

НАУКИ ПРО ЗДОРОВ'Я

УДК 615.849:575.22

Сипко Т.С. <http://orcid.org/0000-0002-1788-9235>

ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ПОШКОДЖЕННЯ ХРОМАТИДНОГО ТИПУ ТА ГЕНОМНІ ПОРУШЕННЯ У ЛІМФОЦИТАХ ОНКОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ ЛОКАЛІЗАЦІЄЮ ПУХЛИН ПРИ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ

© Сипко Т.С.

*Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії наук України», Харків, Україна
tatyana.sypko@yandex.ru*

<https://doi.org/10.34142/2708-583X.2019.21.14>

У роботі представлено вивчення рівня аберацій хроматидного типу та геномних порушень у 65 онкологічних хворих на етапах променевої терапії в залежності від локалізації пухлин. Обстеження онкогінекологічних хворих, хворих на рак легені і з пухлинами голови та шиї було проведено на допроменевому етапі, у середині та наприкінці курсу променевого лікування.

У ході дослідження у хворих відмічено перевищення спонтанного рівня аберацій хроматидного типу та геномних порушень до початку променевої терапії. При цьому найвищий рівень аберацій хроматидного типу перед променевим лікуванням спостерігали у хворих на рак легені. З початком опромінення у онкогінекологічних хворих не було виявлено значущих змін рівня хроматидних аберацій впродовж всього курсу променевої терапії. У хворих з пухлинами голови та шиї у середині лікування спостерігали статистично значиме підвищення частоти аберацій хроматидного типу у порівнянні з допроменевими значеннями цих показників, яке зникало наприкінці курсу. На противагу до онкогінекологічних хворих та хворих з пухлинами голови та шиї, у групі хворих на рак легені відбувалося статистично значиме підвищення рівня пошкоджень хроматидного типу від початку до закінчення променевого лікування. Накопичення радіаційно-неспецифічних перебудов проходило переважно за рахунок хроматидних фрагментів, а рівень хроматидних обмінів залишався сталим впродовж променевої терапії. Коливання частоти геномних порушень, таких як гіперплоїди та ендореplikації, мали флуктуаційний характер у всіх групах пацієнтів. У випадку поліплоїдних клітин у групі онкогінекологічних хворих спостерігали статистично значиму різницю на всіх етапах дослідження.

Дослідження аберацій хроматидного типу та геномних порушень показало деякі відмінні риси у змінах рівня зазначених показників в залежності від локалізації онкопатології. Отримані дані доповнюють уявлення про загальний цитогенетичний статус онкологічних хворих та мають значення для визначення ступеня впливу такого фактору як локалізація пухлин на утворення та динаміку радіаційно-неспецифічних пошкоджень хроматидного типу та геномних порушень в процесі променевого лікування.

***Ключові слова:** аберації хроматидного типу, геномні порушення, лімфоцити, онкологічні пацієнти, променева терапія.*

ВСТУП

Загальний рівень аберацій хромосом є кількісним показником мутагенного впливу на генетичний апарат клітин. Цитогенетичний аналіз дозволяє диференційно оцінити вплив

радіаційної та хімічної компоненти на мутагенез. Саме аберації хроматидного типу являють собою показник неспецифічного мутагенезу. Впродовж променевої терапії (ПТ) дослідження, насамперед фокусують на ви-

вченні радіаційно-специфічних аберацій хромосомного типу, а оцінка неспецифічних до опромінення хроматидних аберацій доволі часто не проводиться взагалі. Багато наукових робіт присвячені вивченню механізмів утворення та трансформації хроматидних пошкоджень. Так в одному з досліджень зазначалось, що біля 80 % розривів хроматид виникають завдяки внутрішньохроматидним перебудовам, які призводять до інтерстиціальних інверсій [1]. На думку авторів, у разі відновлення зазначених розривів інверсії можуть бути нелетальними для клітини, але призводити до нестабільності геному, мутаціям та змінам експресії генів. Також у багатьох випадках вчені, аналізуючи рівень аберацій хроматидного типу, мали за мету виявити підвищену радіаційну нестабільність у онкологічних хворих. Для цього дослідження здебільшого проводилися в експериментах *in vitro* за дії опромінення на стадії G_2 та іноді додатково на стадії G_0 . В експерименті при рентгенівську опроміненні у дозі 1.5 Гр та 0.5 Гр для G_0 та G_2 аналізу, відповідно, спостерігалися значні розбіжності у рівнях цитогенетичних порушень, у тому числі і хроматидних, між пацієнтами з раком грудної залози та контрольною групою [7]. Дослідники вважають, що це вказує на підвищену радіочутливість лімфоцитів у пацієнтів з онкопатологією, яка була виявлена у 38 % хворих за результатами G_2 аналізу. При цьому підвищена індивідуальна G_2 радіочутливість хромосом пов'язувалася із

схильністю до раку грудної залози. Зустрічаються роботи, де окрім аберацій хромосомного типу вивчався широкий спектр пошкоджень хроматидного типу та геномних аномалій. Проте доволі часто ці дослідження будувалися на вивчені тільки допроменевих значень цитогенетичних показників [4]. Серед досліджень, де проводився аналіз цитогенетичних пошкоджень безпосередньо впродовж ПТ, налічується небагато робіт, у яких приділялася б увага вивченню рівнів аберацій хроматидного типу [2, 12, 13]. Крім того, і дотепер існують протилежні думки стосовного спонтанного рівня цитогенетичних показників у онкологічних хворих ще до початку отримання променевого лікування [8, 14]. Якщо ж мова йде про геномні порушення, то налічується ще менша кількість робіт, де б враховували рівень цих показників. Проте як і у випадку хроматидних перебудов, частіше це були дослідження або до початку променевого лікування, або на одному з етапів променевої терапії [5]. Тому аналіз частоти аберацій хроматидного типу та геномних порушень, як складова частина комплексного дослідження рівня цитогенетичних пошкоджень у лімфоцитах крові, дозволить отримати більш повну картину цитогенетичного статусу онкологічних пацієнтів під час променевої терапії. Також отримані дані будуть корисні для подальшого вивчення постпроменевої динаміки цитогенетичних порушень.

Таким чином мета даного дослідження полягала у вивченні рівня

аберацій хроматидного типу та геномних порушень у онкологічних хворих на етапах променевої терапії в залежності від локалізації пухлин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення змін рівня аберацій хромосом впродовж променевого лікування було здійснено для 64 онкологічних хворих. Під час променевої терапії застосовували опромінення на апараті РОКУС-АМ або лінійному прискорювачі Clinac 600С.

На початку дослідження індивідуальні дані пацієнтів до початку терапії об'єднали у групи, в залежності від локалізації пухлин. Отримані дані порівнювали з контрольною групою, яка включала 30 донорів без онкозахворювань. Перша група онкогінекологічних хворих (РТМ) налічувала 35 пацієток віком 43–77 років (середній вік 60.0 років). Рак тіла матки було верифіковано у 33 пацієток, у інших 2 хворих діагностовано рак шийки матки. У другій групі хворих на недрібноклітинний рак легені (РЛ) було 14 чоловіків та 2 жінки віком від 53 до 79 років, середній вік складав 69.9 років. Третя група хворих з пухлинами голови та шийї (РГШ) включала 12 чоловік та 2 жінки віком 44–84 роки, середній вік становив 62.6 років.

Під час променевого лікування застосовували класичне фракціонування, за якого разова осередкова доза (РОД) дорівнювала 2 Гр у онкогінекологічній групі та 1.8–2 Гр – у хворих на рак легені і з пухлинами

голови та шийї. Сумарна осередкова доза (СОД) складала 40–44 Гр.

Забір крові для цитогенетичного аналізу у хворих, розподілених по групах в залежності від локалізації, проводився в декілька етапів: до першого сеансу променевого лікування, у середині курсу (СОД 20–22 Гр) та наприкінці опромінення по досягненні хворими СОД у 40–44 Гр.

Лімфоцити периферичної крові культивували з використанням стандартної методики [3]. Цільну кров із вмістом гепарину додавали до культуральної суміші, що містила середовища Ігла та RPMI 1640 у співвідношенні 1:1, бромдезоксиридин, сироватку великої рогатої худоби та фітогемагглютинін. Клітини культивували впродовж 50–54 год. в термостаті за температури 37.5 °С. Розчин колхіцину або колцеміду вносили за 4 год. до завершення культивування. Гіпотонічну обробку здійснювали за допомогою розчину КСІ з подальшою фіксацією клітин сумішшю метанолу і крижаної оцтової кислоти. Суспензію клітин, що наносили на предметне скло, висушували при кімнатній температурі та фарбували із використанням Гімза-забарвлення [3].

Аналіз кодованих препаратів проводили з використанням світлових мікроскопів Axioskop, Micros MC300X та Olympus BX43 з масляною імерсією, а також за допомогою системи пошуку зображень. Розпізнання цитогенетичних пошкоджень та геномних порушень проводили за загальноприйнятими критеріями [3].

Під час аналізу враховували весь спектр аберацій хромосом, які розпізнавалися в аберантних клітинах. У представлений роботі наведено дані дослідження для аберацій хроматидного типу (А Хт) та геномних порушень (ГП). В якості аберацій хроматидного типу визначали хроматидні фрагменти (Хт Фр), хроматидні обміни (Хт Обм) та ізохроматидні делеції (Іхт Дел). До геномних порушень відносили поліплоїди (Ппл), ендореплікації (Ерп) та гіперплоїди (Гіп), тобто метафази з 47 або 48 центромерами.

Статистична обробка включала визначення середніх рівнів (Y) аберантних клітин, кожного виду аберацій хромосом у розрахунку на

100 проаналізованих нормоплоїдних клітин. Стандартні похибки середніх рівнів цитогенетичних пошкоджень (SE) обчислювали, зважаючи на дисперсію поклітинних розподілів аберацій (σ^2) в об'єднаних вибірках метафазних клітин. Вірогідність різниці між середніми значеннями цитогенетичних показників визначали t-критерієм Стьюдента [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сумарний рівень аберацій хроматидного типу та їх окремих видів, а також геномні порушення в узагальнених вибірках клітин наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Аберації хроматидного типу та геномні порушення у онкологічних пацієнтів до ПТ

Група	n	Проаналізовано клітин	Y±SE на 100 клітин				
			А Хт	Хт Фр	Хт Обм	Геномні порушення	
						Гіп	Ппл
РТМ	35	7125	2.04±0.17	1.92±0.16	0.10±0.04	0.18±0.05	0.25±0.06
РЛ	16	3212	2.86±0.30	2.55±0.28	0.28±0.09	0.16±0.07	0.09±0.05
РГШ	14	3504	1.46±0.20	1.40±0.20	0.06±0.04	0.17±0.07	0.20±0.08
Контроль	30	8000	0.78±0.11	0.70±0.11	0.08±0.03	0	0.06±0.03

Примітка: n – кількість обстежених

Загальний рівень цитогенетичних пошкоджень хроматидного типу у пацієнтів до ПТ був вищим за контрольні значення. Так співставлення з лабораторним контролем рівня аберацій хроматидного типу виявило статистично значиму різницю для всіх досліджуваних груп (t=6.58, t=8.50 і t=3.36; p<0.001 для РТМ, РЛ та РГШ, відповідно). Аналогічну картину

спостерігали і для хроматидних фрагментів (t=6.65, t=8.00 і t=3.61; p<0.001 для РТМ, РЛ та РГШ, відповідно). У випадку хроматидних обмінів мала місце статистично значима різниця у групі РЛ при порівнянні з контролем (t=2.59; p<0.01). У групах РТМ та РЛ також зустрічалися поодинокі ізохроматидні делеції.

Стосовно геномних порушень слід відзначити, що у вибірці клітин контрольної групи не було виявлено гіперплоїдів на відміну від груп РТМ, РЛ та РГШ ($t=3.82$, $t=3.53$ і $t=3.70$; $p<0.001$, відповідно), а поліплоїдні клітини мали нижчий рівень, ніж у групах пацієнтів, однак статистично значиму різницю з контролем спостерігали у групах РТМ та РГШ ($t=3.05$; $p<0.01$ і $t=2.15$; $p<0.05$, відповідно). Ендореplikації в жодній групі не виявлено.

Таким чином рівні структурних перебудов та геномних порушень у

досліджуваних групах перевищували спонтанні значення, що співпадає з результатами досліджень інших вчених [11] та обумовлює необхідність порівняння цитогенетичних показників у середині та наприкінці ПТ з даними, отриманими від онкологічних хворих до початку променевого лікування.

Сумарний рівень пошкоджень хроматидного типу та їх окремих видів у онкогінекологічних хворих, у хворих на рак легені і з пухлинами голови та шиї на різних етапах ПТ наведено у табл. 2, 3 та 4, відповідно.

Таблиця 2

Аберації хроматидного типу та геномні порушення у хворих на рак тіла матки впродовж ПТ

Група	Проаналізовано клітин	Y±SE на 100 клітин					
		Кл А Хт	Хт Фр	Хт Обм	Іхт Дел	Геномні порушення	
						Гіп	Ппл
До ПТ	7125	1.99±0.17	1.92±0.16	0.10±0.04	0.01±0.01	0.18±0.05	0.25±0.06
Середина ПТ	4178	2.37±0.24	2.20±0.23	0.14±0.06	0.10±0.05	0.14±0.06	0.50±0.11
Кінець ПТ	3445	2.35±0.26	2.29±0.26	0.20±0.08	0	0.20±0.08	1.42±0.20

Примітка: Кл А Хт – клітини з аберациями хроматидного типу

Таблиця 3

Аберації хроматидного типу та геномні порушення у хворих на рак легені впродовж ПТ

Група	Проаналізовано клітин	Y±SE на 100 клітин					
		Кл А Хт	Хт Фр	Хт Обм	Іхт Дел	Геномні порушення	
						Гіп	Ппл
До ПТ	3212	2.80±0.30	2.55±0.28	0.28±0.09	0.03±0.03	0.16±0.07	0.09±0.05
Середина ПТ	1918	3.75±0.44	3.75±0.44	0.26±0.12	0.21±0.10	0.10±0.07	0.05±0.05
Кінець ПТ	2009	5.18±0.51	5.38±0.52	0.10±0.07	0.15±0.09	0.05±0.05	0.25±0.11

Примітка: Кл А Хт – клітини з аберациями хроматидного типу

Таблиця 4

Аберації хроматидного типу та геномні порушення у хворих з пухлинами голови та шиї впродовж ПТ

Група	Проаналізовано клітин	Y±SE на 100 клітин					
		Кл А Хт	Хт Фр	Хт Обм	Іхт Дел	Геномні порушення	
						Гіп	Ппл
До ПТ	3504	1.43±0.20	1.40±0.20	0.06±0.04	0	0.17±0.07	0.20±0.08
Середина ПТ	1981	2.42±0.35	2.22±0.33	0.10±0.07	0.15±0.09	0.10±0.07	0.20±0.10
Кінець ПТ	1718	1.98±0.34	1.92±0.33	0.12±0.08	0	0.06±0.06	0.12±0.08

Примітка: Кл А Хт – клітини з абераціями хроматидного типу

Слід відзначили, що переважна більшість клітин з пошкодженнями хроматидного типу містила одну аберацію, проте зустрічалися клітини з двома і більше абераціями хроматидного типу. Так відсоток метафаз з більше ніж однією аберацією хроматидного типу до ПТ у всіх групах був майже однаковим та становив 2.0–2.2 % від загального числа клітин з порушеннями хроматидного типу. У середині курсу променевого лікування цей відсоток зростав у групі РМТ до 3.0 %, у групі РЛ – до 12.5 %, у групі РГШ залишався майже незмінним і складав 2.1 %. Наприкінці ПТ у онкогінекологічних хворих зазначений показник дорівнював 4.9 %, у хворих на рак легені – 8.7 %, у хворих з пухлинами голови та шиї – 2.9 %.

У онкогінекологічних хворих впродовж всього курсу ПТ відсутнє статистично значиме зростання як рівня клітин з абераціями хроматидного типу, так сумарного рівня аберацій хроматидного типу. Відповідно під час променевого лікування

не зареєстровано вірогідне зростання хроматидних фрагментів та хроматидних обмінів. Частота ізохроматидних делецій до середини ПТ дещо підвищувалася ($t=1.99$; $p<0.05$), проте по завершенні лікування зазначенні порушення у вибірці клітин були відсутні.

Геномні порушення, такі як гіперплоїдні та поліплоїдні клітини, спостерігали на всіх термінах обстеження, але впродовж ПТ лише частота поліплоїдів вірогідно збільшувалася до середини та кінцю курсу ($t=2.18$; $p<0.05$ і $t=7.08$; $p<0.001$, відповідно). При цьому темпи зростання рівня поліплоїдів забезпечили статистично значиму різницю між серединою та кінцем променевого лікування ($t=4.17$; $p<0.001$). На відміну від допроменевого етапу дослідження, у середині та наприкінці ПТ зустрічалися поодинокі ендореplikації.

У групі РЛ від початку до середини курсу ПТ спостерігали тенденції до зростання кількості клітин з абераціями хроматидного типу, проте це зростання не досягало статистичної

значущості ($t=1.86$; $p>0.05$). По закінченні лікування різниця була статистично значима як за відношенням до середини, так і до початку ПТ ($t=2.11$; $p<0.05$ і $t=4.33$; $p<0.001$, відповідно). З початком ПТ підвищення сумарного рівня аберацій хроматидного типу до середини курсу відбувалося за рахунок хроматидних фрагментів та ізохроматидних делецій ($t=2.40$ і $t=1.97$; $p<0.05$, відповідно). Подальше збільшення частоти значеного показника до завершення лікування забезпечувалося виключно завдяки хроматидним фрагментам ($t=5.20$; $p<0.001$). При цьому статистично значима різниця для хроматидних фрагментів зберігалася при співставленні значень у середині та наприкінці ПТ ($t=2.37$; $p<0.05$). Частота хроматидних обмінів залишалася незмінною впродовж всього курсу променевого лікування.

У випадку ГП без виключення для всіх видів геномних аномалій у процесі ПТ не виявлено їх статистично значимого зростання або зменшення.

Зростання рівня клітин з абераціями хроматидного типу та загального рівня аберацій хроматидного типу у групі РГШ до середини курсу було статистично значиме у порівнянні із значеннями цих показників до ПТ ($t=2.65$ і $t=2.68$; $p<0.01$, відповідно). Аналогічну картину спостерігали для деяких видів аберацій хроматидного типу, а саме для хроматидних фрагментів ($t=2.25$; $p<0.05$). Наприкінці променевого лікування рівні цитогенетичних пока-

зників хроматидного типу поверталися до допроменевих значень. При цьому статистично значимого збільшення частоти хроматидних обмінів не виявлено, а ізохроматидні делеції спостерігали лише у середині курсу ($t=2.30$; $p<0.01$).

Рівень геномних порушень, гіперплоїдів та поліплоїдів не змінювався впродовж ПТ. Також у процесі всього терапевтичного опромінення були відсутні і ендореplikації.

Аналізуючи динаміку рівня аберацій хроматидного типу у групах пацієнтів з різними локалізаціями пухлин виявлено схожі та відмінні ознаки у характері змін рівнів цих цитогенетичних показників впродовж променевого лікування (рис. 1).

Так, у хворих з груп РТМ та РГШ початкові допроменеві рівні радіаційно-неспецифічних пошкоджень були подібні та не мали статистично значимої різниці між собою ($t=1.92$ і $t=0.69$; $p>0.05$ для Хт Фр та Хт Обм, відповідно). У середині та наприкінці курсу променевого лікування спостерігали таку саму картину (для середини ПТ: $t=0.05$ і $t=0.43$; $p>0.05$; для закінчення ПТ: $t=0.86$ і $t=0.70$; $p>0.05$ для Хт Фр та Хт Обм, відповідно). У пацієнтів групи РЛ рівень аберацій хроматидного типу був ще до початку ПТ статистично значимо вищим за значення відповідних показників у хворих з груп РТМ ($t=2.04$ і $t=2.18$; $p<0.05$ для Хт Фр та Хт Обм, відповідно) та РГШ ($t=3.38$; $p<0.001$ і $t=2.26$; $p<0.05$ для Хт Фр та Хт Обм, відповідно).

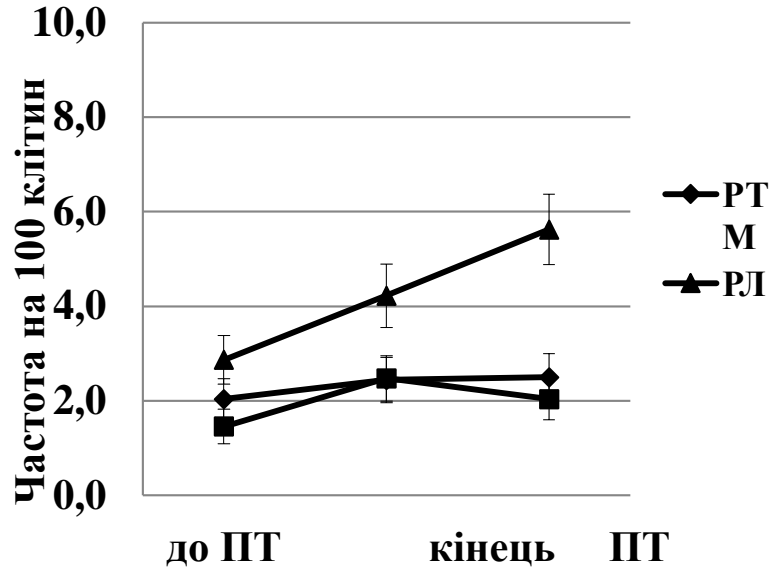


Рис. 1. Характер динаміки змін сумарної частоти аберацій хроматидного типу у групах РТМ, РЛ та РГШ в залежності від етапу ПТ.

У випадку хроматидних фрагментів у середині та наприкінці променевого лікування тенденція по відношенню до пацієнтів з раком тіла матки і з пухлинами голови та шиї зберігалася (для середини ПТ: $t=3.43$; $p<0.001$ і $t=2.77$; $p<0.01$; для закінчення ПТ: $t=5.93$ і $t=5.41$; $p<0.001$, відповідно). Частота хроматидних обмінів у середині та наприкінці курсу ПТ не мала статистично значимих розбіжностей серед усіх досліджуваних груп. Крім того, відносний приріст впродовж ПТ рівня пошкоджень хроматидного типу у групі РЛ був значно вищим, ніж у групах РТМ та РГШ. Співвідношення рівня сумарної частоти аберацій хроматидного типу до початку лікування у групах РТМ, РЛ та РГШ дорівнювало 1.0 : 1.4 : 0.7, до середини курсу ПТ складало 1.0 : 1.7 : 1.0; наприкінці кур-

су – 1.0 : 2.2 : 0.8. Таким чином у процесі променевого лікування виражені зміни рівня радіаційно-неспецифічних аберацій виявлено лише для групи хворих на рак легені.

Що ж стосується геномних порушень, то коливання частот гіперплоїдів та ендореplikацій були флуктуаційні. Тобто, на всіх етапах ПТ не виявлено статистично значимих відмінностей між досліджуваними групами хворих. Для поліплоїдів спостерігали статистично значиме перевищення рівня у групі РТМ за відношенням до хворих групи РЛ у середині курсу ($t=2.72$; $p<0.01$), а також наприкінці ПТ, при порівнянні з групами РЛ та РГШ ($t=4.20$ і $t=4.45$; $p<0.001$, відповідно).

Група РТМ налічувала 100 % жінок. У групі РЛ, на відміну від онкогінекологічних пацієнток, біль-

шість хворих були чоловіки, а саме 86.7 % чоловіків та 13.3 % жінок. Група РГШ мала подібний до групи РЛ склад – 85.7 % чоловіків та 14.4 % жінок. Проте підвищення частоти радіаційно-неспецифічних пошкоджень у хворих з пухлинами голови та шиї, як і у онкогінекологічних хворих, не спостерігали. Тому зростання рівня аберацій хроматидного типу у групі РЛ не може бути пов'язане із складом самої вибірки пацієнтів. Можливо має місце певні фактори, що обумовлені даною локалізацією онкопатології. Причини підвищених рівнів радіаційно-неспецифічних аберацій хроматидного типу у пацієнтів групи РЛ потребують подальшого вивчення. У хворих з карциномою голови та шиї до променевого лікування та впродовж курсу ПТ відмічали високу варіабельність генотоксичного ефекту [6]. Вчені вважають, що міжіндивідуальні розбіжності можуть бути обумовлені анатомічними особливостями ділянок тіла, що зазнали впливу опромінення, тобто наявністю та щільністю лімфатичних вузлів, ступенем кровопостачання. Водночас вважається, що структурні перебудови, що індуковані опроміненням є однією з головних передумов появи та збільшення кількості геномних порушень [10]. Таким чином на сумарний вихід аберацій хромосом, в тому числі і аберацій хроматидного типу, а також геномні порушення, впливає багато факторів. Саме ця багатофакторність обумовлює необхідність всебічних досліджень даної проблематики. Тому

отримані дані поглиблять розуміння про значущість окремих факторів, зокрема локалізації онкопатології, які впливають на процес формування та подальшої динаміки радіаційно-неспецифічних пошкоджень хроматидного типу та геномних порушень в процесі променевого лікування.

ВИСНОВКИ

1. До початку променевого лікування у групах онкогінекологічних пацієнтів, хворих на рак легені і з пухлинами голови та шиї сумарний рівень цитогенетичних пошкоджень хроматидного типу, так і окремих їх видів перевищував спонтанний рівень. Найвищий спонтанний рівень аберацій хроматидного типу спостерігали у пацієнтів з раком легені.

2. Аналіз аберацій хроматидного типу показав, що у групах хворих на рак тіла матки і з пухлинами голови та шиї рівень цитогенетичних показників хроматидного типу фактично не змінювався впродовж променевої терапії. У групі хворих на рак легені спостерігали зростання частоти аберацій хроматидного типу від початку до закінчення курсу променевого лікування, що обумовило у середині і наприкінці курсу променевої терапії статистично значиму різницю загального рівня аберацій хроматидного типу та хроматидних фрагментів при співставленні з онкогінекологічними пацієнтами і хворими з пухлинами голови та шиї. Накопичення пошкоджень хроматидного типу проходило переважно за рахунок хроматидних фрагментів, а рівень хромати-

дних обмінів залишався сталим в процесі променевої терапії. Співвідношення рівня сумарної частоти аберацій хроматидного типу до початку лікування у групах хворих на рак тіла матки, рак легені і з пухлинами голови та шийї дорівнювало 1.0 : 1.4 : 0.7, до середини курсу ПТ склало 1.0 : 1.7 : 1.0; наприкінці курсу – 1.0 : 2.2 : 0.8.

3. Зміни частоти геномних порушень загалом носили флюктуаційний характер у всіх групах хворих. Виключенням був рівень поліплоїдних клітин у групі онкогінекологічних хворих, який монотонно зростає впродовж всього променевого лікування, що забезпечило статистично значиму різницю у середині та наприкінці курсу у порівнянні з результатами, отриманими до початку протиопухлинної терапії.

Список використаних джерел

1. Bryant P.E., Gray L.J., Peresse N. (2004) Progress towards understanding the nature of chromatid breakage. *Cytogenet Genome Res.* 104(1–4): 65–71. doi: 10.1159/000077467
2. Cavusoglu K., Arica S.C., Bokesoy I., Kurtman C. (2009) Chromosomal aberrations induced by radiotherapy in lymphocytes from patients with lung cancer. *J Environ Biol.* 30(1): 7–10.
3. *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies.* Vienna: International Atomic Energy Agency, 2011. 229 p.
4. Guleria K., Sambyal V. (2010) Spectrum of Chromosomal Aberrations in Peripheral Blood Lymphocytes of Gastrointestinal Tract (GIT) and Breast Cancer Patients. *Int J Human Genet.* 10(1–3): 147–158. doi: 10.1080/09723757.2010.11886098
5. Guleria K., Singh H.P., Singh J., Kaur H., Sambyal V. (2005) Non-random chromosomal aberrations in peripheral blood leucocytes of

gastrointestinal tract and breast cancer patients. *Int J Hum Genet.* 5(3): 205–211. doi: 10.1080/09723757.2005.11885927

6. Kadam S.B., Shyama S.K., Kumar M.K.P., D'costa A., Almeida V.G. (2016) Cytogenetic Analysis on the Yields of Chromosomal Aberrations Induced by the Scattered Doses of γ -Radiation. *J Nucl Med Radiat Ther.* 1(7): 270–279. doi: 10.4172/2155-9619.1000270
7. Ryabchenko N.M., Glavin O.A., Shtefura V.V., Anikushko M.F. (2012) Chromosomal radiosensitivity in Ukrainian breast cancer patients and healthy individuals. *Exp Oncol.* 34(2): 121–124.
8. Vodicka P., Polivkova Z., Sytarova S., Demova H., Kucerova M., Vodickova L., Polakova V., Naccarati A., Smerhovsky Z., Ambrus M., Cerna M., Hemminki K. (2010) Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of newly diagnosed cancer patients and healthy controls. *Carcinogenesis.* 31(7): 1238–1241. doi: 10.1093/carcin/bgq056
9. Atramentova L.A., Utevskaia O.M. (2008) *Statistical methods in biology.* Gorlovka: Vydavnytstvo Likhtar. 248 p. (in Russian)
10. Hrodzynskiy D.M. (2000) *Radiobiology.* Kyiv: Lybid. 448 p. (in Ukrainian)
11. Dyomina E.A. (2016) Chromosomal abnormalities in blood lymphocytes of primary cancer patients in post-chernobyl period. *ScienceRise: Biological Science.* 1(1): 20–25. (in Russian) doi: 10.15587/2519-8025.2016.72316
12. Maznyk N.O., Vinnikov V.A., Irkha O.E., Sukhina O.M., Mikhanovskiy O.A., Kruhova I.M. (2008) The changes of general cytogenetic findings in patients with uterine body cancer within 12-24 months following radiotherapy. *Ukr J Radiology.* 16(1): 20–26. (in Ukrainian)
13. Maznyk N.O., Vinnikov V.A., Mikhanovskiy O.A., Sukhina O.M., Tepla V.O. (2002) Cytogenetic effects in patients with cervical and ovarian cancers undergoing radiation therapy. *Ukr J Radiology.* 10(1): 32–36. (in Ukrainian)
14. Melnikov A.A., Vasilyev S.A., Smolnikova E.V., Urazova L.N., Musabaeva L.I., Velikaya V.V., Gribova O.V., Ledebev I.N., Choynzonov E.L., Startseva Zh.A. (2012) Dynamics chromosomal aberrations and micronuclei in lymphocytes of patients with malignant neoplasms in neutron therapy. *Siberian Journal of Oncology.* 52(4): 52–56. (in Russian)

UDC 615.849:575.22

CHROMATID TYPE CYTOGENETIC DAMAGES AND GENOME ABNORMALITIES IN LYMPHOCYTES OF CANCER PATIENTS WITH DIFFERENT TUMOR LOCALIZATION DUE TO RADIATION THERAPY

Sypko T.S.

The article showed the study of chromatid type aberrations and genome abnormalities in 65 cancer patients at the stages of radiotherapy depending on tumor localization. Oncogynecological patients (with cancer in female reproductive system), lung cancer patients and head and neck cancer patients were examined before treatment, in the middle and at the end of the radiotherapy course.

The over-spontaneous level of chromatid type aberrations and genomic abnormalities in cancer patients before the radiotherapy start was noted. The highest level of chromatid type aberrations before treatment was observed in lung cancer patients. No significant changes in the level of chromatid aberrations in oncogynecological patients during the whole radiotherapy course were detected. In the middle of treatment there was a significant frequency increase of chromatid type aberrations in head and neck cancer patients compared with pre-radiotherapy values of these parameters. This increase disappeared at the end of the radiotherapy course. In contrast to oncogynecological cancer patients and head and neck cancer patients in the group of lung cancer patients there was a significant increase of chromatid type damage level from the beginning to the end of the radiotherapy. The accumulation of radiation-non-specific rearrangements was mainly due to chromatid fragments, and the level of chromatid exchanges remained unchanged during the radiotherapy. The frequency variations of genome abnormalities, such as hyperploids and endoreplications, fluctuated in all patient groups. Concerning the polyploid cells, a significant difference at all stages of the study was observed in oncogynecological patients.

The research of chromatid type aberrations and genome abnormalities showed some different features in changes of these parameters depending on tumor localization. The obtained data complemented the knowledge about the general cytogenetic status of cancer patients and are important for determining the influence of such a factor as tumor localization on the formation and dynamics of radiation-non-specific chromatid type lesions and genomic abnormalities during a radiotherapy course.

Key words: chromatid type aberrations, genome abnormalities, lymphocytes, cancer patients, radiation therapy.

Стаття надійшла 14. 05. 2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування