

УДК 615.849:575.22

DOI: 10.15587/2519-8025.2018.146337

## ВИХІД АБЕРАЦІЙ ХРОМОСОМНОГО ТИПУ У ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПРИ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ НА АПАРАТІ РОКУС-АМ ТА ЛІНІЙНОМУ ПРИСКОРЮВАЧІ CLINAC 600С

© Т. С. Сипко, Н. О. Мазник, Н. Д. Пшенічна, В. П. Старенький, О. М. Сухіна,  
І. М. Кругова

**Мета:** Визначення рівня аберацій хромосомного типу у онкогінекологічних хворих впродовж променевої терапії в залежності від джерела опромінення.

**Методи:** Обстежено групу з 36 онкогінекологічних хворих до початку лікування, в середині курсу та наприкінці дистанційної гамма-терапії  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ та мегавольтної терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600С. Культивування лімфоцитів проводили за стандартною методикою впродовж 50–54 год. Аберації хромосомного типу виявляли за допомогою класичного цитогенетичного аналізу.

**Результати дослідження:** Визначено особливості змін рівня аберацій хромосомного типу у лімфоцитах онкогінекологічних хворих під час дистанційної гамма-терапії  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ та мегавольтної терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600С. Показано перевищення рівня цитогенетичних пошкоджень хромосомного типу над спонтанним у хворих до початку променевого лікування. Частота аберацій хромосомного типу в обох групах досить монотонно збільшувалась від початку до закінчення курсу променевого лікування, проте темпи росту відрізнялись в залежності від джерела опромінення і були вище у пацієнтів, що отримували променеву гамма-терапію  $^{60}\text{Co}$ . Спектр клітин з нестабільними абераціями хромосомного типу розширювався в ході променевої терапії. В середині курсу спостерігали клітини з 1–7 пошкодженнями для обох груп хворих. В кінці курсу кількість аберацій на аберантну клітину варіювала від 1 до 11 для пацієнтів після лікування на апараті РОКУС-АМ та від 1 до 9 – для хворих після курсу променевої терапії на лінійному прискорювачі. Розподіли частот аберацій хромосомного типу були наддисперсними відносно статистики Пуассона впродовж всього курсу променевого лікування в обох обстежуваних групах.

**Висновки:** Вивчення радіаційно-індукованих аберацій хромосомного типу виявило схожі риси та відмінності в характері накопичення цих цитогенетичних пошкоджень в групах хворих в залежності від джерела опромінення. Результати дослідження свідчать про відсутність очікувано більшого генотоксичного впливу на лімфоцити пацієнтів при опроміненні на лінійному прискорювачі у порівнянні з апаратом РОКУС-АМ, не зважаючи на різницю у щільності опромінення. Отримані дані є вкрай важливими для коректної оцінки ефектів локального фракціонованого опромінення у непухлинних клітинах пацієнтів.

**Ключові слова:** аберації хромосомного типу, лімфоцити, онкогінекологічні хворі, дистанційна променева терапія.

### 1. Вступ

Одним з основних та ефективних методів боротьби з онкологічними захворюваннями є променева терапія [1]. Затребуваність променевого лікування зумовлює його постійний та динамічний розвиток, пошук модифікації режимів опромінення, вдосконалюється вже існуюче та з'являється нове обладнання та, найголовніше, застосовуються якісно нові джерела опромінення. Всі ці заходи сприяють мінімізації генотоксичного впливу радіації на непухлинні клітини організму, які потрапляють в зону дії опромінення [2, 3]. Проте ще неможливо повністю запобігти ускладненням, які часто супроводжують терапевтичне опромінення та впливають на загальну результативність променевої терапії [4]. Таким чином, разом із поглибленням знань про дію вже існуючих джерел опромінення, сьогодні постає потреба у дослідженні наслідків променевого лікування за допомогою нових джерел іонізуючого випромінювання.

### 2. Літературний огляд

Одним із сучасних методів лікування онкопатології є променева терапія за допомогою лінійного прискорювача, яка набула, зокрема в нашій країні останнє десятиріччя, широкого застосування. Проте традиційна гамма-терапія  $^{60}\text{Co}$ , що була найпоширенішим видом променевого лікування онкологічних пацієнтів, і дотепер теж достатньо активно використовується.

Що стосується робіт з порівняння генотоксичного ефекту променевої терапії від різних джерел опромінення, то їх доволі небагато. В дослідженнях цитогенетичних ефектів променевої терапії науковці концентрували свою увагу на виявленні дозової залежності рівня хромосомних порушень під час променевого лікування. Так, наприклад, автори [5] при дослідженні початкового етапу променевого лікування хворих на рак шийки матки отримали високий ступінь кореляції нестабільних аберацій хромосомного типу з дозою, поглиненою при променевій гамма-

терапії. Інша група дослідників [6] під час і після терапевтичного гамма-опромінення онкогінекологічних хворих вивчала розподіл доз на організм, зокрема на лімфоцити периферичної крові пацієнтів. Разом з тим, зустрічаються роботи, в яких у групі дослідження об'єднували хворих з різними локалізаціями пухлин або з різними режимами опромінення, що може бути завадою для коректної оцінки впливу терапевтичного опромінення. Також, досить часто аналіз цитогенетичних ефектів опромінення обмежується вивченням показників на якомусь одному етапі променевої терапії. Проте, слід зазначити, що існують і дослідження, які мали за мету відстеження динаміки цитогенетичних пошкоджень для пацієнтів з певною онкопатологією впродовж всього курсу променевого лікування за дії однакового режиму опромінення. У рамках дослідження [7] було показано дозозалежне збільшення частоти аберацій хромосом у онкогінекологічних хворих від початку до кінця променевої терапії, водночас лікування викликало депресію Т-лімфоцитів та зниження їх проліферативної відповіді. Як і у роботі [7], автори [8] також відмічали ріст виходу дицентриків впродовж променевої терапії на лінійному прискорювачі, що була застосована до онкологічних пацієнтів, в тому числі і до хворих на рак ендометрію. Таким чином, сьогодні присутній брак досліджень з виявлення особливостей реалізації цитогенетичних пошкоджень із використанням різних джерел опромінення.

### 3. Мета та задачі дослідження

Мета представленої роботи полягає у визначенні рівня аберацій хромосомного типу у онкогінекологічних хворих впродовж променевої терапії в залежності від джерела опромінення.

Для досягнення означеної мети під час проведення дослідження заплановано до виконання наступні задачі:

1. Визначити особливості виходу та спектру цитогенетичних пошкоджень хромосомного типу з урахуванням спонтанного рівня мутагенезу у онкогінекологічних хворих на етапах променевого лікування.

2. Оцінити вплив різних джерел опромінення на розподіл аберацій хромосомного типу по аберантним клітинам.

3. Порівняти дані аналізу аберацій хромосомного типу та їх окремих видів у онкогінекологічних хворих в ході дистанційної гамма-терапії  $^{60}\text{Co}$  на апараті РОКУС-АМ та мегавольтної терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600С.

### 4. Матеріали та методи

Дослідження цитогенетичного статусу на протязі променевої терапії (ПТ) було проведено для 36 онкогінекологічних хворих віком 43–77 років (середній вік 60,2 років). Під час променевого лікування застосовували класичне фракціонування на ділянку таза фракціями по РОД (разова осередкова доза) 2 Гр, СОД (сумарна осередкова доза) складала 44 Гр.

Група хворих, що отримували дистанційну гамма-терапію  $^{60}\text{Co}$  (ДГТ) на апараті РОКУС-АМ (середня енергія 1,25 МеВ), складалась з 18 пацієнток віком 37–66 років, в середньому 59,8 років. Рак тіла

матки було діагностовано у 17 хворих, рак шийки матки – у 1 хворої.

Так само 18 хворих, склали групу пацієнток, до яких застосовували мегавольтну терапію (МПТ) на лінійному прискорювачі Clinac 600С з енергією фотонного випромінювання 6 МеВ. Вік хворих варіював від 43 до 77 років, середнє значення дорівнювало 60,6 років. Як і у групі ДГТ, рак шийки матки було верифіковано у 1 пацієнтки, у інших 17 хворих діагностовано рак тіла матки.

Для здійснення цитогенетичного аналізу у пацієнток з обох груп, сформованих в залежності від застосованого режиму опромінення, проводили забір крові у декілька етапів впродовж променевого лікування: до проведення першого сеансу променевої терапії, в середині курсу опромінення (СОД 20–22 Гр) та наприкінці (СОД 40–44 Гр), по отриманні хворими повної терапевтичної дози. Межі точок обстеження визначали відносно кількості сеансів дистанційного опромінення на апараті РОКУС-АМ або мегавольтного опромінення на лінійному прискорювачі.

Лімфоцити периферичної крові культивували за стандартною методикою [9]. Цільну гепаринізовану кров у об'ємі 0,5 мл додавали до культуральної суміші, у складі якої було 4 мл середовища Ігла та RPMI 1640 у співвідношенні 1:1, бромдезоксіурин у масовій концентрації 0,5 мкг/мл, 1 мл сироватки великої рогатої худоби та фітогемагглютинін у концентрації, що рекомендована фірмою-виробником. Культивування клітин тривало 50–54 год в термостаті при температурі 37,5 °С. За 4 год до завершення культивування вносили розчин колхіцину або колцеміду у кінцевій концентрації 0,1 мкг/мл. Після гіпотонічної обробки за допомогою розчину KCl здійснювали фіксацію клітин сумішшю метанолу і крижаної оцтової кислоти (3:1). Суспензію клітин, нанесених на предметне скло, висушували за кімнатної температури та фарбували технікою Гімза- або флуоресцентного-плюс-Гімза (FPG) забарвлення [9].

Для аналізу кодованих препаратів використовували світлові мікроскопи Axioskop, Micros MC300X та Olympus BX43 з масляною імерсією, а також систему пошуку зображень. Розпізнання цитогенетичних порушень та контроль клітинного циклу проводили з використанням загальноприйнятих критеріїв [9].

Під час аналізу враховували весь спектр аберацій хромосом, які розпізнавалися в аберантних клітинах. У результатах дослідження даної статті буде наведено показники для аберацій хромосомного типу (А Хс), серед яких реєстрували дицентричні хромосоми (Диц), центричні кільця (ЦК), вільні ацентричні хромосомні фрагменти (Ац Фр) та стабільні аберації хромосом (Стаб Аб).

Рівень цитогенетичних пошкоджень на 100 клітин аналізували у клітинах першого мітозу та у поєднаних групах клітин незалежно від номеру мітозу (так званий Гімза-еквівалент). Спираючись на попередні дослідження, у яких показано однакову інформативність FPG- та Гімза-методи забарвлення для груп онкологічних хворих [10, 11], для підвищення

виходу проаналізованих метафаз в роботі представлено результати Гімза-еквівалент.

При статистичній обробці визначали середні рівні ( $Y$ ) аберантних клітин, кожного виду абераций хромосом чи їх комбінацій у розрахунку на 100 проаналізованих нормоплоїдних клітин. Стандартні похибки середніх рівнів цитогенетичних пошкоджень (SE) обчислювали виходячи з дисперсії поклітинних розподілів абераций ( $\sigma^2$ ) в об'єднаних вибірках метафаз. Відповідність розподілу структурних абераций хромосом до клітинах статистичи Пуассона і рандомізованість розподілу частот цитогенетичних пошкоджень у групі з декількох експериментів оцінювали за відношенням дисперсії до середнього ( $\sigma^2/Y$ ) та за  $u$ -тестом Папворта ( $u$ ) [12]. Вірогідність різниці між середніми значеннями цитогенетичних показників

визначали за  $t$ -критерієм Стьюдента для незв'язаних явищ [13].

### 5. Результати досліджень та їх обговорення

До променевої терапії рівень хромосомних пошкоджень співставляли з групою лабораторного контролю (30 донорів без онкозахворювань, 8000 проаналізованих клітин).

Рівень структурних перебудов хромосомного типу в узагальнених вибірках клітин наведено у табл. 1. Встановлено відсутність вірогідних відмінностей у частоті абераций хромосомного типу до початку променевої терапії між групами ДГТ та МПТ, що дозволило об'єднати індивідуальні дані від всіх обстежених пацієнтів.

Таблиця 1

Аберации хромосомного типу у онкогінекологічних хворих до променевого лікування

Група	n	Проаналізовано нормоплоїдних клітин	Y±SE на 100 клітин		
			A Xc	Диц+ЦК	Ац Фр
ДГТ	18	3992	2,00±0,22	0,43±0,10	1,48±0,19
МПТ	18	3133	2,49±0,28	0,29±0,10	2,07±0,26
ДГТ + МПТ	36	7125	2,22±0,18	0,36±0,07	1,74±0,16
Контроль	30	8000	0,88±0,15	0,08±0,02	0,80±0,15

Примітка: n – кількість обстежених

Встановлено, що рівень Диц+ЦК перевищував спонтанні значення в загальній групі пацієнтів ( $t=3,78$ ;  $p<0,001$ ). Аналогічну картину спостерігали і для рівня вільних ацентричних фрагментів: середній рівень Ац Фр у пацієнтів більше ніж вдвічі перевищував контрольні значення ( $t=5,18$ ;  $p<0,001$ ). У вибірці клітин від пацієнтів до променевої терапії зустрічали також стабільні хромосомні перебудови, так звані атипіві моноцентрики, але на даному етапі досліджень їх окремо не аналізували, хоч і включали до сумарної частоти абераций. Таким чином, в групі онкогінекологічних пацієнтів до початку променевої терапії середній рівень як окремих видів абераций хромосомного типу, так і їх сумарне значення, перевищували спонтанний рівень.

Результати аналізу, проведеного ще до початку променевого лікування, демонструють необхідність кожного разу перевіряти вибірку пацієнтів, що залучені до дослідження. Щодо наявності або відсутності підвищеного рівня абераций хромосом ще до початку променевої терапії, то і донині у літературі існують протиріччя [14, 15]. Можливо це безпосередньо пов'язано з різними підходами до аналізу цитогенетичних показників та інтерпретації отриманих даних, або проблема розбіжностей полягає в загальній побудові дизайну досліджень. Тим не менш, питання з цього приводу залишається відкритим. Дане дослідження включає етап обстеження пацієнтів до початку променевого лікування, що на думку авторів, є вкрай важливим та методологічно виправданим для проведення комплексного вивчення динаміки цитогенетичних пошкоджень впродовж курсу променевої терапії.

Загальні структурні пошкодження хромосом та абераций хромосомного типу у онкогінекологічних

хворих було проаналізовано на різних етапах гамма-терапії на апараті РОКУС-АМ та під час мегавольтової променевої терапії на лінійному прискорювачі Clinac 600С. Слід зазначити, що відповідні показники в середині та наприкінці курсу променевого лікування порівнювали не з контролем, а з рівнями цитогенетичних пошкоджень у культурах лімфоцитів крові, отриманих від пацієнтів до початку променевої терапії.

У онкогінекологічних хворих з групи дистанційної гамма-терапії до середини курсу середній рівень аберантних клітин зростав приблизно у 8 разів, а сумарний рівень абераций хромосом в 12 разів. Наприкінці курсу променевої терапії спостерігали подальше зростання рівня аберантних клітин та абераций хромосом. Так, рівень аберантних клітин у лімфоцитах пацієнток зростав майже у 10,5 разів, а рівень абераций хромосом – майже у 19 разів у порівнянні з рівнем цитогенетичних пошкоджень до початку лікування.

У онкогінекологічних хворих з групи мегавольтової променевої терапії до середини курсу променевого лікування середній рівень аберантних клітин зростав приблизно в 5 разів, а сумарний рівень абераций хромосом – більш ніж в 7 разів. Наприкінці курсу мегавольтової променевої терапії спостерігали подальше зростання рівня аберантних клітин та абераций хромосом. Так, рівень аберантних клітин у лімфоцитах пацієнток зростав у більш ніж 7 разів, а рівень абераций хромосом – у 12,5 разів у порівнянні з рівнем цитогенетичних пошкоджень до початку лікування.

Для оцінки вкладу структурних перебудов хромосомного типу в загальне збільшення рівня абераций хромосом в ході гамма-терапії, було проаналізовано рівень окремих видів абераций хромосомного типу (табл. 2).

Таблиця 2

Аберації хромосомного типу у онкогінекологічних хворих на різних етапах променевої терапії на апараті РО-КУС-АМ

Етап обстеження	Проаналізовано нормоплоїдних клітин	Y±SE на 100 клітин			
		A Xc <sub>unst</sub>	Диц	Ац Фр	Стаб Аб
До ПТ	3992	1,95±0,22	0,40±0,10	1,48±0,19	0,05±0,04
Середина ПТ	1737	41,05±1,54	23,32±1,16	13,87±0,89	1,09±0,25
Наприкінці ПТ	1325	65,21±2,22	39,62±1,73	20,68±1,25	2,11±0,40

Примітка: A Xc<sub>unst</sub> – нестабільні аберації хромосомного типу

Середня частота нестабільних аберацій хромосомного типу збільшувалась від початку до закінчення курсу променевої терапії, вірогідність зберігалась також при співставленні даного показника в середині та наприкінці курсу ( $t=47,41$  та  $t=9,23$ ;  $p<0,001$ ). Розподіли індивідуальних частот суми нестабільних аберацій по клітинах були наддисперсними відносно статистики Пуассона (для середини ПТ:  $\sigma^2/Y=1,66$ ,  $u=19,35$ ; для кінця ПТ:  $\sigma^2/Y=2,16$ ,  $u=29,95$ ).

Зростання A Xc<sub>unst</sub> від початку до середини курсу променевої терапії відбувалось за рахунок збільшення рівня як обмінних, так і фрагментних аберацій. Так, середній рівень Диц вірогідно зростав у 58 разів до середини та майже у 99 разів – по закінченню курсу променевої терапії у порівнянні з показником до початку лікування ( $t=29,41$  та  $t=38,79$ ;  $p<0,001$ , відповідно). При цьому темп зростання середньої частоти Диц був досить монотонним, що призвело до вірогідного збільшення рівня Диц в кінці променевої терапії у порівнянні з точкою спостереження у середині курсу ( $t=8,11$ ;  $p<0,001$ ).

Розподіли індивідуальних частот Диц по клітинах були наддисперсними відносно статистики Пуассона як в середині, так і наприкінці курсу променевої терапії ( $\sigma^2/Y=1,43$ ,  $u=12,81$  для середини ПТ та  $\sigma^2/Y=1,76$ ,  $u=19,66$  для кінця ПТ, відповідно).

Середня частота вільних ацентричних фрагментів теж зростала до середини майже у 9,5 разів та по закінченню променевої терапії – у 14 разів у порів-

нянні з рівнем до початку лікування ( $t=18,85$  та  $t=24,20$ ;  $p<0,001$ , відповідно). Як і у випадку дицентриків, спостерігали вірогідного збільшення рівня Ац Фр в кінці променевої терапії у порівнянні з середньою частотою ( $t=4,55$ ;  $p<0,01$ ). Темпи зростання рівня Ац Фр були нижчими, ніж для рівня Диц, так відношення середнього рівня Диц до Ац Фр складало до початку променевої терапії 1:3,70; в середині – 1:0,59; в кінці курсу – 1:0,52.

Спектр клітин з A Xc<sub>unst</sub> розширювався в процесі променевої терапії: в середині курсу спостерігалися метафази з 1–7 хромосомними пошкодженнями, а наприкінці лікування – з 1–11 аберациями.

Стабільні аберації хромосом, які було можливим виявити за застосуванням забарвленням, суттєво не впливали на загальне збільшення рівня A Xc, але слід відзначити, що їх рівень вірогідно зростав від початку лікування впродовж всього курсу променевої терапії ( $t=6,00$  і  $t=8,66$ ;  $p<0,001$ , в середині та наприкінці курсу, відповідно), при цьому, як і для інших цитогенетичних пошкоджень хромосомного типу, різниця показника між серединою та кінцем променевої терапії була вірогідною ( $t=2,26$ ;  $p<0,05$ ).

Для оцінки того, який вклад різні структурні перебудови хромосом типу вносять в загальне збільшення рівня A Xc в ході мегавольтного променевого лікування, було проаналізовано рівень окремих видів аберацій хромосомного типу (табл. 3).

Таблиця 3

Аберації хромосомного типу у онкогінекологічних хворих на різних етапах мегавольтної променевої терапії на апараті Clinac 600С

Етап обстеження	Проаналізовано нормоплоїдних клітин	Y±SE на 100 клітин			
		A Xc <sub>unst</sub>	Диц	Ац Фр	Стаб Аб
До МПТ	3133	2,39±0,28	0,29±0,10	2,07±0,26	0,10±0,06
Середина МПТ	2441	33,51±1,17	17,86±0,86	13,60±0,75	0,74±0,17
Наприкінці МПТ	1683	57,58±1,85	34,88±1,44	17,47±1,02	1,84±0,33

Примітка: A Xc<sub>unst</sub> – нестабільні аберації хромосомного типу

Середня частота нестабільних аберацій хромосомного типу збільшувалась від початку до закінчення курсу мегавольтної променевої терапії, вірогідність зберігалась також при співставленні даного показника в середині та наприкінці курсу ( $t=39,22$  та  $t=11,54$ ;  $p<0,001$ ). Розподіли індивідуальних частот суми нестабільних аберацій по клітинах були наддисперсними відносно статистики Пуассона (для середини МПТ:  $\sigma^2/Y=1,81$ ,  $u=28,39$ ; для кінця МПТ:  $\sigma^2/Y=2,22$ ,  $u=35,49$ ).

Зростання A Xc<sub>unst</sub> від початку до середини курсу мегавольтної променевої терапії відбувалось за

рахунок збільшення рівня як обмінних, так і фрагментних аберацій. Так, середній рівень Диц вірогідно зростав майже у 61,5 разів до середини та більш ніж у 120 разів – по закінченню курсу мегавольтної променевої терапії у порівнянні з показником до початку лікування ( $t=23,04$  та  $t=32,54$ ;  $p<0,001$ , відповідно). При цьому темп зростання середньої частоти Диц був досить монотонним, що призвело, як і у групі ДГТ, до вірогідного збільшення рівня Диц в кінці мегавольтної променевої терапії у порівнянні з точкою спостереження у середині курсу ( $t=10,78$ ;  $p<0,001$ ).

Розподіли індивідуальних частот Диц по клітинах були наддисперсними відносно статистики Пуассона як в середині, так і наприкінці курсу мегавольтної променевої терапії ( $\sigma^2/Y=1,51$ ,  $u=17,84$  для середини МПТ та  $\sigma^2/Y=1,97$ ,  $u=28,28$  для кінця МПТ). До початку лікування у групі МПТ розподіл Диц по клітинах відповідав статистиці Пуассона. Наддисперсний характер розподілу аберацій вказує на локальний характер радіаційного впливу. Це свідчить про високу інформативність використання рівня Диц для детекції локального характеру опромінення.

Середня частота вільних ацентричних фрагментів теж зростала до середини у 6,5 разів та по закінченню мегавольтної променевої терапії – майже у 8,5 разів у порівнянні з рівнем до початку лікування ( $t=16,00$  та  $t=18,66$ ;  $p<0,001$ , відповідно). Як і у випадку дицентриків, спостерігали вірогідного збільшення рівня Ац Фр в кінці мегавольтної променевої терапії у порівнянні з серединою курсу ( $t=3,13$ ;  $p<0,01$ ). Темпи зростання рівня Ац Фр були нижчими, ніж для рівня Диц, так відношення середнього рівня Диц до Ац Фр складало до початку мегавольтної променевої терапії 1:7,14; в середині – 1:0,76; в кінці курсу – 1:0,50.

Спектр клітин з  $A X_{c_{unst}}$  дещо розширювався в процесі мегавольтної променевої терапії: в середині курсу спостерігалися метафази з 1–7 хромосомними пошкодженнями, а наприкінці лікування – з 1–9 абераціями. Разом з тим, як і у групі ДГТ, стабільні аберації хромосом не давали вагомого внеску у загальне збільшення рівня  $A X_c$ , хоча їх рівень вірогідно зростає на протязі всього курсу променевого лікування у порівнянні з даним показником до МПТ ( $t=3,87$  і  $t=6,88$ ;  $p<0,001$  для середини та кінця МПТ, відповідно) і, як у пацієнтів з групи ДГТ, різниця показника між серединою та кінцем мегавольтної променевої терапії була також вірогідною ( $t=3,20$ ;  $p<0,01$ ).

Таким чином, наддисперсний характер розподілу аберацій хромосомного типу по клітинах спостерігали в обох групах пацієнтів як в середині, так і наприкінці курсу променевого лікування. Із початком променевої терапії відбувається зростання частоти хромосомних пошкоджень, в тому числі і за рахунок утворення клітин з більш ніж однією аберацією, що призводить до значної наддисперсності відносно статистики Пуассона. Це відповідає даним, отриманим іншими авторами під час дослідження цитогенетичних ефектів у онкологічних пацієнтів при променевої терапії [16, 17]. Ці та інші дослідження підтверджують, що наддисперсний розподіл аберації по клітинах виникає саме за дії нерівномірного опромінення і, відповідно, нерівномірного розподілу дози у організмі, та є свідомством локальності радіаційного впливу.

Аналіз характеру змін середнього рівня цитогенетичних пошкоджень хромосомного типу в групах пацієнтів за дії різних джерел опромінення виявив як подібні, так і несхожі риси у змінах рівнів зазначених показників при проведенні курсу променевої терапії.

Зміни радіаційно-індукованих цитогенетичних показників –  $A X_{c_{unst}}$  та Диц – мали досить схожий характер впродовж курсу променевої терапії в групах ДГТ та МПТ. Підвищення рівня цих показників було

доволі монотонним до кінця терапії, при чому спостерігали різницю середнього рівня  $A X_{c_{unst}}$  між контрольними значеннями та серединою і кінцем променевої терапії ( $p<0,001$ ). Такий же характер змін виявили і для Диц, тобто підвищення рівня на обох термінах спостереження в ході променевої терапії у порівнянні з показниками до лікування. Як зазначалося раніше, до початку терапевтичного опромінення частоти  $A X_{c_{unst}}$  та окремих їх видів не мали вірогідної різниці між обома групами пацієнтів. Тим не менш, на фоні схожої тенденції у динаміці рівнів нестабільних аберацій хромосомного типу, темпи накопичення вищезазначених показників в ході променевого лікування в групі ДГТ були вище у порівнянні з групою МПТ, що і спричинило вірогідну різницю як в середині ( $t=3,97$  та  $t=3,87$ ;  $p<0,001$ , для  $A X_{c_{unst}}$  та Диц, відповідно), так і наприкінці курсу променевої терапії ( $t=2,66$ ;  $p<0,01$  та  $t=2,12$ ;  $p<0,05$ , для  $A X_{c_{unst}}$  та Диц, відповідно). Відносний приріст рівня  $A X_{c_{unst}}$  та Диц в ході променевого лікування в групі МПТ був меншим, ніж в групі ДГТ.

Проведене дослідження виявило загальну схожість процесів, що відбуваються під час променевого лікування за дії досліджених типів опромінення. Проте, не зважаючи на однакову направленість цих процесів, динаміка формування цитогенетичних пошкоджень в лімфоцитах в ході променевої терапії дещо відрізнялась на певних етапах лікування. При цьому слід зазначити, що мегавольтне опромінення на лінійному прискорювачі, яке при розглянутих режимах має вищу потужність та, відповідно, є більш жорстким випромінюванням, неочікувано призводило до дещо меншого рівня радіаційно-індукованих порушень, ніж гамма-опромінення. На нашу думку, одним з основних факторів, що вплинуло на динаміку цитогенетичних пошкоджень впродовж променевої терапії, є проведення процедури 3D-планування при опроміненні на сучасних апаратах (в тому числі, лінійному прискорювачі), що значно підвищує точність опромінення саме тканин пухлин і, як слідство, зменшує залученість у зону дії іонізуючого випромінювання непухлинних клітин, в тому числі і лімфоцитів. Таким чином, для отримання дійсного уявлення про ефекти променевого лікування є надзвичайно важливим вивчення цитогенетичної картини продовж променевої терапії в залежності від режимів терапевтичного опромінення.

## 6. Висновки

1. До початку променевої терапії в групах пацієнтів ДГТ та МПТ середній рівень окремих видів структурних перебудов хромосомного типу та їх сумарні значення перевищували спонтанний рівень. За дії терапевтичного опромінення на апараті РОКУС-АМ та на лінійному прискорювачі в обох досліджених групах спостерігали зростання частоти аберацій хромосомного типу у лімфоцитах периферичної крові здебільшого за рахунок хромосомних обмінів – дицентриків і кілець із супутніми фрагментами. Темпи зростання рівня вільних ацентричних фрагментів були нижчими, ніж для рівня дицентриків, та дещо відрізнялись між групами пацієнтів. Загалом (для обох режимів опромінення) від початку лікування до

середини курсу частота дицентриків зростає в 60 разів, по завершенні променевої терапії – у 100 разів. Рівень ацентричних фрагментів у порівнянні з контрольними значеннями збільшився в середині променевої терапії у 8 разів, наприкінці курсу – в 11 разів.

2. Розподіли частот нестабільних хромосомних обмінів були наддисперсними відносно статистики Пуассона як в середині, так і наприкінці курсу променевого лікування для обох досліджених груп. Спектр клітин з нестабільними абераціями хромосомного типу розширювався в процесі променевого лікування в обох обстежених групах: у середині курсу спостерігали однакову кількість

аберацій на аберантну клітину, а саме від 1 до 7 пошкоджень; наприкінці курсу – для групи ДГТ з 1 до 11 та для групи МПТ з 1 до 9 нестабільних аберацій на аберантну клітину.

3. На тлі схожих цитогенетичних ефектів променевої терапії у онкогінекологічних хворих були виявлені відмінності у характері змін цитогенетичних показників в залежності від джерела опромінення. Аналіз з порівняння даних від обох обстежених груп показав менш генотоксичний вплив на лімфоцити онкологічних пацієнтів при опроміненні на лінійному прискорювачі Clinac 600C у порівнянні з опроміненням на апараті РОКУС-АМ.

### Література

1. Гудков І. М. Радіобіологія: підручник. К.: НУБіП України, 2016. 485 с.
2. Ивчук В. П., Винцевич Л. В. Особенности лучевого лечения на линейном ускорителе больных раком молочной железы I-II стадий после органосохраняющих операций // Радіологічний вісник. 2011. № 4. С. 25–27.
3. Современные возможности лучевой терапии в онкологии / Матякин Г. Г. и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2011. № 1. С. 47–51.
4. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck cancer: Review of the literature / González Ferreira J. A. et. al. // Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. 2015. Vol. 20, Issue 5. P. 328–339. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2015.05.010>
5. Unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from patients with cervical uterine cancer following radiotherapy / Magnata S. P. et. al. // Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-grand). 2002. Vol. 48, Issue 7. P. 809–811.
6. Mean Dose to Lymphocytes During Radiotherapy Treatments / Brandan M. E. et. al. // Health Physics. 1994. Vol. 67, Issue 4. P. 326–329. doi: <https://doi.org/10.1097/00004032-199410000-00002>
7. Immunosuppressive and cytogenetic effects of pelvic irradiation on the peripheral lymphocytes of patients with cervical cancer. One year follow-up / Vuckovic-Dekic L. et. al. // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 1994. Vol. 42, Issue 1. P. 63–66.
8. Chromosomal Aberration in Peripheral Lymphocytes and Doses to the Active Bone Marrow in Radiotherapy of Prostate Cancer / Gershkevitch E. et. al. // Strahlentherapie und Onkologie. 2002. Vol. 178, Issue 1. P. 36–42. doi: <https://doi.org/10.1007/s00066-002-0886-y>
9. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2011. 247 p.
10. Сипко Т. С., Пшенічна Н. Д., Мазник Н. О. Мітотична активність культур лімфоцитів крові онкологічних хворих на різних етапах променевої терапії на лінійному прискорювачі // Матеріали VI з'їзду радіобіологічного товариства України. К., 2015. С. 118–119.
11. Сипко Т. С., Пшенічна Н. Д., Мазник Н. О. Мітотична активність в культурах лімфоцитів крові онкологічних хворих під час гамма-терапії  $^{60}\text{Co}$  на апараті Рокус-АМ // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів. Х., 2015. С. 81–82.
12. A note on Poisson goodness-of-fit tests for ionizing radiation induced chromosomal aberration samples / Higuera M. et. al. // International Journal of Radiation Biology. 2018. Vol. 94, Issue 7. P. 656–663. doi: <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1478012>
13. Атраментова Л. А., Утевская О. М. Статистические методы в биологии: учебник. Горловка: «Видавництво Ліхтар», 2008. 248 с.
14. Семенов А. В., Воробцова И. Е. Частота хромосомных абераций в лимфоцитах периферической крови больных с солидными опухолями // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62, № 3. С. 485–489.
15. Динамика хромосомных абераций и микроядер в лимфоцитах больных злокачественными новообразованиями при нейтронной терапии / Мельников А. А. и др. // Сибирский онкологический журнал. 2012. Т. 52, № 4. С. 52–56.
16. Cytogenetic assessment of heterogeneous radiation doses in cancer patients treated with fractionated radiotherapy / Roch-Lefevre S. et. al. // British Journal of Radiology. 2010. Vol. 83, Issue 993. P. 759–766. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr/21022597>
17. Cytogenetic damage induced by radiotherapy. Evaluation of protection by amifostine and analysis of chromosome aberrations persistence / Xunclà M. et. al. // International Journal of Radiation Biology. 2008. Vol. 84, Issue 3. P. 243–251. doi: <https://doi.org/10.1080/09553000801902141>

*Дата надходження рукопису 28.08.2018*

**Сипко Тетяна Сергіївна**, науковий співробітник, Лабораторія радіаційної цитогенетики, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024  
E-mail: [tatyana.sypko@yandex.ru](mailto:tatyana.sypko@yandex.ru)

**Мазник Наталія Олександрівна**, доктор біологічних наук, завідувач лабораторії, Лабораторія радіаційної цитогенетики, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024  
E-mail: maznik.cytogen@mail.ru

**Пшенічна Наталія Дмитрівна**, молодший науковий співробітник, Лабораторія радіаційної цитогенетики, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024

**Старенький Віктор Петрович**, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділенням, Відділення променевої терапії, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024

**Сухіна Олена Миколаївна**, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник, Відділення променевої терапії, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024

**Кругова Ірина Миколаївна**, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, Відділення онкогінекології, ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, 82, м. Харків, Україна, 61024