

Е.А. Дьоміна,
Ю.В. Думанський

Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
Київ, Україна

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.009>

МЕДИЧНІ ТА РАДІОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПРОМЕНЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ОНКО- ГІНЕКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

Ключові слова: променеві ускладнення, онкогінекологічні хворі, Т-лімфоцити крові, аберації хромосом, радіочутливість, прогностичні показники.

Мета: аналіз даних літератури щодо причин виникнення та особливостей віддалених ускладнень променевої терапії онкогінекологічних хворих; дослідження частоти та спектру спонтанних аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові хворих онкогінекологічного профілю (рак тіла та шийки матки) до початку променевої терапії. **Об'єкт і методи:** тест-система лімфоцитів периферичної крові з метафазним аналізом аберацій хромосом 32 первинних онкогінекологічних хворих (група дослідження) та 30 умовно здорових донорів (група порівняння). Обстеження хворих виконане до початку променевої терапії. **Результати:** на основі аналізу даних літератури окреслено шлях до персоніфікованого підходу щодо планування променевої терапії хворим онкогінекологічного профілю, лікування яких ускладнюється за рахунок променевих уражень з боку органів і тканин малого тазу. Детально розглянуто клінічні та радіобіологічні аспекти формування променевих ускладнень, обґрунтовано пошук генетичних показників для виявлення хворих з високим ризиком розвитку променевих ускладнень. **Результати** цитогенетичних обстежень хворих на рак ендометрію та рак шийки матки близькі та свідчать про підвищення частоти спонтанних аберацій хромосом у 6 разів порівняно з популяційним показником. У спектрі хромосомних перебудов реєструються складні зміни, що нехарактерні для спонтанного рівня аберацій у здорових донорів, а також підвищений рівень аберацій хроматидного типу. **Висновки:** підвищений рівень спонтанних аберацій хромосом у Т-лімфоцитах онкогінекологічних хворих та переважання у спектрі зареєстрованих хромосомних перебудов аберацій хроматидного типу свідчать про те, що до початку променевої терапії у здорових клітинах формується генетична нестабільність, яка прогнозує ризик віддалених променевих ускладнень, у тому числі виникнення вторинних пухлин радіаційного генезу. Обстеження хворих з використанням цитогенетичного тесту забезпечить найбільш обґрунтоване заключення про індивідуальну радіочутливість пацієнтів до початку променевої терапії та сприятиме підвищенню її ефективності, а також поліпшенню якості життя.

Останніми роками відмічається стрімке зростання захворюваності онкогінекологічного профілю, зокрема раку шийки матки (РШМ). За даними статистики РШМ посідає п'яте місце у структурі онкологічної захворюваності серед жіночого населення України. Якщо в 1992 р. на РШМ в Україні захворіло 17,8 на 100 тис. жіночого населення, то в 2004 р. — вже 19,7, а в 2019 р. — 20,6 [1, 2]. Інтерес дослідників до даної патології обумовлений тим, що ця патологія належить до візуальних форм раку. У цьому зв'язку важливе значення має відсоток хворих, виявлених при профілактичних оглядах. В Україні у 2004 р. цей показник складав 45,0%, а сьогодні тільки 36,6%. У той же час, летальність до року, як основний показник ефективності діагностики, при РШМ становив в 2019 р. 15,2% [2].

Причини виникнення та особливості променевих ускладнень у хворих онкогінекологічного профілю. Наведені статистичні дані відображають складність і багатогранність досліджуваної проблеми. Пов'язано це з багатьма причинами. Провідними з них є складність у постановці діагнозу та встановленні ступеня поширеності пухлинного процесу, висока задавленість, небезпека розвитку ускладнень, пов'язаних із променевою терапією (ПТ) та ін. [3, 4].

Сьогодні, крім хірургічних методів у лікуванні РШМ, велике значення надається ПТ [5, 6]. Зауважимо, що останнім часом нові теоретичні знання, сучасна медична технологія диктують необхідність перегляду багатьох традиційних положень, котрі стосуються впровадження новітніх методик у практику. До базових методів, які зараз

використовуються в лікуванні РШМ, належать комбінований і комплексний, що включають оперативне втручання, хіміотерапію і, безумовно, ПТ [7, 8].

Розвиток методу комбінованої ПТ в сучасній радіології, який забезпечує значний прогрес у променевому лікуванні, особливо пухлин жіночої статеві сфери, йшов у декількох напрямках [9]. *По-перше*, це удосконалення методів діагностики й уточнення ступеня поширеності пухлинного процесу, які включають увесь діапазон його характеристик [10]. Мова йде про локалізацію та розмір пухлини, форми її росту, топографо-анатомічні взаємини з сусідніми органами і тканинами, варіанти морфологічної структури як первинної пухлини, так і її метастазів. *По-друге*, це розробка оптимальних програм дистанційної терапії, які дозволяють підводити високі осередкові дози, формувати різні за величиною та формою поля опромінення, зменшувати обсяг опромінюваних здорових органів і тканин. Більш того, завдяки використанню сучасних дистанційних установок з'явилася можливість створення оптимального дозового розподілу та зниження променевого навантаження не тільки на шкіру, але й на сусідні з пухлиною структури (пряму кишку, сечовий міхур, піхву) [11].

Таким чином, як зазначено вище, при злоякісних пухлинах жіночих статевих органів ПТ (як самостійний метод, так і в комбінації з хірургічним втручанням) займала і займає провідне місце.

На даний час у багатьох країнах світу для лікування хворих на РШМ використовується брахітерапія. Перевага цього методу лікування полягає у тому, що пацієнтки переносять його набагато легше ніж дистанційну ПТ або оперативне втручання. При цьому зменшується негативний вплив іонізуючого випромінювання (ІВ) на суміжні критичні органи і тканини (сечовий міхур, пряма кишка, м'які тканини тощо). Проте, незважаючи на конформну стратегію сучасної радіаційної онкології та використання високотехнологічного обладнання, в опромінюваний об'єм попадають ділянки первинно нормальних клітин із оточення пухлини [12]. *По-перше*, це обумовлено тим, що злоякісні пухлини утворюють в здорових тканинах мікроскопічні інфільтрати, які необхідно включати в опромінюваний обсяг. *По-друге*, клітини цих тканин на вході та виході пучка ІВ також зазнають радіаційних змін, які відображаються на їх функціональному статусі, у тому числі радіочутливості. Ряд дослідників пов'язують причини розвитку променевих ускладнень з боку здорових тканин з помилками при плануванні ПТ, коли в деяких випадках призначають високі разові та сумарні дози (ділянка "подвійного занепокоєння, double anxiety"), що перевищують толерантність цих тканин до дії ІВ. При цьому не завжди вра-

ховують особливості розподілу поглиненої дози у тканинах із оточення пухлини.

Внаслідок зазначених причин після проведення ПТ опромінені клітини із оточення пухлини вже суттєво відрізняються від вихідної нормальної тканини [13]. Молекулярні, хромосомні та інші аномалії в здорових клітинах первинних онкологічних хворих змінюють функціональний стан цих клітин, зокрема радіочутливість, і тому надають підстави вважати їх лише умовно нормальними. Ризик віддалених променевих реакцій з їх сторони може бути достатньо високим, враховуючи стохастичний, у тому числі канцерогенний характер їх формування [14]. Додаткові радіаційно-індуковані пошкодження у цих клітинах внаслідок терапевтичного опромінення можуть сприяти високому ризику виникнення віддалених променевих ускладнень з боку здорових органів і тканин із оточення пухлини, у тому числі високорадіочутливих клітин циркулюючого пулу крові.

Розвиток та впровадження нових радіаційних технологій в онкологічну практику зумовили активне вивчення ранніх та віддалених радіогенних ускладнень, що потребують удосконалення їх профілактики та стримують підвищення ефективності ПТ.

Питанням діагностики й лікування променевих реакцій та ускладнень присвячена в літературі велика кількість публікацій. Слід зазначити, що за часом виникнення виділяють ранні та пізні променеві реакції й пошкодження. Перші розвиваються у процесі ПТ або протягом 3 міс. після її закінчення. При цьому завжди страждають більш радіочутливі й добре регенеруючі тканини, які згодом порівняно легко відновлюються [15].

Відомості, які сьогодні наводяться в публікаціях, здебільшого стосуються ранніх променевих ускладнень, котрі виникають при раку тіла та шийки матки як у процесі проведення комбінованої ПТ, так і в перші 3 міс. з моменту закінчення лікування. Основною причиною їх розвитку, як вважають дослідники, є мимовільне, а часто цілеспрямоване перевищення толерантності опромінюваних тканин. Сприятливими моментами їхнього розвитку можуть слугувати підвищена індивідуальна чутливість, раніше перенесені запальні процеси, біологічні особливості пухлини та ряд інших факторів [16].

До ранніх післяпроменевих ускладнень при опроміненні пухлин органів малого тазу відносять цистит, ентероколіт, ректит та ін. Симптоми гострого променевого циститу є оборотними, проте зміни фенотипу клітин, що виникли, вносять певний внесок у формування віддалених ускладнень опромінення. Наприклад, гострий променевий цистит може бути ранньою фазою розвитку через роки радіаційно-геморагічного циститу [17]. Лікування такого ускладнення є суттєвим наванта-

женням на економіку охорони здоров'я в цілому, оскільки значна частина хворих потребує довгострокової терапії [18].

Слід зазначити, що у механізмі розвитку пізніх променевих пошкоджень лежать порушення більш радіорезистентних структур. У цьому випадку в результаті недостатності кровопостачання тканин, обумовленої органічними змінами стінок артерійол і капілярів, розвиваються фіброзно-склеротичні процеси, органоспецифічні клітини згодом заміщаються сполучною тканиною. Клінічний досвід дозволяє обґрунтовано вважати, що пізні променеві ускладнення, які виникли внаслідок глибоких гістохімічних і гістологічних змін, мають тенденцію до прогресування. У цілому, патогенетичні механізми пізніх променевих ускладнень у хворих на РШМ, з урахуванням того, що їх особливістю є постійне прогресування, є основою превентивного підходу до їх лікування. Темпи й характер наростання патологічних змін у зоні місцевого променевого пошкодження залежать від сумарних поглинених доз ІВ та тривалості постпроменевого періоду, що може коливатися від декількох місяців до декількох років. Заради справедливості слід відзначити, що наукові дослідження, присвячені проблемі лікування пізніх променевих ушкоджень критичних органів та тканин малого тазу, які можуть зазнавати опромінення при лікуванні хворих онкогінекологічного профілю, носять переважно описовий характер. Результати сучасних методів консервативної терапії променевих ушкоджень органів малого тазу до теперішнього часу залишаються невтішними, супроводжуються частими рецидивами патологічного процесу. Це обумовлено тим, що сечовий міхур, тонка, сигмовидна та пряма кишки знаходяться в зоні терапевтичного опромінення хворих на гінекологічний рак. Прояв побічних ефектів у опромінених хворих на РШМ в значній мірі залежить від ступеня радіочутливості клітин із оточення пухлини. Це стосується також післяопераційних хворих на РШМ, коли опромінюється ділянка ложа пухлини для забезпечення локального контролю. Тому для радіаційної онкології важливо не тільки оцінити біологічну ефективність поглиненої дози ІВ, але й прогнозувати ризик виникнення пізніх променевих ускладнень. У зв'язку з цим актуальним є визначення предикторів радіочутливості тканин із оточення злоякісного новоутворення органів малого тазу, у тому числі РШМ, з метою виокремлення хворих з високим ризиком виникнення ускладнень променевого лікування [19].

Співробітники Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України протягом багатьох років займаються біодозиметрією/біоіндикацією променевих уражень із використанням тест-системи культури лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) людини

і метафазним аналізом радіаційно-індукованих перебудов хромосом та є першопочатківцями визначення механізмів та особливостей формування індивідуальної радіочутливості (ІРЧ) людини в нормі та при онкопатології. Відповідно до сучасних уявлень, популяція різних контингентів населення за ознакою ІРЧ гетерогенна. Формування ІРЧ організму людини — складний інтегральний процес, що залежить від багатьох факторів [16]. ІРЧ генетично детермінована, а ендо- та екзогенні фактори можуть суттєво її модифікувати. Крім того, результати багаторічних досліджень доводять, що підвищення радіочутливості у порівнянні зі середньо-популяційним значенням є фактором ризику виникнення радіогенного раку [16]. В умовах епідеміологічної кризи таким вагомим біологічним фактором може з'явитися COVID-19, який за думкою фахівців [20] викликає довготривале системне запалення організму. Зазначимо, що відповідно до парадигм клінічної радіобіології запальні процеси підвищують ІРЧ організму людини [21].

З урахуванням цього нами запропоновано роботу гіпотезу, відповідно до якої еволюція ІРЧ людини після перенесеного COVID-19 буде проходити через активацію послідовних процесів, а саме: підвищення системного запалення → підвищення кровопостачання клітин → підвищення рівня оксигенації клітин → підвищення ІРЧ організму [22]. Зауважимо, що такий сценарій еволюції ІРЧ аргументує диференційований підхід до призначення радіопротекторів онкологічним хворим з підвищеною ІРЧ для профілактики побічних ускладнень після курсу променевої терапії.

Щоб мінімізувати (уникнути) опромінення здорових клітин організму онкологічної хворої вже при плануванні курсу ПТ, необхідно враховувати їх індивідуальну радіочутливість. Це аргументує необхідність комплексної оцінки предикторів високої радіочутливості зазначених клітин на біохімічному, молекулярному, хромосомному та інших рівнях організації.

Ряд наукових досліджень спрямовані на вивчення молекулярних механізмів формування радіаційно-індукованих ефектів в нормальних (немалігнізованих) клітинах внаслідок терапевтичного опромінення хворих [23–25]. У даний час можна виокремити декілька факторів, що приймають участь у розвитку ранніх та пізніх післяпроменевих ефектів: генетичні дефекти в молекулах ДНК; зниження репаративного потенціалу клітин; підвищена резистентність до променевої терапії; продукція цитокінів; підвищена нестабільність геному; модифікація утворення активних форм кисню (АФК) та високий ризик фіброгенезу.

Особливу увагу слід приділити важливій ролі мікроРНК у радіаційно-індукованій експресії генів та регуляції шляхів, пов'язаних із клітинною

відповіддю на ушкодження [26]. Доведено, що мікроРНК можуть моделювати радіочутливість клітин і тому є “багатообіцяючими” кандидатами для моніторингу радіочутливості [27]. Визначення у біологічних рідинах і тканинах *miR-124* може бути інформативним діагностичним біомаркером. Встановлено, що у пацієнтів без розвитку променевого циститу відзначається тенденція до збільшення вмісту у крові *miR-124* порівняно з показником у групі здорових донорів [28]. Подальші дослідження виявили високий рівень *miR-124* у крові до променевої терапії тих хворих, у яких згодом розвинувся променевий цистит. Вперше показано, що *miR-21* пригнічує процеси апоптозу та сприяє виживанню пошкоджених, у тому числі пухлинних, клітин. Це сприяє утворенню АФК, зниженню ефективності репараційних процесів та активації запальних. Високий вміст *miR-21* у крові онкологічних хворих до променевої терапії свідчить про дисрегуляцію імунної відповіді та високий ризик розвитку цього ускладнення. Таким чином, слід зазначити, що підвищений вміст *miR-21* у периферичній крові онкологічних хворих перед початком променевого лікування може бути прогностичним показником високого ризику розвитку ускладнень.

Викладені та проаналізовані дані послужили основою для дослідження нами частоти та спектру аберацій хромосом у ЛПК хворих онкогінекологічного профілю (рак тіла та шийки матки) ще до початку ПТ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота базується на аналізі результатів цитогенетичного обстеження 19 первинних хворих на рак ендометрію II–III ст. (середній вік — 59 р.), 13 хворих на РШМ III ст. (середній вік — 49 р.) та 30 умовно здорових донорів (середній вік — 46 р.), які надали інформовану згоду на використання зразків їх крові в дослідницьких цілях відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008). Всі хворі проходили променеве лікування у Національному інституті раку МОЗ України.

Дослідження проводили з використанням тест-системи культури ЛПК.

Обґрунтування використання тест-системи культури ЛПК. ЛПК — найбільш радіочутливі соматичні клітини організму людини, які дозволяють реєструвати достовірне підвищення радіаційно-індукованого рівня аберацій хромосом над середньо-популяційним в широкому діапазоні доз, у тому числі за дії ІВ у малих дозах. Сьогодні вже встановлено [29] приблизно однаковий вихід хромосомних аберацій при опроміненні ЛПК в умовах *in vitro* та *in vivo*, тобто це означає, що лімфоцит реагує на опромінення як автономна біологічна система. Висока мобільність лімфоцитів у кров'я-

ному руслі, розподіл лімфатичних вузлів по всьому організму, здатність цих клітин акумулювати перебудови хромосом та низький спонтанний рівень аберацій хромосом дозволяють оцінювати радіочутливість організму людини в цілому. Входячи до складу циркулюючого пулу крові, Т-лімфоцити активно взаємодіють з різними клітинами організму людини, у тому числі з пухлинними, неминуче потрапляючи до зони терапевтичного опромінення. Перебуваючи в стадії спокою (G_0), вони являють собою синхронізовану популяцію клітин. Але під впливом мітогену (фітогемаглютиніну) *in vitro* починається бласттрансформація Т-лімфоцитів, що надає можливість визначати їх радіочутливість за різних умов опромінення, а також спонтанний рівень аберацій хромосом порівняно з середньо-популяційним показником. Тест-система на основі ЛПК людини та їх цитогенетичного аналізу визнана міжнародними організаціями МАГАТЕ, МКРЗ, ВООЗ, НКДАР ООН “золотим стандартом” виконання біодозиметрії/біоіндикації опромінення людини. Вищезазначене свідчить на користь застосування Т-лімфоцитів в якості моделі для визначення радіочутливості немалігнізованих клітин онкологічних хворих за різних сценаріїв терапевтичного опромінення з метою зниження частоти постпроменевих ускладнень.

Культивування ЛПК онкологічних хворих та умовно здорових донорів. ЛПК культивували відповідно до міжнародного стандартного протоколу [IAEA, 2011] протягом 52 год. при 37 °C в CO₂-інкубаторі. До складу культуральної суміші входять: живильне середовище RRM1 1640 (Gibco, США), 4% розчин гентаміцин-сульфату (Дарниця, Україна), мітоген Т-лімфоцитів фітогемаглютинін (Gibco, США). Для накопичення метафазних пластинок хромосом на 49 год. культивування використовували колцемід (Sigma, США).

Метафазний аналіз спонтанних та радіаційно-індукованих аберацій хромосом. Метафазний аналіз цитогенетичних препаратів хромосом виконували на стадії першого після опромінення мітозу. Відбір метафазних пластин відбувався у відповідності до міжнародних стандартів [IAEA, 2011]. На одне цитогенетичне спостереження аналізували в середньому 200–300 метафаз. Визначали загальну частоту аберацій хромосом та аберацій різного типу: хромосомного та хроматидного, фрагментів та обмінів.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програм “MS Excel”. Для оцінки наявності достовірної різниці використовували t-критерій Student. Достовірними вважали розбіжності при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спонтанний рівень аберацій хромосом у ЛПК хворих на рак ендометрію до початку променевої терапії.

Середньогрупова частота спонтанних аберацій хромосом у ЛПК первинних хворих на рак ендометрію складає $7,82 \pm 0,33$ на 100 метафаз, що майже у 6 разів перевищує значення даного показника в контрольній групі здорових осіб ($1,33 \pm 0,37$).

У спектрі зареєстрованих хромосомних перебудов переважають аберації хроматидного типу, а саме делеції та обміни, які складають приблизно 66 % від загального числа аберацій хромосом. Переважання у спектрі хромосомних аномалій Т-лімфоцитів первинних хворих на рак ендометрію аберацій хроматидного типу свідчить про те, що до початку ПТ у здорових клітинах (моделлю яких обрані ЛПК) формується генетична нестабільність. На нашу думку, генетична нестабільність може бути наслідком онкогенезу та низької ефективності репараційних процесів в немалігнізованих клітинах, що оточують пухлину.

Згідно до сучасних уявлень, хромосомна нестабільність у соматичних клітинах, які контактують з пухлиною, може бути також пов'язана з гуморальними факторами, що вільно циркулюють у крові пацієнтів, тобто з "bystander-effect". Слід відмітити, що загальна частота променевих маркерів, а саме дицентричних хромосом, у групі онкологічних хворих до початку ПТ складає $0,12 \pm 0,08$, тоді як у крові умовно здорових донорів даний тип аберацій хромосом не реєструвався. Отримані дані однозначно свідчать, що Т-лімфоцити крові хворих на рак ендометрію ще до початку ПТ "скомпроментовані" за рахунок сформованої генетичної нестабільності.

Спонтанний рівень аберацій хромосом у ЛПК хворих на РШМ до початку променевої терапії. Дослідження фонові частоти аберацій хромосом у культурі ЛПК хворих показало наступне: середня частота клітин з абераціями хромосом у лімфоцитах крові обстежених хворих становила $6,98 \pm 0,84\%$ і перевищувала майже у 6 разів значення цього показника у групі контролю та більш ніж у два рази — верхню межу середньопопуляційного рівня. Загальна частота аберацій хромосом групи хворих на РШМ становила $7,44 \pm 0,95/100$ клітин, тобто 1,07 аберацій на аберантну клітину, що перевищувало значення цього показника в контрольній групі.

Співвідношення частоти аберацій хроматидного та хромосомного типу становило 2,2:1. Аберації хроматидного типу головним чином (90,6%) були представлені хроматидними фрагментами, рівень яких становив $4,52 \pm 0,75/100$ клітин, що достовірно ($p \leq 0,05$) перевищувало значення цього показника у групі донорів у середньому більше, ніж у 5 разів. На відміну від контрольної групи, особливістю спектра спонтанних аберацій була поява у 55,0% обстежених хворих дицентричних (0,16/100 клітин), кільцевих та аномальних (0,18/100 клітин та 0,26/100 клітин, відповідно) хромосом.

У виконаній роботі окреслено шлях до персоналізованого підходу щодо планування ПТ хворим онкогінекологічного профілю, лікування яких ускладнюється за рахунок променевих уражень з боку органів і тканин малого тазу. Результати цитогенетичних обстежень хворих на рак ендометрію та шийки матки близькі та свідчать про підвищення частоти спонтанних аберацій хромосом у 6 разів порівняно з популяційним показником. У спектрі хромосомних перебудов реєструються складні перебудови, що є нехарактерним для спонтанного рівня аберацій у здорових донорів. Виявлено хворих з підвищеним ризиком розвитку променевих ускладнень на основі моделі Т-лімфоцитів крові, які характеризуються не тільки гіперчутливістю до дії ІВ, але й високою мобільністю у кров'яному руслі. Це дозволить оцінювати радіочутливість організму хворих не тільки в цілому, але й екстраполювати одержані дані на високорадіочутливі тканини із оточення пухлини, а також її ложа після оперативного втручання. У цьому зв'язку вивчення механізмів розвитку променевих ускладнень, розробка програм за селективною модифікацією радіочутливості тканин, а також прогностично (на основі цитогенетичних показників лімфоцитів) обґрунтоване індивідуальне лікування дозволять якщо не виключити, то хоча б різко знизити кількість хворих з променевими ушкодженнями.

ВИСНОВКИ

1. Підвищений рівень спонтанних аберацій хромосом у Т-лімфоцитах первинних онкогінекологічних хворих та переважання у спектрі зареєстрованих хромосомних перебудов аберацій хроматидного типу свідчать про те, що до початку променевої терапії у здорових клітинах формується генетична нестабільність, яка прогнозує ризик віддалених променевих ускладнень, у тому числі виникнення вторинних пухлин радіаційного генезу.

2. Обстеження хворих з використанням цитогенетичного тесту забезпечить найбільш обґрунтоване заключення про індивідуальну радіочутливість хворої до початку променевої терапії та сприятиме підвищенню її ефективності, а також поліпшенню якості життя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Fedorenko Z, Goulak L, Goroch E, *et al.* Cancer in Ukraine, 2004–2005. Incidence, mortality, activities of oncological service. Bull Natl Cancer Registr Ukr; Kyiv, 2006; 7: 96 p. (in Ukrainian).
2. Fedorenko Z, Goulak L, Michailovich Yu, *et al.* Cancer in Ukraine 2019–2020. Morbidity, mortality, indicators of the oncology service activity. Bull Natl Cancer Register Ukr; Kyiv, 2021; 22: 136 p. (in Ukrainian).
3. Mano M, Kerr J. Optimal therapy for relapsed carcinoma of the cervix after primary chemoradiation. J Clin Oncol 2004; 22 (24): 5021–2. doi: 10.1200/JCO.2004.04.283.

4. **Ryu HS, Chun M, Chang K-H, et al.** Postoperative adjuvant concurrent chemoradiotherapy improves survival rates for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2005; **96** (2): 490–5. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.10.038.
5. **Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al.** Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2018; **143** (2): 22–36. doi: 10.1002/ijgo.12611
6. **Ivankova VS, Domina EA.** Problems of tumor resistance in radiation oncology (clinical and radiobiological aspects). Kyiv: Zdorov'ya, 2012. 192 p. (in Russian).
7. **Lerouge D, Touboul E, Lefranc JP, et al.** Preoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy for operable bulky carcinomas of uterine cervix stages IB2, IIA, and with proximal parametrial invasion. *Cancer Radiother* 2004; **8** (3): 168–77. doi: 10.1016/j.canrad.2004.02.002.
8. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.** New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; **45** (2): 228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
9. **Semikoz NG, Shlopov VG.** Radiation pathomorphosis of organs and tissues of the small pelvis in the treatment of cancer of the body and cervix. Donetsk: Kitis, 2000. 152 p. (in Russian).
10. **Dynnyk OB, Kovalenko YuM, Sharmazanov OP.** Problems of diagnostic radiology in Ukraine and ways to solve them. *Radiolohichnyy visnyk: inform.-analit. byul.* 2022; **80–81** (1–2): 26–30.
11. **Radiation therapy in the treatment of cancer.** Practical guide. Chapman & Hall, 2-6 Boundary Row, London SE 1 8 HN, UK, 2000. 338 p. (in Russian).
12. **Domina E.** Expediency on using radiomitigators in radiation therapy of cancer patients. *Journal of science.* Lyon 2020; **1** (10): 7–11 (in Russian).
13. **Domina E, Philchenkov A, Dubrovskaya A.** Individual Response to Ionizing Radiation and Personalized Radiotherapy. *Crit Rev Oncog* 2018; **23** (1–2): 69–92. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018026308.
14. **Domina EA.** Early and late radiation effects in healthy tissues of oncologic patients under therapeutic irradiations. *Probl Radiac Med Radiobiol* 2017; **22**: 23–7. PMID: 29286495.
15. **Gasinska A, Fowler JF, Lind BK, Urbanski K.** Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone. *Acta Oncol* 2004; **43** (7): 657–66. doi: 10.1080/02841860410018511.
16. **Domina EA.** Radiogenic cancer: epidemiology and primary prevention. Kyiv: Naukova dumka, 2016. 196 p. (in Russian).
17. **Zwaans BM, Nicolai HG, Chancellor MB, Lamb LE.** Challenges and opportunities in Radiation-induced Hemorrhagic Cystitis. *Rev Urol* 2016; **18** (2): 57–65. doi: 10.3909/riu0700.
18. **Kiechle JE, Kim SP, Yu JB, et al.** Economic burden associated with hospitalization for radiation cystitis: Results from a statewide inpatient database. *Urol Pract* 2016; **3** (6): 437–42. doi: 10.1016/j.urpr.2015.10.007.
19. **Mikhailenko VM, Domina EA, Ivankova VS, et al.** Features of oxidative metabolism and genetic disorders in peripheral blood lymphocytes of primary cervical cancer patients. *Exp Oncol* 2022; **44** (3): 227–33. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18486.
20. **Kopitsa NP, Rodionova YuV, Titarenko NV, et al.** Features of damage to the cardiovascular system in COVID-19. *Science Rise: Medical Science* 2020; **3** (36): 4–12. doi: 10.15587/2519-4798.2020.204011. (in Russian).
21. **Domina EA, Druzyna MO, Ryabchenko NM.** Individual human radiosensitivity. Kyiv: Logos, 2006: 126 p. (in Ukrainian).
22. **Chekhun VF, Domina EA.** Can SARS-CoV-2 change individual radiation sensitivity of the patients recovered from COVID-19? (experimental and theoretical background). *Exp Oncol* 2021; **43** (3): 277–80. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16554.
23. **Ke G, Liang L, Yang JM, et al.** MiR-181a confers resistance of cervical cancer to radiation therapy through targeting the pro-apoptotic PRKCD gene. *Oncogene* 2013; **32** (25): 3019–27. doi: 10.1038/onc.2012.323.
24. **Azria D., Ozsahin M., Kramar A, et al.** Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2008; **14** (19): 6284–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0700.
25. **Lacombe J, Azria D, Mange A, Solassol J.** Proteomic approaches to identify biomarkers predictive of radiotherapy outcomes. *Expert Rev Proteomics* 2013; **10** (1): 33–42. doi: 10.1586/ep.12.68.
26. **Halimi M, Asghari SM, Sariri R, et al.** Cellular response to ionizing radiation: a microRNA story. *Int J Mol Cell Med* 2012; **1** (4): 178–84. PMID: 24551775.
27. **Cellini F, Morganti AG, Genovesi D, et al.** Role of microRNA in response to ionizing radiations: evidences and potential impact on clinical practice for radiotherapy. *Molecules* 2014; **19** (4): 5379–401. doi: 10.3390/molecules19045379.
28. **de Candia P, Torri A, Pagani M, Abrignani S.** Serum microRNAs as biomarkers of human lymphocyte activation in health and disease. *Front Immunol.* 2014; **5**: 43. doi: 10.3389/fimmu.2014.00043.
29. **Berezhnaya NM, Chekhun VF.** Immunology of malignant growth. Kyiv: Nauk. Dumka, 2005. 792 p. (in Russian).

MEDICAL AND RADIOBIOLOGICAL ASPECTS OF RADIATION COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ONCOGINECOLOGICAL PROFILE

E.A. Domina, Yu.V. Dumansky

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to analyze the literature regarding the causes of the occurrence and features of distant complications of radiation therapy of cancer patients; investigation

of the frequency and spectrum of spontaneous aberrations of chromosomes in the lymphocytes of peripheral blood of patients with oncogynecological profile (body cancer and cervix) before the onset of radiation therapy. Object and methods: peripheral blood lymphocyte test system with metaphase analysis of chromosome aberrations of 32 primary of cancer patients (follow-up group) and 30 conditionally healthy donors (comparison group). The examination of patients was performed before the onset of radiation therapy. **Results:** based on the analysis of literature data, the path to a personalized approach to the planning of radiation therapy for patients with oncogynecological

cological profile, the treatment of which is complicated by radiation lesions from the organs and tissues of the pelvis. The clinical and radiobiological aspects of the formation of radiation complications are considered in detail, the search for genetic indicators for the detection of patients with a high risk of developing radiation complications is justified. The results of cytogenetic examinations of patients with endometrial cancer and cervical cancer are close and indicate a 6-fold increase in the frequency of spontaneous chromosome aberrations compared to the population rate. In the spectrum of chromosomal restructures, complex restructures are recorded, which is uncharacteristic of the spontaneous level of aberration in healthy donors, as well as increased levels of chromatid type aberrations. **Conclusions:** the increased level of spontaneous chromosomal aberrations in T-lymphocytes of primary oncogynecological patients and the predominance of chromatid-type aberrations in the spectrum of registered chromosomal rearrangements indicate that genetic instability is formed in healthy cells before the start of radiation therapy, which predicts the risk of dis-

tant radiation complications, including the occurrence of secondary tumors radiation genesis. The examination of patients with the use of cytogenetic test will provide the most reasonable conclusion about the individual radio sensitivity of the patient to the onset of radiation therapy and will contribute to increasing its effectiveness, as well as improving the quality of life.

Key words: radiation complications, oncogynecological patients, T-lymphocytes of blood, aberrations of chromosomes, radiosensitivity, prognostic parameters.

Адреса для листування:

Дьоміна Е.А.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: edjomina@ukr.net

Одержано: 20.03.2023