47—48]. Последнее положение находится в согласии с радиобиологическим правилом Бергонье-Трибондо.

Экспериментальное подтверждение высокого уровня девитализации клеток было получено нами при предварительном воздействии умеренной (до 41 °С) ГТ в ТРТ исследованиях, проведенных на опухолевых клетках меланомы В-16 мышей [47—49]. Эффект одного сеанса ГТ (40 °С) проявился в увеличении митотического индекса клеток мелано-

мы В-16 с 3,8 до 6,2 %, то есть почти вдвое [50, 51]. В этом случае можно думать о гипертермическом эффекте гормезиса — стимуляции процессов роста и пролиферации, вызванных малыми дозами агентов, обычные дозы которых оказывают ингибирующее и/или поражающее действие. В то же время в схемах ГТ + РО, отличавшихся по температурным режимам: 40—41 °С и 43—44 °С, не была обнаружена достоверная разница [49]. Следовательно, не столь важен уровень температуры, сколько последовательность воздействий (именно ГТ + РО) и интервал между ними (не более 5 мин) [52—54].

На взгляд авторов работ [55—57], при необходимости разрушения злокачественного новообразования с помощью ТРТ следует правильно оценивать роль весьма вероятного «недогрева» из-за неизбежного неравномерного распределения температурного поля, обусловленного размерами бластом, кровотоком и др. «Недогрев» опухолевой ткани может сопровождаться выходом в пролиферативный пул части покоящейся популяции клеток, обладающей повышенной радиочувствительностью, благодаря чему общий эффект ТРТ при последовательности ГТ + РО и минимальном интервале между ними оказываются даже более высокими, чем при других схемах ТРТ. При применении обратной последовательности (РО + ГТ) радиорезистентные покоящиеся клетки, пережившие РО, могут выходить в пролиферацию под влиянием последующей умеренной ГТ, что таит опасность рецидива [55—57].

Из вышеизложенного следует, что знание термобιологических основ действия ГТ при изучении структурно-функциональных изменений опухолевых клеток позволяет повысить уровень девитализации опухолевой ткани.

В. А. Зінченко

Закономірності та механізми комбінованої дії гіпертермії і радіації на клітини пухлин

Резюме

В огляді наведено дані літератури, пов'язані з особливостями механізмів комбінованої гіпертермічної (ГТ) і променевої дії на клітини пухлин. Показано, що через різну природу поглинання енергії у клітинах після впливу іонізуючої радіації та ГТ уражаються різні молекулярні мішені: ДНК і білок відповідно, а також має місце переважаюча дія на різні фази клітинного циклу, що відіграє певну роль при сумісному застосуванні цих фізичних факторів. Розглядаються також закономірності фізіологічної реакції клітин, які обмежують деструктивну ГТ дію на клітини пухлин. Це індукція білків теплового шоку та виникнення термотолерантності. Встановлено, що інформація про термобιологічні основи дії ГТ при вивченні структурно-функціональних змін у клітинах пухлини дозволяє підвищити ступінь їхньої девіталізації.

V. A. Zinchenko

Regularities and mechanisms of the combined effect of hyperthermia and radiation on the tumor cells

Summary

Data of literature connected with peculiarities of mechanism of the combined hyperthermia (HT) and radiation effect on tumor cell are reviewed. Data, testifying to the fact that because of different nature of energy absorption in cells in ionizing radiation and HT damage of different molecular targets DNA and protein, respectively, takes place, primary effect on different phases of cell cycle that plays definite role in joint use of these destructive physical factors. Regularities of physiologic reaction of cells limiting destructive HT effect on tumor cells have been examined. They are induction of proteins of heat shock and raise of thermotolerance. It has been shown that knowledge of thermobiologic principles of HT in study of structural and functional changes of tumor cells allows to increase their devitalization rate and thus to reduce the effectivity of therapy of oncologic patients.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жаврид Э. А., Осинский С. П., Фрадкин С. З. Гипертермия и гипергликемия в онкологии.—Киев: Наук. думка, 1987.—256 с.
2. Overgaard F. The rationale for clinical trials in hyperthermia // An Introduction to the practical aspects of clinical hyperthermia / Eds S. B. Field, F. W. Hand.—London, New York, 1990.—P. 213—241.
3. Meyer F. H., Kapp D. S., Fessenden P. et al. Hyperthermic oncology: Current biology, physics and clinical results // Pharmacol. and Ther.—1989.—42, N 2.—P. 251—288.
4. Engin K. Biological rationale for hyperthermia in cancer treatment (II) // Neoplasma.—1994.—41, N 5.—P. 277—283.
5. Molls M. Hyperthermia — the actual role in radiation oncology and future prospects. Pt I // Strahlenther Oncol.—1992.—168, N 4.—P. 183—190.
6. Bazzocchi G., Spadoni F., Zambelli M. et al. Centred radio-frequency hyperthermia in solid tumors // Adv. Exp. Med. Biol.—1990.—N 267.—P. 405—410.
7. Яценко В. П., Афонина Г. Б., Белый А. В. и др. Свободно-радикальные механизмы поражаемости клеточных мембран // Доповіді НАН України.—1997.—№ 10.—С. 174.
8. Барабой В. А., Зінченко В. А., Гавриленко М. Ф. та ін. Терморадіотерапія в онкології // Укр. радіол. журн.—1995.—3, № 4.—С. 372—380.
9. Konings A. W. T. Radiosensitization by hyperthermia; mechanisms of interaction // Radiat. Res. 1895—1995: Congr. Proc.—Wurzburg, 1995.—P. 38.
10. Dewey W. C., Freeman M. L., Rapphorst G. P. et al. Cell biology of hyperthermia and radiation // Radiation biology in cancer research / Eds R. Meyn, R. Withers.—New York: Raven press, 1980.—P. 589—621.
11. Dewey W. C. Cell killing chromosomal aberrations and division delay as thermal sensitivity is modified during the cell cycle and evidence for heat denaturalization /aggregation of protein // Гипертермия в онкологии: II Всесоюз. симпозиум с междунар. участием: Тез. докл.—Обнинск, 1990.—Т. 2.—С. 88.
12. George H. Effects of hyperthermia on intracellular sodium levels and membrane potential // Radiat. Res. 1895—1995: Congr. Proc.—Wurzburg, 1995.—P. 89.
13. Field S. B. In vivo aspects of hyperthermic oncology // An Introduction to the Practical Aspects of Clinical Hyperthermia / Eds S. B. Field, J. W. Hand.—London—New York, 1990.—P. 55—68.

14. Raaphorst G. P. Fundamental aspects of hyperthermic biology // *Ibid.*—P. 10.
15. Конопляников А. Г. Актуальные проблемы термобологии // *Мед. радиология.*—1987.—32, № 1.—С. 53—56.
16. Nover L., Helmund D., Neumann D. et al. The heat shock response of eukaryotic cells // *Biol. Zentralblatt.*—1984.—103, N 4.—P. 357—435.
17. Матюшина М. В., Курченко В. П., Пикулев А. Т. Влияние гипертермии на состояние белков цитоскелета и сборку микротрубочек // *Гипертермия в онкологии: II Всесоюз. симпоз. с междунар. участием: Тез. докл.*—Обнинск, 1990.—Т. 2.—С. 19—20.
18. Calderwood S. K. Role of energy in cellular responses to heat temperature of animal cells / Eds K. Bowler, B. J. Fuller.—Cambridge: Comp. of Biologists, 1987.—P. 213—233.
19. Курнешев О. К. Локальная гипертермия в сочетании с лучевой терапией онкологических больных // *Мед. радиология.*—1992.—№ 2.—С. 55—61.
20. Kokura S., Yoshikawa T. Role of active oxygen species and lipid peroxidation for antitumor effect of hyperthermia // *Hyperthermic oncology: Proc. 6th Int. Congr. on Hyperthermic Oncol. (Tucson, 27 apr.—1 may 1992). Summary Papers.*—Tucson, 1992.—Vol. 1.—P. 76.
21. Streffer C., Beuningen D. Van. The Biological basis for tumor therapy by hyperthermy and radiation // *Recent Results in Cancer Research.*—1987.—104.—P. 24—70.
22. Колесникова А. И., Кальсина С. Ш., Лепехина Л. А. и др. Термочувствительность клоногенных клеток и индукция в них термотолерантности // *Мед. радиология.*—1987.—32, № 1.—С. 67—69.
23. Marguer C. M., Sneed P. K., Li G. C. et al. HSP 70 synthesis in clinical hyperthermia patients // *Thirty Eighth Ann. Meet. Radiat. Res. Soc. and Tenth Annu. Meet. North Amer. Hypertherm. Group.*—New Orleans, La., 1990.—P. 10.
24. Lepock J. R. Mechanisms of thermal damage // *Proc. Tenth Int. Congr. Radiat. Res.*—Wurzburg, 1995.—Vol. 1.—P. 11.
25. Hahn G. M., Li G. C. Thermotolerance, thermoresistance and thermosensitization // *Stress Proteins Biol. and Med.*—New York: Cold Spring Harbor Lab., 1990.—P. 79—110.
26. Li G. C., Yang S. Involvement of constitutive heat shock element-binding factor // *Proc. Tenth Int. Congr. Radiat. Res.*—Wurzburg, 1995.—Vol. 1.—P. 90.
27. Leeper D., Rifat S., Wahi M., Owen C. Heat shock protein synthesis in mammalian cells adapted to growth of low pH // *Ibid.*—P. 89.
28. Subjeck J., Repasky E. Lymphocyte activation and a cellular redistribution of spectrin, protein kinase C and heat shock protein 70 is induced by fever level hyperthermia // *Ibid.*—P. 89.
29. Алексеева Л. В., Гужова И. В., Маргулис Б. А., Переверзев А. Е. Белки теплового шока в клетках костного мозга мышей, подвергшихся радиационному и радиационно-термическому воздействию // I Всесоюз. радиобиол. съезд: Тез. докл.—Нушино, 1989.—Т. 1.—С. 129—130.
30. Барабой В. А., Гресс В. Э. Стрессовые белки: природа и биологическая роль у млекопитающих // *Актуал. пробл. медицины и биологии.*—Киев, 1989.—Т. 2.—С. 420—432.
31. Браун А. Д., Мохонько Т. П. Неспецифический адаптационный синдром клеточной системы.—Л.: Наука, 1987.—232 с.
32. Hynninen K., Lulu B. A. Hyperthermia in cancer treatment // *Invest. Radiol.*—1990.—25, N 7.—P. 824—834.
33. Лобко Г. Н., Порубова Г. М. Резистентность опухолей: генетические аспекты.—Минск: Наука и техника, 1989.—143 с.
34. Weshler Z., Kapp D. S., Lord P. F. Hayes T. Development and decay of systemic thermotolerance in rats // *Isr. J. Med. Sci.*—1989.—25, N 1.—P. 15—19.
35. Dewey W. C., Holehan P. K. Thermotolerance as a modified radiation toxicity / Ed. K. J. Henle.—Boca Raton: CRS press, 1987.—Vol. 1.—P. 113—125.
36. Пятенко В. С. Изучение радиосенсибилизирующего действия гипертермии и эффекта индуцированной термотолерантности // *Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей: Тез. докл. Всесоюз. конф.*—Обнинск, 1982.—С. 64—66.
37. Van Bergen P. M. P., Wilbert A., Linnemans M. Heat shock gene expression and cytoskeletal alterations in mouse neuroblastoma cells // *Exp. Cell Res.*—1987.—171.—P. 367—375.
38. Carper S. W., Duffy J. J., Gerner E. W. Heat shock proteins in thermotolerance and other cellular processes // *Cancer Res.*—1987.—47, N 15.—P. 5249—5255.
39. Perlaky L., Fonagy A., Unger E. et al. Effect of hyperthermia and X-irradiation on survival and occurrence of metastases in mice bearing P 388 tumor // *Int. J. Hyperthermia.*—1989.—5, N 5.—P. 603—615.
40. Муквич А. Н. Кинетика термотолерантности и синтез белков теплового шока в экспериментальных опухолях после гипертермии *in vitro*: Дис. ... канд. биол. наук.—Киев, 1992.—111 с.
41. Осипова Л. А., Муквич А. Н., Немлий Н. И., Осинский С. П. Влияние гипертермии на митогенный эффект эпидермального фактора роста и синтез белков теплового шока в культуре гепатоцитов // *Гипертермия в онкологии. II Всесоюз. симпоз. с междунар. участием: Тез. докл.*—Обнинск, 1990.—Т. 2.—С. 34—35.
42. Муквич А. Н., Осипова Л. А., Осинский С. П. Противопухольный эффект и термотолерантность, вызванные гипертермией в разное время суток у крыс с карциномой Герена // *Эксперим. онкология.*—1992.—14, № 1.—С. 65—68.
43. Муквич А. Н., Осипова Л. А., Осинский С. П. Синтез белков теплового шока в опухолях крыс после гипертермии, проводимой *in vivo* в разное время суток // *Там же.*—№ 2.—С. 71—73.
44. Mackey M. A., Dewey W. C. Time-temperature analysis of cell killing of synchronous G₁, and S-phase Chinese hamster cells *in vitro* // *Radiat. Res.*—1992.—92.—P. 318—333.
45. Reinhold H. S., Van den Berg A. P. Effects of hyperthermia on blood flow and metabolism // *An introduction to practical of clinical hyperthermy* / Eds S. B. Field, J. W. Hand.—London, New York; Philadelphia: Taylor and Francis, 1990.—P. 77—107.
46. Jung H., Dicomey E. Mechanisms of thermal radiosensitization: role of heat shock proteins in heat induced alterations of protein conformation // *Hyperthermic oncology: Proc. 6th Int. Congr. on Hyperthermic Oncol. (Tucson, 27 apr.—1 may 1992). Summary Papers.*—Tucson, 1992.—Vol. 1.—P. 82.
47. Зинченко В. А. Использование цитокинетических показателей опухолевых клеток для коррекции комбинированных схем лечения // VIII Съезд онкологов УССР (Донецк, 1990).—Киев, 1990.—С. 530—531.
48. Зинченко В. А. Шляхи підвищення ефективності променевої терапії за рахунок теоретично та експериментально обґрунтованого використання модифікуючого впливу фізичних факторів // *Обоснование комплексных методов лечения злокачественных опухолей основных локализаций: Материалы науч.-практ. конф. онкологов Украины.*—Киев; Керчь, 1993.—С. 83—84.
49. Барабой В. А., Зинченко В. А. Патоморфоз экспериментальной меланомы мышей в зависимости от температуры и интервала между гипертермией и облучением //

- Гипертермия в онкологии. II Всесоюз. симпоз. с междунар. участием: Тез. докл.—Обнинск, 1990.—Т. 2.—С. 3—4.
50. *Varaboy V. A., Zinchenko V. A., Bobro L. I.* Optimization of thermoradiotherapy (TRT) regimens using hyperthermia (HT) as a radiosensitizer and a factor for overcoming tumor radioresistance // Proc. Tenth Int. Congr. Radiat. Res.—Wurzburg, 1995.—Vol. 1.—P. 401.
51. *Барабой В. А., Бобро Л. И., Зинченко В. А.* Патоморфоз и пролиферативная активность рабдомиосарком крыс, индуцированных диметилбензантраценом, при термо- и лучевом воздействии // Клиническая онкология (Республ. межвед. сб.).—Київ: Здоров'я, 1992.—Вып. 12.—С. 62—67.
52. *Ганул В. Л., Барабой В. А., Зинченко В. А., Сегеда Т. П.* Цитокинетическая характеристика индуцированных ДМБА опухолей крыс при различных вариантах терморadioтерапии // Вопр. онкологии.—1992.—38, № 11.—С. 1376—1379.
53. *Varaboy V. A., Zinchenko V. A., Bobro L. I., Bloom I. A.* Tumor heating before radiation is more preferable under nonhomogenous temperature distribution in tumor tissue // The 18th Int. Symp. Clin. Hypertherm. (18th ISCH): Abstr. book.—Kiev, 1995.—P. 22.
54. *Барабой В. А., Зинченко В. А.* Радиомодифікуюча дія помірної гіпертермії в експерименті й клініці. Цитокінетичні ефекти // IV Конгр. світової федерації укр. лікар. товариств (9—14 серпня 1992): Тез. доп.—Харків, 1992.—С. 321—322.
55. *Барабой В. А., Зинченко В. А., Коваленко Л. С., Сегеда Т. П.* Влияние различных схем проведения терморadioтерапии на кинетические показатели клеток рабдомиосаркомы, саркомы 45 у крыс и клеток культуры Нер-2 // Эксперим. онкология.—1993.—15, № 4.—P. 70—74.
56. *Varaboy V., Zinchenko V.* Experimental and clinical study of radiomodifying action of moderate hyperthermia, its cytogenic effect // Abstract book IVth Congr. World Fed. Ukr. Med. Assoc. (August 9—14, 1992).—Kharkiv, 1992.—P. 530.
57. *Ganool V. L., Varaboy V. A., Zinchenko V. A. et al.* Thermo-radiation therapy (TRT) of malignancies: some perspectives of its improvement // Proc. the 14th Int. Symp. Clin. Hypertherm.—Dubna, 1991.—P. 19.

Поступила в редакцию 18.12.97