

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.06.070>

УДК 618.146-006:612.112.94:612.118.22:577.344

Е.А. Дьоміна, <https://orcid.org/0000-0002-9313-8185>

О.А. Главін, <https://orcid.org/0000-0003-3034-3461>

Л.І. Маковецька, <https://orcid.org/0000-0003-3444-135x>

В.М. Михайленко, <https://orcid.org/0000-0003-4922-6214>

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ
E-mail: edjomina@ukr.net, veterok61@ukr.net, tsigun@ukr.net, mvmik@yahoo.com

Комплексне дослідження стану периферичної крові первинних хворих на рак шийки матки

Рак шийки матки є однією з найпоширеніших патологій у структурі онкологічної захворюваності жіночого населення України. Значну роль у розвитку і прогресуванні цього захворювання відіграє окисний стрес. Внаслідок променевої терапії хворих частина нормальних клітин з оточення пухлини також зазнає опромінення, що може обумовити розвиток віддалених променевих ускладнень. У хворих до початку терапії було визначено низку біологічних показників, що відображають стан окисних процесів у периферичній крові, а також рівень пошкодження ДНК і апоптозу лімфоцитів та порівняно їх з показниками контрольної групи. Виявлено підвищення генерації супероксид-аніон-радикала у лімфоцитах в 1,8 раза, зниження вмісту сульфгідрильних груп білків у плазмі в 1,6 раза і зростання прооксидантно-антиоксидантного співвідношення крові в 1,4 раза, що свідчить про розвиток окисного стресу. У лімфоцитах ці зміни супроводжувалися падінням трансмембранного потенціалу мітохондрій в 1,8 раза та зростанням рівня двониткових розривів ДНК і апоптозу в 2,1 і 3,5 раза відповідно. Встановлено зворотню кореляцію між загальною продукцією вільнорадикальних сполук у лімфоцитах і генерацією ними супероксид-аніон-радикала, що свідчить про його важливу роль у пошкодженні цих клітин у хворих на рак шийки матки. Одержані дані будуть слугувати контролем для визначення радіаційно-індукованих змін у здорових клітинах із оточення пухлини після променевої терапії.

Ключові слова: рак шийки матки, периферична кров, лімфоцити, окисний стрес, двониткові розриви ДНК, апоптоз.

Проблема ураження нормальних клітин організму онкологічних хворих, що попадають у зону терапевтичного опромінення, привертає увагу не тільки радіаційних онкологів, але й радіобіологів [1, 2]. Так, променева терапія хворих онкогінекологічного профілю за певних радіаційних навантажень створює ризики віддалених ускладнень, у тому числі злоякісних

Ц и т у в а н н я: Дьоміна Е.А., Главін О.А., Маковецька Л.І., Михайленко В.М. Комплексне дослідження стану периферичної крові первинних хворих на рак шийки матки. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2023. № 6. С. 70—77. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2023.06.070>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2023. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

новоутворень радіаційного генезу [3, 4]. При цьому діагностика і ефективне лікування хворих на рак шийки матки (РШМ) залишаються актуальною та однією з найскладніших в сучасній онкології проблемою. На сьогодні РШМ – одна з найпоширеніших патологій у структурі онкологічної захворюваності в Україні й в багатьох країнах світу. Після пандемії COVID-19 показники захворюваності на РШМ мають значну негативну динаміку на фоні недосконалої системи первинного скринінгу в країні [5].

На цей час хірургічний і променевиї методи лікування та їх комбінації є найефективнішими в онкології і вважаються стандартом терапії, хоча результати у ряді випадків залишаються незадовільними. По-перше, неможливо запобігти дисемінації пухлинних клітин під час оперативного втручання, що може бути причиною рецидивування пухлини. Щодо променевого методу також є певні обмеження. Внаслідок терапевтичного опромінення відбувається “вимивання” у кров’яне русло токсичних активних продуктів радіаційного розпаду пухлинних клітин, що обумовлює структурно-метаболічні порушення в організмі хворих. Незважаючи на конформну стратегію променевої терапії, частина нормальних клітин з оточення пухлини також зазнає опромінення, що може обумовити розвиток віддалених променевих ускладнень [6]. Молекулярні, хромосомні, біохімічні та інші аномалії в здорових клітинах первинних онкологічних хворих змінюють функціональний стан цих клітин і можуть модифікувати індивідуальну радіочутливість хворих та сприяти формуванню, як зазначено вище, важких променевих ускладнень.

Зауважимо, що сучасні програми поєднаної променевої терапії у хворих на РШМ передбачають опромінення великих обсягів із підведенням високих терапевтичних доз на межі толерантності критичних органів (сечовий міхур, пряма кишка) і тканин. Це може ускладнюватись істотним підвищенням токсичності, розвитком віддалених негативних ефектів та погіршенням якості життя хворих.

Аналізуючи наведену інформацію можна узагальнити, що актуальною проблемою радіаційної онкології та клінічної радіобіології залишаються віддалені ускладнення, які розвиваються внаслідок терапевтичного опромінення пухлинного вогнища. Тому особливої уваги дослідників набуває пошук прогностичних маркерів розвитку променевих ускладнень у онкологічних хворих для їх своєчасного виявлення та профілактики.

Мета роботи полягала в дослідженні змін біологічних показників периферичної крові первинних хворих на РШМ до початку променевої терапії.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на зразках периферичної крові первинних (нелікованих) хворих на РШМ до початку променевої терапії та умовно здорових осіб (УЗО), від яких отримали інформовану згоду на участь у дослідженні відповідно до принципів біоетики. У всіх хворих гістологічно підтверджено клінічний діагноз РШМ і визначено стадію пухлинного процесу відповідно до міжнародної класифікації пухлин TNM (8-ма редакція, 2017 р.). Більшість обстежених хворих характеризувалися T_1 (38,4 %) і T_2 (46,2 %) стадією захворювання та G_2 (53,8 %) і G_3 (46,2 %) ступенем диференціювання пухлини. У 35,5 % з них спостерігалось метастазування пухлини в регіонарні лімфатичні вузли (N_1). Для комплексного дослідження визначали біохімічні, молекулярний і цитологічний показники:

♦ інтенсивність генерування супероксид-аніон-радикала ($O_2^{\cdot -}$) у лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) оцінювали методом хемілюмінесценції з використанням індикатора люцигеніну. Вимірювання здійснювали впродовж 72 с з відповідними для цього корективами методики [7];

♦ інтенсивність продукції вільнорадикальних сполук (ВР) у ЛПК визначали з використанням флуоресцентного барвника дихлоро-флуоресцеїн-діацетату (DCFH-DA). Оцінювали зростання флуоресценції ($\lambda_{\text{ex}} = 485 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{em}} = 528 \text{ нм}$) у проміжок часу 30—90 хв і перераховували в $\text{мМ Н}_2\text{О}_2/\text{клітину} \cdot 10^3/\text{год}$ за калібрувальною кривою [7];

♦ рівень трансмембранного потенціалу мітохондріальної мембрани (ТМП) у ЛПК визначали з використанням барвника JC-1 (тест MitoPT[®] JC-1) з деякими модифікаціями [7]. Значення ТМП вираховували за співвідношенням інтенсивності флуоресценції клітин на довжині хвиль $\lambda_{\text{ex}} = 485 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{em}} = 590 \text{ нм}$ та $\lambda_{\text{ex}} = 485 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{em}} = 528 \text{ нм}$;

♦ вміст сульфгідрильних груп (СГ) білків і пептидів у плазмі крові оцінювали спектрофотометричним методом і виражали в мкМ [8];

♦ прооксидантно-антиоксидантне співвідношення (ПАС) визначали у гемолізаті методом індукованої пероксидом водню хемілюмінесценції з модифікаціями [7];

♦ рівень двониткових розривів (ДР) ДНК у лімфоцитах крові оцінювали методом електрофорезу окремих клітин (comet assay), нейтральна версія. Як показник використовували відсоток ДНК, що вийшла з клітини (% ДНК у “хвості” комети) [9];

♦ відсоток клітин у стані апоптозу в ЛПК визначали методом проточної цитометрії за допомогою набору Annexin V FITC Apoptosis Detection Kit (“Dojndo”, Японія) [7].

Рівень ТМП, інтенсивність продукування ВР та вміст СГ визначали на рідері для планшет “Synergy HT” (“Bio-Tek Instruments”, США); інтенсивність генерування $\text{O}_2^{\cdot -}$ і ПАС — на хемілюмінометрі “AutoLumat LB 953” (Німеччина); апоптоз у ЛПК — на проточному цитофлуориметрі Beckman Coulter “DxFLEX” модель B5-R0-V0 (Beckman Coulter Biotechnology (Suzhou) Co. Ltd.); рівень ДР ДНК реєстрували на мікроскопі AXIO SCOPE.A1 (“Carl Zeiss Microscopy GmbH”, Німеччина).

Для статистичного оброблення результатів використовували програми “MS Excel” та “OriginPro 2019”. Наявність достовірної різниці між окремими групами оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок і непараметричним критерієм Манна-Уїтні.

Коефіцієнт кореляції вираховували за Спірменом. Відмінності між групами і наявність кореляції між показниками вважали достовірними за $p \leq 0,05$.

Результати дослідження і їх обговорення. Біохімічні показники крові первинних хворих на РШМ. На сьогодні визнано, що значну роль у розвитку і прогресуванні РШМ відіграє окисний стрес, як дисбаланс між про- та антиоксидантами. При цьому порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу на користь прооксидантів зумовлює надмірне утворення ВР, зокрема активних форм кисню (АФК), основними серед яких є $\text{O}_2^{\cdot -}$, пероксид водню (H_2O_2) і гідроксильний радикал ($\text{OH}\cdot$).

Під час обстеження нами хворих на РШМ ще до початку протипухлинної те-

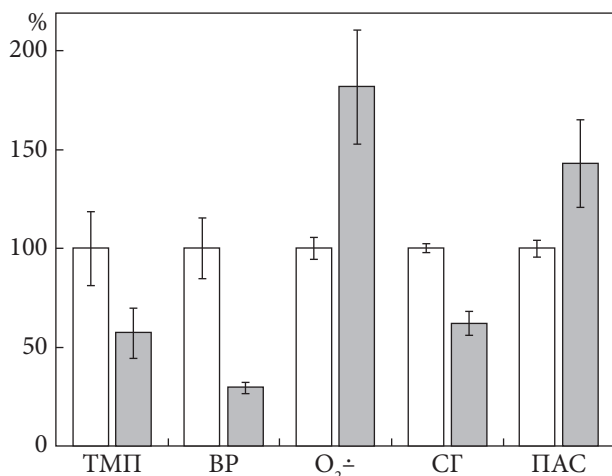


Рис. 1. Біохімічні зміни у лімфоцитах і периферичній крові хворих на РШМ: сірий — хворі на РШМ, білий — УЗО, за 100 % прийнято середнє значення в групі УЗО

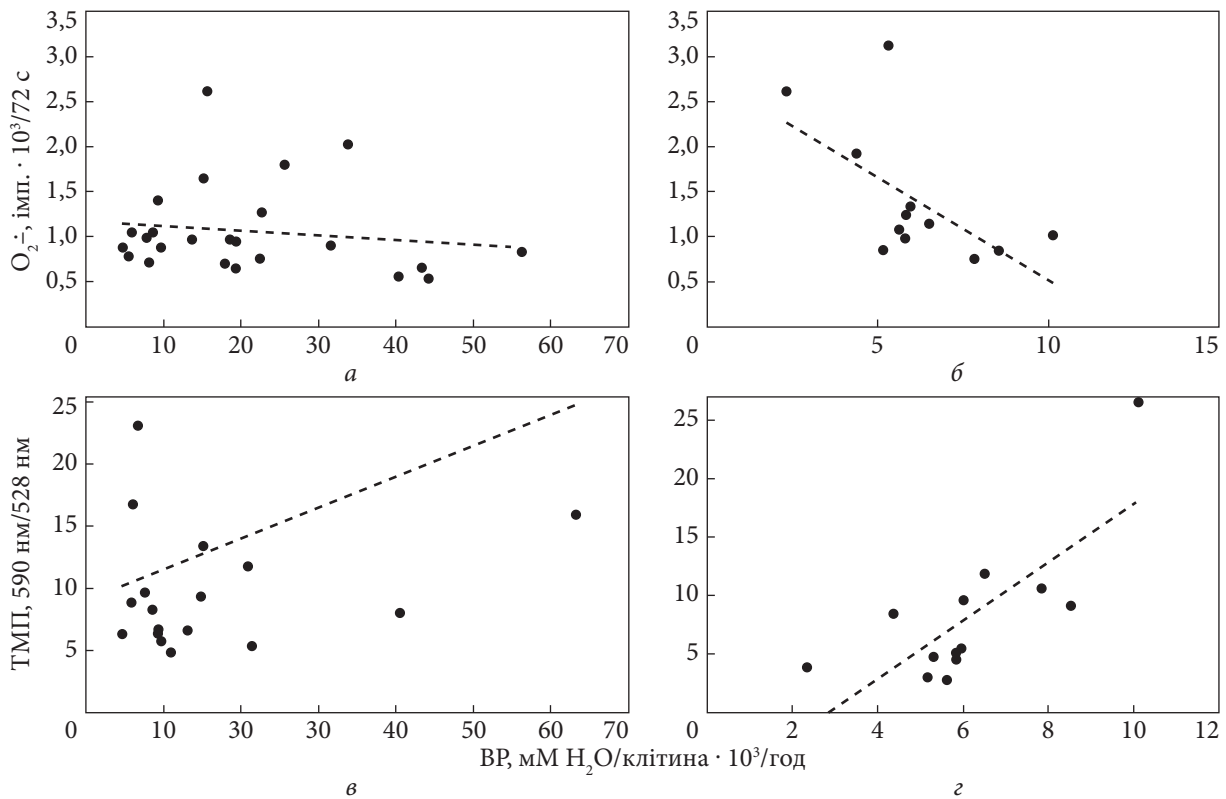


Рис. 2. Кореляція між рівнем продукції ВР і $O_2^{\cdot -}$ та продукцією ВР і значеннями ТМП мітохондріальної мембрани у лімфоцитах крові: *a* — ВР і $O_2^{\cdot -}$ у групі УЗО ($r = -0,247$); *б* — ВР і $O_2^{\cdot -}$ у групі РШМ ($r = -0,601$, $p \leq 0,05$); *в* — ВР і ТМП у групі УЗО ($r = 0,198$); *з* — ВР і ТМП у групі РШМ ($r = 0,786$, $p \leq 0,05$)

рапії відмічено підвищення інтенсивності напрацювання $O_2^{\cdot -}$ лімфоцитами крові порівняно з показником у здорових осіб контрольної групи (рис. 1). Середньогрупове значення інтенсивності генерування $O_2^{\cdot -}$ у ЛПК пацієток становило $1394,41 \pm 217,95$ імп/72 с і в 1,82 раза ($p \leq 0,05$) перевищувало таке в групі контролю ($767,20 \pm 39,80$ імп/72 с), що може свідчити про інтенсифікацію утворення АФК і зрушення редокс-потенціалу в бік розвитку окисного стресу під впливом метаболізму пухлини. При цьому відмічено високу міжіндивідуальну варіабельність показника (коефіцієнт варіації — 0,54).

Водночас інтенсивність продукції ВР у ЛПК хворих була знижена в 4,01 раза ($p \leq 0,05$; див. рис. 1). Індивідуальна варіабельність значення цього показника у хворих була значно нижчою порівняно з контролем (коефіцієнти 0,30 і 0,76 відповідно), що може бути обумовлено низькою інтенсивністю продукції ВР лімфоцитами крові обстежених хворих.

На тлі виявлених змін продукції реактивних сполук лімфоцитами крові хворих на РШМ встановлено, що рівень ТМП мітохондрій достовірно знижений у 2,01 раза порівняно з контролем (див. рис. 1). В обстежених жінок виявлено значну індивідуальну варіацію рівня ТМП — коефіцієнт варіації в дослідній і контрольній групах становив 0,79 та 0,84 відповідно.

Зареєстроване зниження рівня ТМП свідчить про порушення електронтранспортного ланцюга мітохондрій, яке зазвичай пов'язано із посиленою продукцією АФК [10]. Такі зміни можна пояснити значно підвищеним рівнем напрацювання ЛПК хворих цитоток-

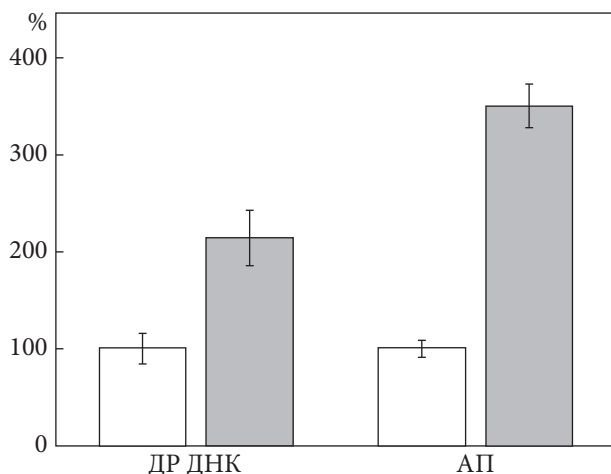


Рис. 3. Рівень ДР ДНК та АП у лімфоцитах крові хворих на РШМ: сірий — хворі на РШМ, білий — УЗО; за 100 % прийнято середнє значення в групі УЗО

напрацюванням у ЛПК $O_2^{\cdot -}$ (рис. 2, а, б) та пряма достовірна кореляція між інтенсивністю продукції ВР і рівнем ТМП (рис. 2, в, г). Одержані дані ще раз підтверджують наше припущення про те, що втрата ТМП лімфоцитами хворих пов'язана з надлишковим утворенням у цих клітинах цитотоксичного $O_2^{\cdot -}$.

Важливу роль у регуляції окисно-відновної рівноваги як у нормі, так і за умов посиленого напрацювання АФК відіграють СГ білків і пептидів [12]. Під час обстеження первинних хворих встановлено, що вміст СГ у плазмі крові становив $0,31 \pm 0,03$ мМ, що на 38 % менше, ніж у групі контролю (див. рис. 1). Це свідчить про порушення регуляції окисно-відновних процесів в умовах окисного стресу і може вказувати на зниження антиоксидантних властивостей крові хворих на РШМ ще до початку променевої терапії.

Зазначені зміни у крові хворих підтверджують результати дослідження прооксидантно-антиоксидантного балансу. У периферичній крові первинних хворих середнє значення ПАС у гемолізаті становило $24,41 \pm 3,70$ тис. імп/180 с і перевищувало середньогрупове значення показника контрольної групи ($17,07 \pm 0,69$ тис. імп/180 с) в 1,43 раза ($p \leq 0,05$; див. рис. 1), що вказує на переважання прооксидантних процесів у крові обстежених пацієнток.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про активацію у первинних хворих на РШМ процесів вільнорадикального окиснення і можливий розвиток окисного стресу. Вони узгоджуються з результатами інших дослідників [13, 14] щодо збільшення пероксидного окиснення ліпідів, у тому числі маркера окисного стресу — малонового діальдегіду, змін у системі антиоксидантного захисту і зниження антиоксидантної активності у крові хворих на РШМ.

Молекулярні показники крові первинних хворих на РШМ. Аналіз цілісності ДНК у лімфоцитах крові первинних хворих виявив достовірно підвищення кількості ДР ДНК (у 2,14 раза) порівняно зі здоровим контролем (рис. 3). Спонтанний рівень ДР ДНК у лімфоцитах крові хворих становив $8,73 \pm 1,14$ % ДНК у хвості комети проти $4,08 \pm 0,65$ у групі контролю. Індивідуальні значення показника у ЛПК хворих знаходилися в межах від 3,9 до 16,23 % ДНК у хвості комети (коефіцієнт варіації — 0,47). Вважаємо, що підвищення рівня ДР ДНК у лімфоцитах крові пацієнток може бути наслідком окисних пошкоджень ДНК,

сичного $O_2^{\cdot -}$ (див. рис. 1). На користь цього припущення свідчать дані В. Kazbariene зі співавт. про те, що у хворих на РШМ знижено активність ферменту супероксиддисмутази, який перетворює $O_2^{\cdot -}$ у пероксид водню [11].

Таким чином, встановлене нами зниження ТМП у ЛПК хворих на РШМ може негативно впливати на інтенсивність продукції АТФ — енергетичного резерву, необхідного для процесів післяпроменевого відновлення клітин, у тому числі репарації.

Кореляційний аналіз отриманих результатів показав, що у хворих на РШМ, на відміну від здорових осіб, спостерігалася достовірна зворотна кореляція між загальною інтенсивністю продукції ВР і

оскільки результати біохімічних досліджень вказують на розвиток окисного стресу (див. рис. 1). Зауважимо, що відповідно до парадигм радіобіології частина нерепарованих ДР ДНК призведе до утворення хромосомних аберацій і, отже, формування генетичної нестабільності, або апоптозу клітин, що сприятиме виникненню пізніх променевих ускладнень після лікування хворих.

Цитологічні показники крові первинних хворих на РШМ. Рівень спонтанної апоптотичної загибелі ЛПК, оцінюваної за відсотком гіподиплоїдних клітин, у хворих на РШМ до початку променевої терапії знаходився в інтервалі від 2,2 до 8,6 %, а його середньогрупове значення становило $6,9 \pm 0,43$ %. Рівень апоптозу в ЛПК здорових осіб змінювався від 1,2 до 4,5 % із значенням середнього показника — $1,97 \pm 0,16$ %, що в 3,5 раза менше, ніж у хворих зазначеної локалізації пухлини (див. рис. 3).

Висновок. Виявлені нами характерні метаболічні, генетичні та цитологічні відмінності в периферичній крові первинних хворих на РШМ, яка визнана інтегральним показником стану організму [15], свідчать про те, що до початку променевої терапії здорові (немалігнізовані) клітини вже скомпроментовані за рахунок онкогенезу. Додаткові радіаційно-індуковані пошкодження в цих клітинах внаслідок терапевтичного опромінення будуть провокувати високий ризик розвитку променевих ускладнень.

Одержані дані слугуватимуть базовим контролем для визначення у подальшому радіаційно-індукованих змін, які виникли та накопичились в здорових клітинах із оточення пухлини після курсів променевої терапії.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Дьоміна Е.А., Маковецька Л.І., Дружина М.О. Релевантні біохімічні показники радіочутливості крові онкогінекологічних хворих. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2022. Вип. 27. С. 216—233. <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-216-233>
2. Mikhailenko V.M., Domina E.A., Ivankova V.S., Makovetska L.I., Glavin O.A., Khrulenko T.V. Features of oxidative metabolism and genetic disorders in peripheral blood lymphocytes of patients with primary cervical cancer. *Exp. Oncol.* 2022. **44**, № 3. P. 227—233. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18486>
3. Джойнер М.С., ван дер Когель О.Дж. Основы клинической радиобиологии. Москва: Бином, 2017. 606 с.
4. Suit H., Goldberg S., Niemierko A., Ancukiewicz M., Hall E., Goitein M., Wong W., Paganetti H. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subject. *Radiat. Res.* 2007. **167**, № 1. P. 12—42. <https://doi.org/10.1667/RR0527.1>
5. Володько Н.А., Мазур Ю.Ю. Стратегія ВООЗ щодо елімінації раку шийки матки. Участь України в період війни. *Радіологічний вісник*. 2022. **80-81**, № 1—2. С. 54—55.
6. Domina E., Philchenkov A., Dubrovska A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Crit. Rev. Oncog.* 2018. **23**, № 1—2. P. 69—92. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018026308>
7. Главін О.А., Дьоміна Е.А., Михайленко В.М., Маковецька Л.І., Дружина М.О., Грінченко О.О. Метформін як модифікатор окисного стану периферичної крові та життєздатності лімфоцитів людини за дії іонізуючого випромінювання. *Онкологія*. 2020. **22**, № 1—2. С. 84—91. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8855>
8. Главін О.А., Дьоміна Е.А., Михайленко В.М., Маковецька Л.І. Визначення кореляційних зв'язків між станом про- та антиоксидантних процесів в крові хворих на рак передміхурової залози та хромосомною нестабільністю лімфоцитів крові. *Онкологія*. 2019. **21**, № 2. С. 135—141. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-21-2-2019-g.7197>
9. Olive P.L., Banáth J.P. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nat. Protoc.* 2006. **1**, № 1. P. 23—29. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.5>
10. Miwa S., Kashyap S., Chini E., von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J. Clin. Invest.* 2022. **132**, № 13. e158447. <https://doi.org/10.1172/JCI158447>

11. Kazbariene B., Prasmickiene G., Krikstaponiene A., Sukeliene D., Burneckis A., Didziapetriene J. Changes in the parameters of immune and antioxidant systems in patients with cervical cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2004. **40**, № 12. P. 1158—1164.
12. Antelmann H., Helmann J.D. Thiol-based redox switches and gene regulation. *Antioxid. Redox. Signal.* 2011. **14**, № 6. P. 1049—1063. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3400>
13. Shah S., Kalal B.S. Oxidative stress in cervical cancer and its response to chemoradiation. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2019. **16**, № 2. P. 124—128. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2019.19577>
14. Jelić M., Mandić A., Kladar N., Sudji J., Božin B., Srdjenović B. Lipid peroxidation, antioxidative defense and level of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in cervical cancer patients. *J. Med. Biochem.* 2018. **37**, № 3. P. 336—345. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0053>
15. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка, 2005. 792 с.

Надійшло до редакції 17.03.2023

REFERENCES

1. Domina, E. A., Makovetska, L. I. & Druzhyna, M. O. (2022). Relevant biochemical indices of blood radiosensitivity in gynecological cancer patients. *Probl. Radiat. Med. Radiobiol.*, Iss. 27, pp. 216-233. <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2022-27-216-233>
2. Mikhailenko, V. M., Domina, E. A., Svankova, V. S. & Makovetska, L. I. (2022). Features of oxidative metabolism and genetic disorders in peripheral blood lymphocytes of patients with primary cervical cancer. *Exp. Oncol.*, **44**, No. 3, pp. 227-233. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-3.18486>
3. Joyner, M. C. & Kogel, O. D. (2017). *Fundamentals of clinical radiobiology*. Moscow: BINOM (in Russian).
4. Suit, H., Goldberg, S., Niemierko, A., Ancukiewicz, M., Hall, E., Goitein, M., Wong, W. & Paganetti, H. (2007). Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subject. *Radiat. Res.*, **167**, No. 1, pp.12-42. <https://doi.org/10.1667/RR0527.1>
5. Volodko, N. A. & Mazur, Yu. Yu. (2022). WHO strategy for the elimination of cervical cancer. Participation of Ukraine during the war. *Radiolohichnyy visnyk*, **88-81**, No. 1-2, pp. 54-55 (in Ukrainian).
6. Domina, E., Philchenkov, A. & Dubrovska, A. (2018). Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Crit. Rev. Oncog.*, **23**, No. 1-2, pp. 69-92. <https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018026308>
7. Glavin, O. A., Domina, E. A., Mikhailenko, V. M., Makovetska, L. I., Druzhyna, M. O., Hrinchenko, O. O. (2020). Metformin as a modifier of the oxidative state of peripheral blood and the viability of human lymphocytes under the influence of ionizing radiation. *Oncology*, **22**, No. 1-2, pp. 84-91 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8855>
8. Glavin O. A., Domina E. A., Makovetska L. I., Mikhailenko V. M. (2019). Determination of correlation between the state of pro- and antioxidant processes in the blood of patients with prostate cancer and chromosomal instability of blood lymphocytes. *Oncology*, **21**, No. 2, pp. 135-141 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-21-2-2019-g.7197>
9. Olive, P. L. & Banáth, J. P. (2006). The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells. *Nat. Protoc.*, **1**, No. 1, pp. 23-29. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.5>
10. Miwa, S., Kashyap, S., Chini, E. & von Zglinicki, T. (2022). Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J. Clin. Invest.*, **132**, No. 13, e158447. <https://doi.org/10.1172/JCI158447>
11. Kazbariene B., Prasmickiene G., Krikstaponiene A., Sukeliene D., Burneckis A. & Didziapetriene, J. (2004). Changes in the parameters of immune and antioxidant systems in patients with cervical cancer. *Medicina (Kaunas)*, **40**, No. 12, pp. 1158-1164.
12. Antelmann, H. & Helmann, J. D. (2011). Thiol-based redox switches and gene regulation. *Antioxid. Redox. Signal.*, **14**, No. 6, pp. 1049-1063. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3400>
13. Shah, S. & Kalal, B. S. (2019). Oxidative stress in cervical cancer and its response to chemoradiation. *Turk. J. Obstet. Gynecol.*, **16**, No. 2, pp. 124-128. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2019.19577>
14. Jelić, M., Mandić, A., Kladar, N., Sudji, J., Božin, B. & Srdjenović, B. (2018). Lipid peroxidation, antioxidative defense and level of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in cervical cancer patients. *J. Med. Biochem.*, **37**, No. 3, pp. 336-345. <https://doi.org/10.1515/jomb-2017-0053>
15. Berezhnaya, N. M. & Chekhun, V. F. (2005). *Immunology of malignant growth*. Kyiv: Naukova Dumka (in Russian).

Received 17.03.2023

E.A. Domina, <https://orcid.org/0000-0002-9313-8185>

O.A. Glavin, <https://orcid.org/0000-0003-3034-3461>

L.I. Makovetska, <https://orcid.org/0000-0003-3444-135x>

V.M. Mikhailenko, <https://orcid.org/0000-0003-4922-6214>

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

E-mail: edjomina@ukr.net, veterok61@ukr.net, tsigun@ukr.net, mvmik@yahoo.com

A COMPREHENSIVE STUDY OF THE PERIPHERAL BLOOD OF PRIMARY CERVICAL CANCER PATIENTS

Cervical cancer stands out as one of the most prevalent pathologies in the spectrum of oncological morbidity among the female population in Ukraine. Oxidative stress plays a significant role in the development and progression of this disease. During radiation therapy, normal cells are exposed to radiation, potentially leading to the emergence of distant complications. Several biological indicators reflecting the state of oxidative processes in peripheral blood, along with the level of DNA damage and lymphocyte apoptosis, were determined in patients prior to the initiation of therapy and compared with a control group. The development of oxidative stress was evidenced by a 1.8-fold increase in the generation of the superoxide anion radical in lymphocytes, a 1.4-fold increase in the pro-antioxidant ratio in blood, and a 1.6-fold decrease in the content of sulfhydryl groups of proteins in plasma. In lymphocytes, these changes were accompanied by a 1.8-fold decrease in the transmembrane potential of mitochondria and a 2.1-fold increase in the level of DNA double-strand breaks and a 3.5-fold increase in apoptosis. An inverse correlation was established between the total production of free radicals and the generation of the superoxide anion in lymphocytes, indicating its crucial role in damaging these cells in cervical cancer patients. The data obtained will serve as a baseline for determining radiation-induced changes in healthy cells within the tumor environment post-radiotherapy.

Keywords: cervical cancer, peripheral blood, lymphocytes, oxidative stress, DNA double-strand breaks, apoptosis.