

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

# Цитогенетичні пошкодження у хворих на раки жіночих статевих органів під час променевої терапії.

## I. Варіабельність цитогенетичної реакції на опромінення

В.А. Вінніков, Н.А. Мазник,  
Т.С. Сипко, Н.Д. Пшенічна

ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
НАМН України, Харків

The cytogenetic damage in gynaecological cancer patients during radiotherapy.  
I. The variability of cytogenetic response to irradiation

**Цель работы:** Установить пределы изменений цитогенетических показателей в лимфоцитах крови больных раками женских половых органов (РЖПО) в условиях лучевой терапии (ЛТ) и оценить индивидуальную вариабельность скорости накопления аберраций хромосом в зависимости от схемы лечения.

**Материалы и методы:** Обследовано 53 больных раком тела матки (РТМ), 5 — раком шейки матки (РШМ) и 12 больных раком яичников (РЯ), которые получали стандартные курсы дистанционной гамма-терапии (ДГТ, 38 больных), внутриполостной гамма-терапии (ВПГТ, 10 человек) или их сочетание (СЛТ, 22 больные). Классический цитогенетический анализ метафаз 50-ч культуры лимфоцитов крови с выявлением аберраций хромосом и геномных нарушений проводили до начала курса облучения и на разных этапах ЛТ (всего 186 индивидуальных исследований). Для каждой больной рассчитывали индивидуальную скорость накопления частоты нестабильных аберраций хромосомного типа ( $АХс_{unst}$ ) в терминах регрессии «количество сеансов ЛТ – эффект»; оценивали коэффициент вариации этого показателя в группах и изменения групповой кинетики цитогенетического эффекта на протяжении курса ЛТ.

**Результаты:** При любой схеме лучевого лечения частота цитогенетических повреждений в лимфоцитах больных РЖПО возрастала в процессе ЛТ, причем почти исключительно за счет  $АХс_{unst}$ . Диапазоны индивидуальных уровней  $АХс_{unst}$  при ДГТ и СЛТ в значительной мере перекрывались и существенно превышали значения при ВПГТ. Скорость возрастания частоты  $АХс_{unst}$  в пределах одной схемы лечения на сходном этапе ЛТ у разных лиц могла различаться от 2 до 23 раз. Среди 32 пациенток, обследованных в середине и конце ЛТ, наблюдали 13 случаев линейного возрастания уровня  $АХс_{unst}$ , 4 случая ускорения кинетики во второй половине курса ЛТ и 15 случаев плато или снижения уровня аберраций между серединой и концом ЛТ. Коэффициент вариабельности скорости накопления  $АХс_{unst}$  составлял от 50 до 80 % на разных этапах ЛТ, в целом по выборке — около 70 %, и возрастал в динамике лечения во всех группах, независимо от схемы ЛТ.

**Выводы:** Впервые на репрезентативной выборке больных РЖПО определены граничные уровни изменений цитогенетических показателей и установлены особенности индивидуального варьирования кинетики накопления хромосомных повреждений в зависимости от схемы терапевтического облучения. Эти количественные данные составляют основу для определения прогностического потенциала цитогенетических повреждений как клинически-значимых маркеров в условиях ЛТ.

**Ключевые слова:** аберрации хромосом, лучевая терапия, рак тела матки, рак яичников.

**Objectives:** To evaluate the limits of cytogenetic changes in blood lymphocytes of gynecological cancer patients undergoing radiotherapy and to assess the individual variability of the kinetics of chromosome aberration yields depending on treatment schemes.

**Materials and methods:** Cytogenetic study was carried out in 53 female patients with uterine cancer (UCA), 5 cervical cancer patients (CCA) and 12 ovarian cancer patients (OCA), who underwent standard courses of telebrachytherapy (TGT, 38 persons), intracavitary brachytherapy (ICBT, 10 persons) or a combination of both (CRT, 22 persons). Conventional cytogenetic analysis aimed at recording chromosomal aberrations and genomic abnormalities, was performed in 50-h lymphocyte cultures, set up from samples collected before irradiation and throughout the radiotherapy (RT) course; in total 186 individual examinations was done. For each patient the individual rate of accumulation of unstable chromosome type aberration yield ( $ACs_{unst}$ ) was calculated in terms of a regression “the number of RT fractions – effect”; the variation coefficient for this parameter was estimated inside the groups. The changes in the average kinetics of cytogenetic effects throughout the RT course were analyzed.

**Results:** Any studied RT scheme produced a significant elevation of cytogenetic damage yield in patients' lymphocytes that occurred nearly exclusively due to accumulation of  $ACs_{unst}$ . The ranges of individual aberration yields were essentially overlapped in TGT and CRT groups, and in both groups markedly exceeded the respective parameters in ICBT group. The individual rates of the  $ACs_{unst}$  accumulation varied from 2 to 23 times between persons of the same RT group studied at similar treatment stage. Among 32 patients, who were followed up individually in the middle and the end of the RT course, there were 13 cases of the linear increase of the  $ACs_{unst}$  yield, 4 cases of acceleration of the kinetics from the middle to the end of the RT course and 15 cases of plateauing or decrease of aberration yield in the second part of RT. The variation coefficient for the accumulation rate of the  $ACs_{unst}$  ranged from 50 to 80 % at different stages of RT; the average value for the studied cohort was about 70 %. This parameter increased throughout the RT course in all groups independently on the RT scheme.

**Conclusions:** For the first time *in vivo* aberration yields were compared in the representational groups of gynecological cancer patients undergoing telebrachytherapy, intracavitary brachytherapy or their combination; the limits of cytogenetic changes were evaluated and the magnitude of the individual variability of kinetics of cytogenetic damage yield was assessed depending on the scheme of therapeutic irradiation. These data are basic for the appraisal of the prognostic value of cytogenetic damage as clinically-meaningful markers during RT.

**Key words:** chromosome aberrations, radiotherapy, uterine cancer, ovarian cancer.

**Мета роботи:** Визначити граничні зміни цитогенетичних показників у лімфоцитах крові хворих на раки жіночих статевих органів (РЖСО) в умовах променевої терапії (ПТ) та оцінити індивідуальну варіабельність швидкості накопичення аберацій хромосом в залежності від схеми лікування.

**Матеріали та методи:** Обстежено 53 жінки — хворі на рак тіла матки (РТМ), 5 хворих на рак шийки матки (РШМ) і 12 — на рак яєчників (РЯ), які отримували стандартні курси дистанційної гамма-терапії (ДГТ, 38 осіб), внутріпорожнинної гамма-терапії (ВПГТ, 10 осіб) та їх поєднання (ППТ, 22 хворі). Класичний цитогенетичний аналіз метафаз 50-год культури лімфоцитів крові з виявленням аберацій хромосом і геномних порушень проводили до початку курсу опромінення і на різних етапах ПТ (всього 186 індивідуальних досліджень). Для кожної хворої обчислювали індивідуальну швидкість накопичення частоти нестабільних аберацій хромосомного типу ( $AXc_{unst}$ ) в термінах регресії «кількість сеансів ПТ – ефект», оцінювали коефіцієнт варіації цього показника в групах і зміни групової кінетики цитогенетичного ефекту протягом курсу ПТ.

**Результати:** За будь-якої схеми променевого лікування частота цитогенетичних пошкоджень у лімфоцитах хворих на РЖСО зростала в процесі ПТ, причому майже виключно за рахунок  $AXc_{unst}$ . Діапазони індивідуальних рівнів  $AXc_{unst}$  при ДГТ і ППТ значною мірою перекривалися і мали істотно вищі значення, аніж при ВПГТ. Швидкість зростання частоти  $AXc_{unst}$  у межах однієї схеми лікування на схожому етапі ПТ у різних осіб могла відрізнятися від 2 до 23 разів. Серед 32 пацієток, обстежених у середині та в кінці ПТ, спостерігали 13 випадків лінійного зростання рівня  $AXc_{unst}$ , 4 випадки прискорення кінетики у другій половині курсу ПТ та 15 випадків плато або зниження рівня аберацій між серединою і кінцем ПТ. Коефіцієнт варіабельності швидкості накопичення  $AXc_{unst}$  становив від 50 до 80 % на різних етапах ПТ, загалом по вибірці — близько 70 %, і зростав у динаміці лікування в усіх групах, незалежно від схеми ПТ.

**Висновки:** Уперше на репрезентативній вибірці хворих на РЖСО визначено граничні рівні змін цитогенетичних показників та встановлено особливості індивідуального варіювання кінетики накопичення хромосомних пошкоджень в залежності від схеми терапевтичного опромінення. Ці дані є підґрунтям для визначення прогностичного потенціалу цитогенетичних пошкоджень як клінічно-значущих маркерів в умовах ПТ.

**Ключові слова:** аберації хромосом, променева терапія, рак тіла матки, рак яєчників.

Серед різних категорій осіб, які зазнають впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) і потребують медико-біологічного контролю за радіологічними ефектами, найчисельнішу когорту складають онкохворі, яких лікують методами променевої терапії (ПТ). Водночас саме вони є найскладнішим об'єктом для клінічної радіобіології внаслідок труднощів із об'єктивною оцінкою та предикцією наслідків опромінення. Основною причиною цього є високий ступінь індивідуальної варіабельності, притаманний регуляторним і компенсаторним реакціям, на яких ґрунтуються репаративні процеси у нормальних тканинах в умовах фракціонованого і локального впливу радіації. Другою поважною причиною є нестача в арсеналі радіобіології таких методів, які б уможливили кількісне оцінювання радіаційного ефекту з високою точністю, чутливістю і специфічністю.

Критичним об'єктом при дії ІВ на клітинному рівні виступає геном. Тому очевидним напрямком розробки біомаркерів для клінічної радіобіології є вивчення відповідних генетичних ефектів та оптимізація способів їх вимірювання і практичної інтерпретації. Одним з найбільш чітких необоротних наслідків опромінення на клітинному рівні є структурні аберації хромосом. В цитогенетичних дослідженнях у хворих на онкопатологію під час ПТ було встановлено, що локальний терапевтичний радіаційний вплив спричиняє широкий спектр пошкоджень хромосомного апарату клітин нормальних тканин, зокрема лімфоцитів крові [1–4]. Стало зрозумілим,

що різні схеми променевого лікування кожної пухлинної нозології супроводжуються утворенням власної, ексклюзивної залежності «доза – ефект» для підвищення рівня аберацій [1–15]. Для створення прикладної системи цитогенетичної експертизи у променевій терапії існує необхідність вивчати цитогенетичні показники в різних групах пацієнтів, при різних локалізаціях пухлин та різних режимах опромінення, оскільки донині існує значний дефіцит емпіричних даних навіть для найпоширеніших пухлинних захворювань.

У наших попередніх повідомленнях було висвітлено особливості цитогенетичного статусу хворих на рак грудної залози при опроміненні за ад'ювантною і радикальною програмами ПТ, а також за наявності чи відсутності хемотерапії у схемі протипухлинного лікування [14, 15]. Метою нашої роботи було визначити граничні зміни величин цитогенетичних показників у лімфоцитах крові хворих на рак жіночих статевих органів (РЖСО) в умовах ПТ та оцінити індивідуальну варіабельність швидкості накопичення аберацій хромосом в залежності від схеми лікування.

## Методика дослідження

### *Клінічна характеристика обстежених хворих на РЖСО*

Вибірка хворих була сформована ретроспективним способом, із використанням банку метафазних препаратів лабораторії радіаційної цитогенетики ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України». Банк створено шляхом рандомізованого обстеження хворих, які отримували променеве лікування у клініці

інституту в 1998–2011 рр. Роботу виконували під контролем локального Комітету з біомедичної етики клінічних та експериментальних досліджень.

До вибірки ввійшли 70 жінок, хворих на РЖСО. Вік хворих становив: від 27 до 40 р. — 7 осіб, від 41 до 50 р. — 7 осіб, від 51 до 60 р. — 20 осіб, від 61 до 70 р. — 21 особа, від 70 до 80 р. — 15 осіб. На рак тіла матки (РТМ) хворіли 53 жінки, рак шийки матки (РШМ) — 5, на рак яєчників (РЯ) — 12 пацієнток. В усіх хворих діагноз раку був верифікований морфологічно. Розподіл обстежених осіб за стадіями захворювання згідно з класифікацією TNM (Tumor – Nodes – Metastases) наведено в таблиці 1.

Екстирпацію матки з придатками (ЕМП) було проведено 31 хворій на РТМ і 2 хворим на РШМ; у 3 випадках операція передбачала резекцію 2/3 великого сальника. Серед 12 хворих на РЯ оперативне лікування (гістеректомію) було проведено у 9 осіб — до ПТ, у 3 — після ПТ.

Індукційні курси поліхемотерапії, що включали: цисплатин 80 мг/м<sup>2</sup> в перший день, циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> у другий день, отримали 12 хворих на РЯ і 1 хвора на РШМ перед проведенням ПТ. Ад'ювантну поліхемотерапію за схемами CMF, CAF або CAMF проводили 4 хворим на РТМ під час ПТ.

Таблиця 1

*Розподіл обстежених хворих за локалізаціями і стадіями РЖСО*  
*The distribution of studied patients according to localization and tumor grade of gynecological cancers*

Стадія процесу	Кількість осіб із відповідною нозологією			
	РТМ	РШМ	РЯ	Всього
T <sub>1a</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	10	0	0	10
T <sub>1b</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	24	1	0	25
T <sub>1c</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	5	0	2	7
T <sub>2</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	7	2	3	12
T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	5	0	0	5
T <sub>3b</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	0	1	0	1
T <sub>3c</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	0	0	7	7
T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>1</sub>	0	1	0	1
Саркома	2	0	0	2
Всього	53	5	12	70

Примітка. РЖСО — раки жіночих статевих органів; РТМ — рак тіла матки; РШМ — рак шийки матки; РЯ — рак яєчників.

Дистанційну гамма-терапію (ДГТ) отримували 24 хворих на РТМ, 2 хворі на РШМ і 12 пацієнток з РЯ; внутріпорожнинну гамма-терапію (ВПГТ) — 10 осіб із РТМ, поєднану променеву терапію (ППТ), що включала ДГТ і ВПГТ, було проведено 19 хворим на РТМ і 3 — із РШМ.

У хворих на РТМ і РШМ, які отримували комбіноване протипухлинне лікування, курс ДГТ починали через 10–14 днів після операції. Дистанційне опромінення зони пухлини (малий таз) проводили на апараті РОКУС-АМ із джерелом <sup>60</sup>Со в режимі класичного фракціонування 5 разів на тиждень із разовою осередковою дозою (РОД) 2,0–2,1 Гр, у статичному режимі з двох протилежних передньозадніх проекцій при розмірі ділянок 14 × 16 см або 16 × 18 см в залежності від конституції пацієнток. Сумарна осередкова доза (СОД) на малий таз (точки А і В) в кінці лікування складала 40–48 Гр.

Хворим, які отримували ППТ, дистанційне опромінення проводили за вищезазначеною стандартною методикою з досягненням СОД на точки А і В від 30 до 40 Гр залежно від даного способу в кінці лікування. Після 7–15 сеансів ДГТ розпочинали внутріпорожнинну ПТ на шланговому гамма-терапевтичному апараті АГАТ-В, яку виконували 2–3 рази на тиждень. У дні, вільні від ВПГТ,

хворі отримували дистанційне опромінення. Разова осередкова доза (РОД) внутріпорожнинного опромінення становила 5,00 і 1,25 Гр на точки А і В, відповідно, і 3,50 Гр на слизову піхви. СОД від даного способу на момент закінчення курсу при лікуванні РШМ становила від 50 до 55 Гр на т. А, від 12 до 14 Гр на т. В; при лікуванні РТМ залежала від довжини порожнини матки, становлячи при довжині до 8 см на точки А і В, відповідно, 50–55 Гр і 12–14 Гр, при довжині понад 8 см — 65 і 15 Гр, відповідно.

У пацієнток, які перенесли оперативне втручання, контактну терапію на піхвовий рубець проводили після закінчення ДГТ із РОД 3,50 Гр на слизову піхви, СОД — 28 Гр.

У хворих на РТМ, яких лікували тільки методом ВПГТ унаслідок великої маси тіла, СОД на т. А і В аналогічним чином залежала від довжини порожнини матки, що становило, відповідно 55–65 Гр і 14–16 Гр.

Серед хворих на РЯ променеве лікування було проведено у 9 осіб в післяопераційний період як ад'ювантна ПТ з метою профілактики локорегіонарного метастазування, у 3 осіб — як радикальна програма ПТ для зменшення об'єму пухлини і можливого переведення її в операбельний стан. Лікування охоплювало ДГТ на апараті РОКУС-АМ з опроміненням ділянок малого таза у двох протилежних передньозадніх проекціях у статичному режимі із РОД 2 Гр при розмірі поля 14 × 18 см або 16 × 20 см, в залежності від конституціональних особливостей пацієнток. Наприкінці ад'ювантного курсу СОД на верхній відділ черевної порожнини складала 30 Гр, на зону малого таза та нижньої частини черевної порожнини — від 40 до 45 Гр. При радикальній програмі СОД у кінці ПТ становила 60 Гр за 29–30 сеансів.

#### Цитогенетичне дослідження

Усіх хворих, включених у дане дослідження, було обстежено цитогенетичним методом до початку ПТ і щонайменше один раз під час або в кінці курсу опромінення. Всього було здійснено 186 індивідуальних цитогенетичних обстежень. Розподіл точок обстеження поміж етапами ПТ при різних схемах променевого лікування представлено в таблиці 2. Цитогенетичний аналіз виконували у лабораторії радіаційної цитогенетики ДУ «ІМР ім. С.П. Григор'єва НАМН України», яка має сертифікат державної атестації на проведення відповідних вимірювань.

Культивування лімфоцитів крові проводили за стандартною методикою [16] у власній модифікації. Цільну гепаринізовану кров (0,5 мл) вносили до скляних стерильних флаконів із культуральною сумішшю, яка складалася із 4 мл середовища Ігла (Gibco) та RPMI 1640 (Sigma) у співвідношенні 1:1, бромдезоксиридину (Sigma) у масовій концентрації 0,5 мкг/мл, 1 мл сироватки великої рогатої худоби та фітогемаглютиніну в концентрації, визначеній фірмою-виробником (Gibco, Serva). Культури витримували в термостаті при 37,5 °С протягом 50 год. За 4 год до закінчення культивування додавали розчин колхіцину у масовій концентрації 0,1 мкг/мл.

Культури піддавали гіпотонічній обробці розчином КСІ і фіксували у суміші метанолу і крижаної оцтової кислоти у співвідношенні 3:1. Суспензію клітин наносили на предметне скло, висушували та забарвлювали за технікою флуоресцентного-плюс-Гімза (FPG) забарвлення [16].

Мікроскопію проводили на кодованих препаратах із перманентним контролем якості. Аналіз метафаз проводили під світловими мікроскопами Біолам-І, Мігрос МХ300 та Ахіоскоп при збільшенні 1000<sup>x</sup> з масляною імерсією. Розпізнання цитогенетичних порушень та контролю клітинного циклу виконували відповідно до рекомендацій критеріїв [17]. При аналізі реєстрували весь спектр аберацій хромосом (А Хр), які розпізнавали в аберантних клітинах (А Кл) при груповому каріотипуванні. Реєстрували аберації хромосомного типу

(А Хс), а саме дицентричні і поліцентричні хромосоми, ковертуючи кількість поліцентриків у відповідну кількість дицентриків (Диц), центричні кільця (ЦК), вільні ацентричні хромосомні фрагменти (Ац Фр), атипові моноцентрики — транслокації та делетовані хромосоми (Тн). Хромосомні обміни реєстрували залежно від наявності/відсутності супутніх фрагментів (фр). Серед аберацій хроматидного типу (А Хт) визначали хроматидні обміни, хроматидні фрагменти та ізохроматидні делеції. До геномних порушень відносили неабераційні та абераційні поліплоїди (Ппл) та ендореplikації (Ерп).

### Статистичні методи обробки результатів

Для аналізу цитогенетичних показників вибірка обстежених хворих була розподілена на 4 групи згідно з нозологією пухлини і застосованою схемою променевого лікування: РТМ-ВПГТ, РТМ-ППТ, РТМ-ДГТ і РЯ-ДГТ. Хворих на РШМ було введено до відповідних груп РТМ-ППТ (3 особи) і РТМ-ДГТ (2 особи), зважаючи на ідентичність полів опромінення та відповідних схем променевого лікування РТМ і РШМ. Групу РТМ-ППТ було розподілено на підгрупи ППТс (11 осіб), у яких внутріпорожнинне опромінення розпочинали в середині курсу ПТ та загалом проводили від 9 до 14 сеансів ВПГТ, і ППТк (8 осіб), в яких від 4 до 6 сеансів ВПГТ було проведено в кінці променевого лікування. Результати обстеження хворих РТМ-ППТ, отримані до початку внутріпорожнинного опромінення, було віднесено до групи РТМ-ДГТ. Контролем для оцінки змін цитогенетичних показників під час ПТ були результати аналізу в тих самих хворих до початку лікування.

У кожної пацієнтки було визначено нормований вихід нестабільних індукованих аберацій хромосомного типу (АХс<sub>unst</sub>) за 1 сеанс ПТ. Цей параметр втілював умовну лінійну швидкість накопичення аберацій; його було обчислено як різницю між частотою аберацій на певному етапі ПТ та індивідуальним спонтанним рівнем, поділену на кількість сеансів ПТ (у групі ППТ — на кількість сеансів ДГТ) на момент обстеження.

При об'єднанні даних індивідуальних обстежень визначали середні зважені рівні (Y) абераційних клітин, кожного виду аберацій хромосом чи їх комбінацій у розрахунку на 100 проаналізованих нормоплоїдних клітин, а частоту поліплоїдів та ендореplikацій — на 100 всіх проаналізованих клітин. Чинником зваження було відношення кількості проаналізованих клітин від даного індивіда до середньої кількості клітин на особу в групі. Стандартні похибки середнього (SE) обчислювали з огляду на дисперсію ( $\sigma^2$ ) розподілу індивідуальних значень показника в групі. Варіювання показників у групі оцінювали за загальноживим коефіцієнтом варіації (CV). Вірогідність різниці між середніми значеннями цитогенетичних показників визначали за *t*-критерієм Стьюдента [18].

## Результати та їх обговорення

Основні цитогенетичні показники у пацієнток груп РТМ-ВПГТ, РТМ-ППТ, РТМ-ДГТ і РЯ-ДГТ представлено в таблицях 3 і 4. На всіх етапах дослідження спектр цитогенетичних пошкоджень у хворих на РЖСО складався з Диц+ЦК-фр, Ац Фр, Тн, Хт Обм, Хт Фр, неабераційних Ппл та Ерп. Зрідка траплялися Диц+ЦК із втраченим чи реплікованим супутнім фрагментом, вільні репліковані Ац Фр та абераційні Ппл. Як відомо, ці чотири види цитогенетичних порушень є наслідком

трансмисії аберацій із клітин-попередників до зрілих лімфоцитів, тобто мають вторинну природу [17].

В межах кожної групи розмах коливань індивідуальних рівнів АХс під час ПТ виявився значно більшим, ніж флуктуації частоти АХт і геномних порушень. Середня частота АХс показала чітку тенденцію до зростання в процесі ПТ при всіх схемах лікування. Для середньої частоти АХт існувала тенденція виходу на плато дворазового перевищення спонтанного рівня в середині ПТ у групах, лікування яких включало ДГТ (за винятком РТМ-ППТк), а в групі РТМ-ВПГТ зміни величини показника під час ПТ були незначними. Середній рівень Ппл<sub>6/a</sub> + Ерп виявив тенденцію до зростання від початку до кінця ПТ в тих групах, лікування яких включало ДГТ.

Індивідуальна частота дицентриків і центричних кілець із супутнім фрагментом (Диц+ЦК-фр) перевищувала межу подвоєного середнього рівня показника в контролі (0,60–0,80 на 100 клітин) в усіх хворих під час ПТ, за винятком 1 особи в групі РТМ-ВПГТ в середині лікування. Тобто, за цим критерієм ефективність правильної ідентифікації опромінених осіб загалом у вибірці дорівнювала 99,1 %, а в групах ДГТ і ППТ — 100 %, причому починаючи з першого сеансу ПТ.

Подальший аналіз даних проводили індивідуалізовано, із урахуванням кількості сеансів ПТ на момент обстеження кожної особи. Провідним параметром для оцінки варіабельності цитогенетичного статусу хворих на РЖСО при різних методах і схемах променевого лікування було обрано частоту АХс<sub>unst</sub>, тобто суму Диц+ЦК-фр та Ац Фр. За індивідуальними графіками динаміки частоти АХс<sub>unst</sub> в процесі ПТ в усіх групах визначалася висока гетерогенність напрямків та інтенсивності змін величин показника на схожих етапах ПТ (рисунки 1 і 2). Привертає увагу випадок у групі РЯ-ДГТ із надзвичайно прискореною кінетикою початкового зростання частоти АХс<sub>unst</sub> та збереженням аномального цитогенетичного статусу в кінці ПТ. З'ясувалося, що ця хвора, на відміну від інших, отримала опромінення не тільки на стандартні поля малого таза, але й додатково на парааортальні і пахові лімфовузли.

У цілому серед 32 хворих на РЖСО, яких було обстежено і в середині, і в кінці ПТ, лінійне зростання частоти АХс<sub>unst</sub> протягом лікування

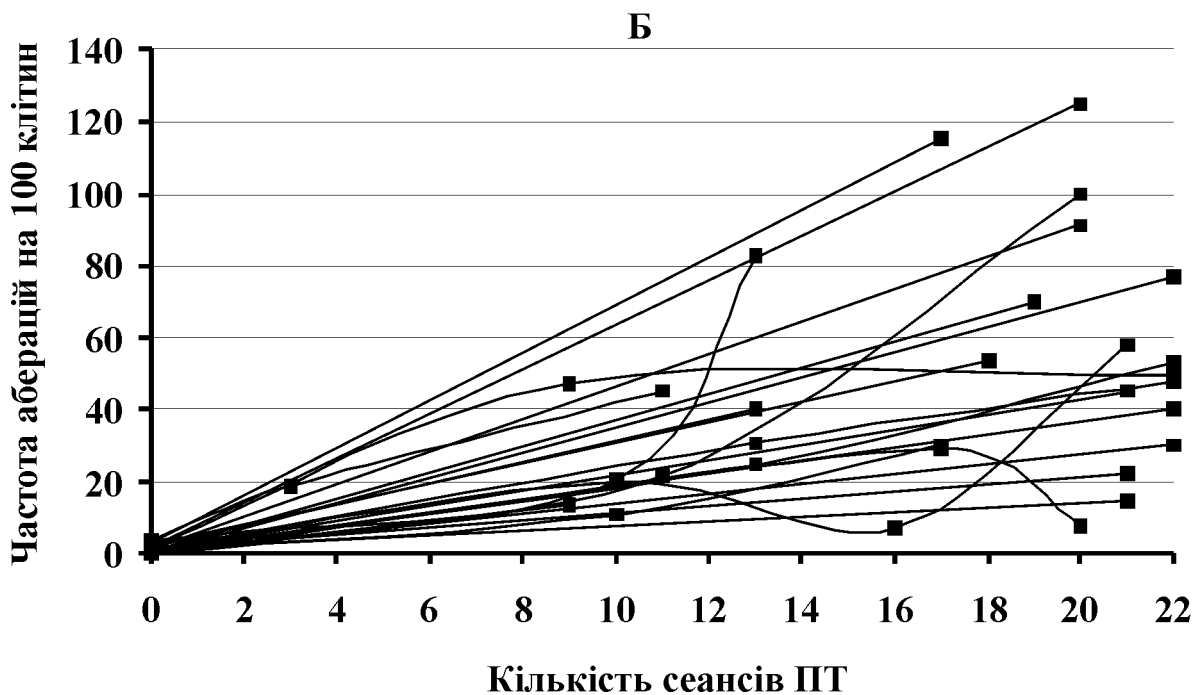
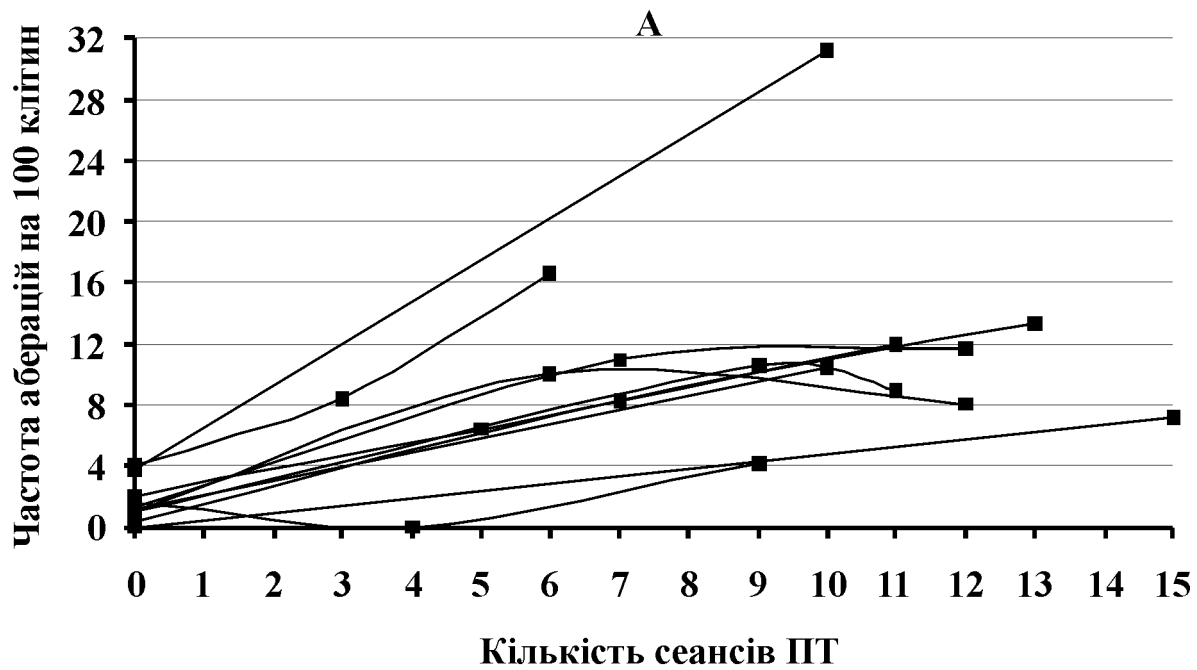


Рисунок 1. Індивідуальна варіабельність кінетики накопичення нестабільних радіаційно-індукованих аберацій хромосомного типу у хворих на РТМ: А — під час променевого лікування методом ВПГТ; Б — і за схемою ППТ

Fig. 1. Individual variations of the accumulation kinetics of the unstable radiation-induced chromosome type aberrations in patients with uterine cancer: A – during intracavitary crachytherapy; Б – during combined external plus intracavitary radiotherapy

визначалося у 13 випадках, істотне прискорення кінетики у другій половині курсу — в 4 осіб, а в 15 пацієток накопичувальна динаміка рівня аберацій змінювалася на плато чи зниження.

На рисунку 3 представлено розподіл індивідуальних значень нормованого виходу  $AХс_{unst}$  за 1 сеанс ПТ в обстеженій вибірці хворих на РЖСО. В межах однієї групи відмінність між мінімальною і максимальною швидкістю накопичення

аберацій могла становити від 2 разів в середині ПТ (РТМ-ВПГТ і РЯ-ДГТ) до 18–23 разів в кінці ПТ (РТМ-ППТ, РТМ-ДГТ і РЯ-ДГТ). Темп накопичення  $AХс_{unst}$  в однієї тієї ж самої пацієнтки від середини до кінця ПТ міг прискорюватися до 3 разів чи уповільнюватися до 5 разів, порівняно з інтервалом від початку до середини ПТ.

Приймаючи 8 сеансів ВПГТ і 14 сеансів ДГТ за умовну межу між серединою і кінцем ПТ, у

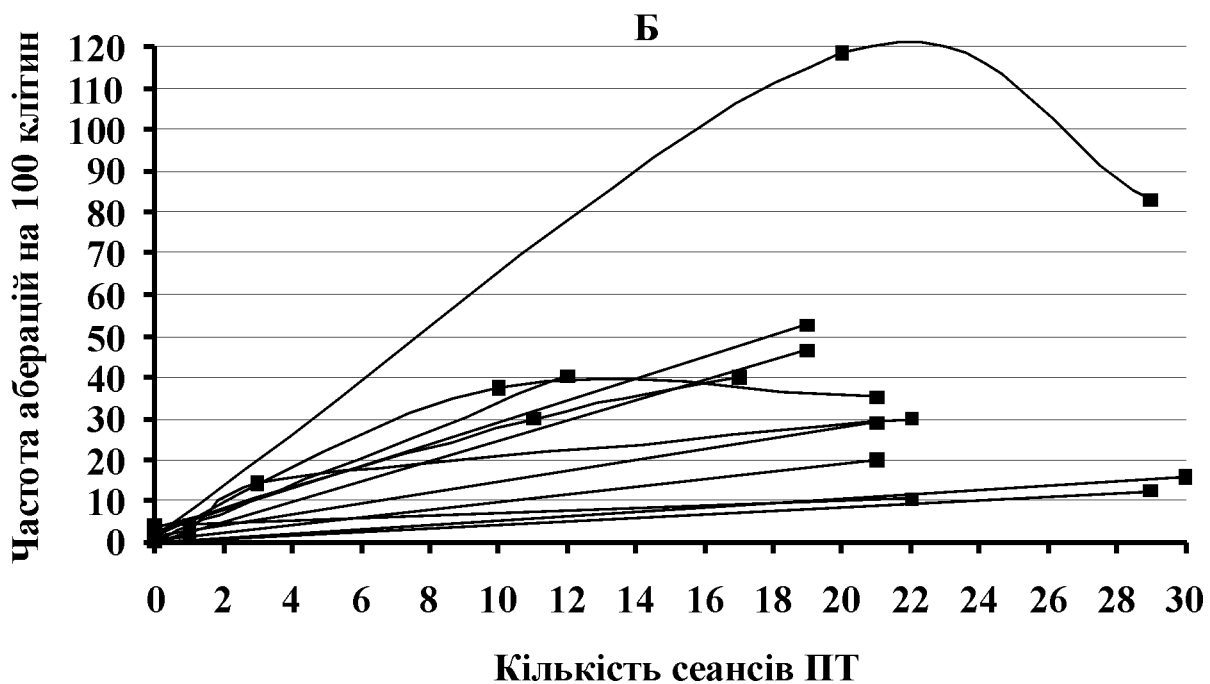
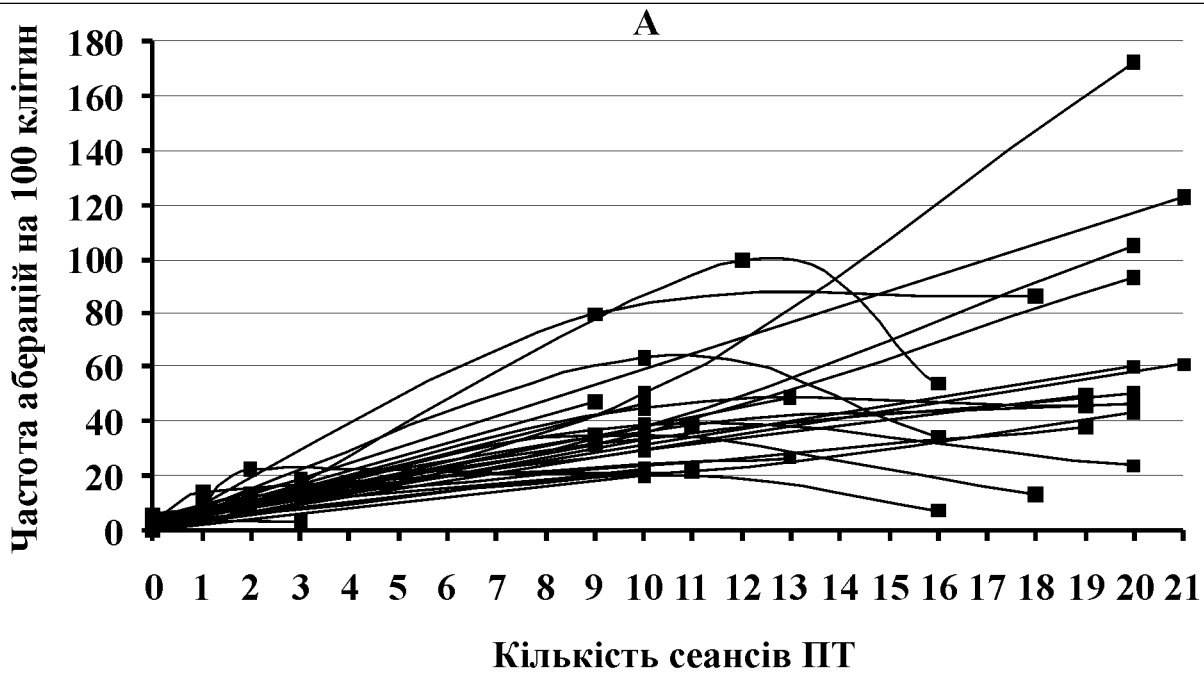


Рисунок 2. Індивідуальна варіабельність кінетики накопичення нестабільних радіаційно-індукованих аберацій хромосомного типу під час променевого лікування методом ДГТ: А — у хворих на РТМ і Б — у хворих на РЯ

Fig. 2. Individual variations of the accumulation kinetics of the unstable radiation-induced chromosome type aberrations in patients undergoing telebrachytherapy: А – for uterine cancer; Б – for ovarian cancer

групах хворих було проведено варіаційний аналіз швидкості накопичення  $АХс_{unst}$  в інтервалах «до ПТ – середина ПТ» і «середина – кінець ПТ», а у випадку груп із дистанційним опроміненням — ще й на початковому етапі лікування (таблиця 5).

У групі РТМ-ВПГТ середня швидкість накопичення аберацій та її варіабельність майже не змінювалися від середини до кінця курсу ПТ. У групі

РТМ-ППТ так само не спостерігали істотних змін середньої величини значення кінетики накопичення  $АХс_{unst}$  від середини до кінця лікування, а коефіцієнт варіабельності в кінці ПТ був вищим у підгрупі ППТк. При відрахуванні змодельованого внеску внутріпорожнинної компоненти ППТ до цитогенетичного ефекту розкид індивідуальних значень швидкості накопичення аберацій знач-

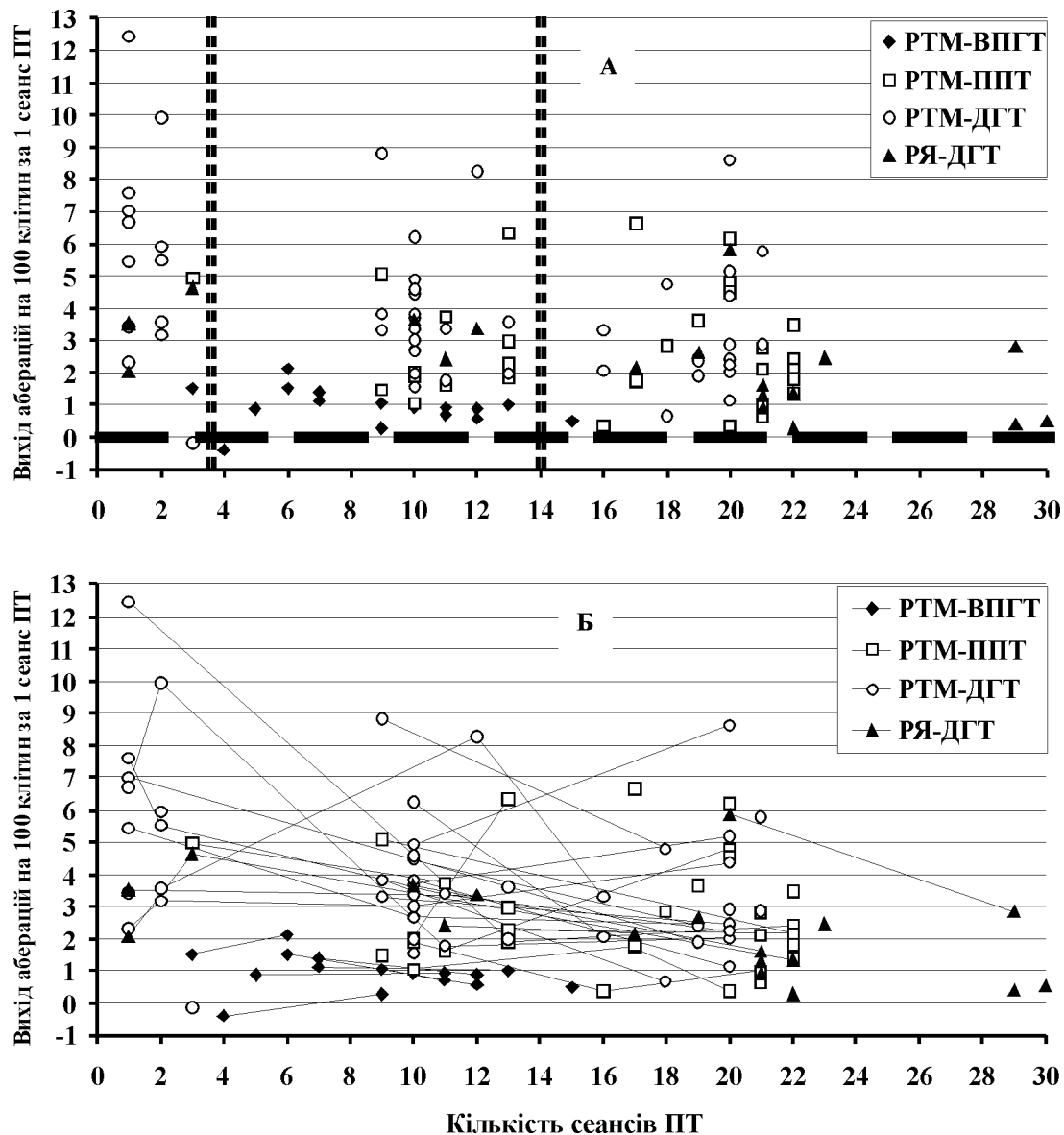


Рисунок 3. Зміни нормованого виходу нестабільних індукованих аберацій хромосомного типу за 1 сеанс ПТ у групах хворих на РЖСО: А — загальна варіабельність; Б — індивідуальні зміни

Нормований вихід  $AХc_{unst}$  за 1 сеанс ПТ, що втілює швидкість накопичення аберацій, обчислено за лінійною моделлю як надспонтанну частоту аберацій на певному етапі ПТ, поділену на кількість сеансів ПТ на момент обстеження (для групи РТМ-ППТ — на кількість сеансів ДГТ). Вертикальні подвійні пунктирні лінії є умовними межами між початком, серединою і кінцем ПТ для розрахунку коефіцієнта варіації швидкості накопичення  $AХc_{unst}$  у зазначених інтервалах. Горизонтальна потрійна пунктирна лінія — межа між позитивною (накопичення) і від’ємною (зниження) кінетикою частоти  $AХc_{unst}$ .

Fig. 3. Changes of the normalized outcome of the unstable radiation-induced chromosome type aberrations per one radiotherapy fraction in gynecological cancer patients: А – total variability; В – individual patterns

но збільшувався, але середній нормований вихід на один сеанс дистанційного опромінення залишався стабільним від середини до кінця ПТ.

У групі РТМ-ДГТ, за рахунок наявності даних на ранніх етапах ПТ, було виявлено уповільнення кінетики накопичення аберацій від початку до кінця лікування; різниця між середнім нормованим виходом  $AХc_{unst}$  на 1 сеанс між ранніми і завершальними етапами ПТ була статистично

значущою ( $t = 2,59$ ;  $p < 0,05$ ). Коефіцієнт варіабельності виявився нижчим, ніж у попередніх групах, а його зміни в динаміці лікування мали флуктуативний характер із тенденцією до зростання наприкінці ПТ.

Група РЯ-ДГТ на початкових етапах ПТ мала найменшу, а в кінці ПТ — найбільшу варіабельність швидкості накопичення аберацій серед усіх груп. Подібно до групи РТМ-ДГТ, у хворих на РЯ

визначалося падіння середнього нормованого виходу  $AХc_{unst}$  на 1 сеанс між ранніми і завершальними етапами ПТ в 1,8 разу, що майже досягло статистичної вірогідності ( $t = 1,95; p > 0,05$ ).

В об'єднаній вибірці хворих, лікованих за схемами ППТ і ДГТ, середня швидкість накопичення аберацій знижувалася між початком і серединою ПТ ( $t = 2,38; p < 0,05$ ) та між серединою і кінцем ПТ ( $t = 1,97; p > 0,05$ ). Дворазове падіння середнього нормованого виходу  $AХc_{unst}$  за 1 сеанс від ранніх до завершальних етапів ПТ мало високий ступінь статистичної значущості ( $t = 4,01; p < 0,001$ ). Варіабельність кінетики зменшувалася від початку до середини ПТ і відчутно зростала у другій половині курсу.

У переважній більшості повідомлень про цитогенетичні ефекти зовнішнього терапевтичного опромінення констатовано значне зростання частоти  $AХc$  у пацієнтів відносно контрольного рівня від самого початку курсу ПТ [1–4, 8–10, 14, 15]. У цьому аспекті наші дані цілком збігаються з висновками інших авторів.

Незважаючи на численність хворих на РЖСО в усьому світі, в літературі існує лише кілька повідомлень про результат цитогенетичних обстежень цього контингенту осіб. Так, робота [8] представляє вправу із хромосомної біодозиметрії *in vivo* у хворих на РТМ після 1 і 3 сеансів ДГТ, і при дозі 2 Гр за сеанс рівень дицентриків в обстежених осіб становив, відповідно, 1,2 і 5,5–5,6 на 100 клітин. Аналогічна вправа у 5 хворих на РТМ після першого сеансу ДГТ в дозі 2 Гр показала вузький інтервал частоти Диц+ЦК-фр від 1,4

до 2,0 на 100 клітин і частоти  $AХc_{unst}$  від 3,74 до 4,50 на 100 клітин [9, 10]. В обох випадках це збігається із нашими даними.

Цитогенетичні ефекти брахітерапії онкогінекологічних захворювань описано тільки в одній публікації [7]. В цій роботі було обстежено 10 хворих на РТМ і РШМ до і після курсу внутріпорожнинної експозиції аплікаторами  $^{137}Cs$  безперервно протягом 50–83 год (доза на точку А — від 30 до 60 Гр). Через 24 год після опромінення індивідуальна частота Диц+ЦК-фр варіювала від 2 до 6 на 100 клітин, частота  $AХc_{unst}$  — від 3,0 до 8,5 на 100 клітин, тобто, перебувала у вузькому діапазоні значень, ніж в нашому спостереженні в групі РТМ-ВПГТ.

В публікації [5] представлено оцінку генотоксичного ефекту в 19 хворих на РШМ, лікованих методом ППТ; підключення внутріпорожнинної компоненти в режимі 5 сеансів із дозою 8 Гр за сеанс відбувалося після досягнення сумарної дози 20 Гр від ДГТ. В середині курсу ППТ середньогрупова частота клітин з  $AХc$  у даній групі становила близько 25 на 100 клітин, а наприкінці лікування — 40 на 100 клітин, що в 1,5 разу вище, ніж у нашому спостереженні у групі РТМ-ППТ. Така різниця може пояснюватися відмінностями у режимах фракціонування дози ДГТ і ВПГТ, а також включенням в аналіз анеуплоїдних (!) аберантних клітин в роботі [5], що є порушенням стандартів цитогенетичного дослідження.

В єдиному повідомленні про цитогенетичні ефекти хемопроменевого лікування РЯ [19] вказано, що частота аберацій хромосом у

Таблиця 2

Розподіл цитогенетичних обстежень хворих на РЖСО поміж етапами променевого лікування  
The distribution of sampling points for cytogenetic assay throughout the radiotherapy course in gynecological cancer patients

Нозологія, метод ПТ	Кількість динамічних обстежень					Розподіл індивідуальних обстежень поміж етапами ПТ				
	2	3	4	5	Всього хворих	до ПТ	початок	середина	кінець	всього
	Розподіл хворих									
РТМ, ВПГТ	3	7	0	0	10	10	0	7	10	27
РТМ, ППТ	12	7	0	0	19	19	0	10	16	45
РШМ, ППТ	1	1	1	0	3	3	0	3	3	9
РТМ, ДГТ	11	9	1	3	24	24	13	16	15	68
РШМ, ДГТ	0	1	1	0	2	2	1	2	2	7
РЯ, ДГТ	7	4	1	0	12	12	3	3	12	30
Всього	34	29	4	3	70	70	17	41	58	186

Примітка. ПТ — променева терапія; початок — від 1 до 3 сеансів ДГТ; середина — від 9 до 13 сеансів ДГТ і від 3 до 7 сеансів ВПГТ; кінець — від 16 до 30 сеансів ДГТ і від 9 до 15 сеансів ВПГТ.



*Цитогенетичні пошкодження у лімфоцитах крові хворих на РЖСО до і під час променевого лікування методами ВПГТ і ППТ*  
*Cytogenetic damage yields in blood lymphocytes of gynecological cancer patients before and during intracavitary brachytherapy or combined external plus intracavitary radiotherapy course*

Група згідно зі схемою ПТ (осіб)	Етап ПТ (кількість сеансів)	Проаналізовано клітин		Середня частота на 100 клітин (інтервал індивідуальних значень)							
		всього	нормоплоїди	Аб Кл	А Хс	Кл <sub>А хс</sub>	Диц + ЦК фр	Кл <sub>Диц+ЦК фр</sub>	А Хт	Ппл <sub>6,8</sub> + E <sub>рп</sub>	Ппл <sub>аб</sub>
РТМ-ВПГТ (10)	До ПТ (0)	2031	2025	3,41 (1,11-10,00)	1,68 (0-4,67)	1,53 (0-4,00)	0,30 (0-1,18)	0,30 (0-1,18)	1,83 (0-6,00)	0,25 (0-1,32)	0,05 (0-0,26)
РТМ-ВПГТ (7)	Середина ПТ (3-7)	1467	1463	8,68 (1,08-20,00)	8,20 (0-18,33)	7,11 (0-15,00)	3,42 (0-8,33)	3,21 (0-8,33)	1,57 (0,33-5,00)	0,27 (0-1,07)	0,00 (0)
РТМ-ВПГТ (10)	Кінець ПТ (9-15)	2011	2004	10,48 (4,19-37,50)	10,23 (4,19-31,25)	8,83 (4,19-25,00)	4,69 (1,57-25,00)	4,19 (1,57-18,75)	1,75 (0-12,50)	0,30 (0-1,03)	0,00 (0)
РТМ-ППТ (22)	До ПТ (0)	4265	4256	2,11 (0-7,56)	(0-4,00)	1,15 (0-4,00)	0,33 (0-1,44)	0,26 (0-1,60)	1,01 (0-5,04)	0,21 (0-1,97)	0,00 (0)
РТМ-ППТа (8)	Середина ПТ (9-13 ДГТ, 4-6 ВПГТ)	666	662	19,64 (10,4-41,18)	(11,1-82,35)	18,13 (8,64-35,29)	14,96 (3,70-76,47)	10,27 (3,09-35,29)	1,96 (0-6,67)	0,60 (0-2,01)	0,00 (0)
РТМ-ППТа (11)	Кінець ПТ (17-22 ДГТ, 9-14 ВПГТ)	1261	1252	27,48 (5,84-46,67)	(7,3-123,08)	25,88 (5,11-45,45)	31,15 (4,38-107,69)	17,73 (2,19-38,46)	2,40 (0,73-9,09)	0,71 (0-2,14)	0,00 (0)
РТМ-ППТб (8)	Кінець ПТ (17-22 ДГТ, 4-6 ВПГТ)	1065	1053	25,55 (11,2-47,50)	(15,31-127,50)	25,26 (11,22-42,50)	35,52 (10,20-100,00)	17,95 (6,67-32,50)	0,95 (0-4,35)	1,03 (0-2,97)	0,09 (0-0,67)

Таблиця 4

*Цитогенетичні пошкодження у лімфоцитах крові хворих на РЖСО до і під час променевого лікування методом ДГТ*  
*Cytogenetic damage yields in blood lymphocytes of gynecological cancer patients before and during telegammatherapy course*

Група згідно зі схемою ПТ (осіб)	Етап ПТ (кількість сеансів)	Проаналізовано клітин		Середня частота на 100 клітин (інтервал індивідуальних значень)							
		всього	нормоплоїди	Аб Кл	А Хс	Кл <sub>А хс</sub>	Диц + ЦК фр	Кл <sub>Диц+ЦК фр</sub>	А Хт	Ппл <sub>6,8</sub> + E <sub>рп</sub>	Ппл <sub>аб</sub>
РТМ-ДГТ (30)	До ПТ (0)	6527	6508	2,83 (0-10,07)	1,69 (0-6,16)	1,55 (0-6,16)	0,37 (0-4,00)	0,31 (0-1,60)	1,34 (0-6,47)	0,26 (0-1,97)	0,03 (0-0,47)
РТМ-ДГТ (14)	Початок ПТ (1-3)	4089	4082	10,17 (2,94-22,35)	10,63 (2,94-22,67)	8,55 (2,94-18,82)	5,93 (1,69-14,29)	4,90 (1,69-10,56)	2,06 (0-8,00)	0,15 (0-3,85)	0,02 (0-0,28)
РТМ-ДГТ (22)	Середина ПТ (9-13)	2576	2551	26,15 (12,50-46,99)	40,73 (20,00-100,00)	24,85 (11,76-46,99)	26,26 (11,69-91,30)	17,56 (7,79-33,73)	2,12 (0-7,69)	0,82 (0-5,00)	0,16 (0-1,64)
РТМ-ДГТ (18)	Кінець ПТ (16-21)	1649	1638	29,00 (5,26-60,87)	54,82 (7,02-179,78)	27,90 (5,26-60,87)	37,00 (5,26-110,11)	20,88 (3,51-47,83)	2,08 (0-8,70)	0,42 (0-4,17)	0,24 (0-1,67)
РЯ-ДГТ (12)	До ПТ (0)	1725	1724	2,38 (0-9,29)	(0-4,37)	1,22 (0-4,37)	0,17 (0-1,09)	0,17 (0-1,09)	1,16 (0-4,92)	0,06 (0-0,50)	0,00 (0)
РЯ-ДГТ (3)	Початок ПТ (1-3)	616	614	5,70 (2,50-20,00)	4,72 (2,50-14,29)	3,58 (2,50-14,29)	2,12 (1,60-8,57)	1,47 (0,80-8,57)	2,28 (0-5,71)	0,16 (0-0,20)	0,16 (0-2,78)
РЯ-ДГТ (3)	Середина ПТ (9-12 ДГТ)	660	658	24,92 (13,33-28,42)	39,82 (33,33-44,21)	23,25 (13,33-25,79)	22,80 (21,92-30,00)	15,05 (13,33-17,37)	2,58 (0-3,68)	0,30 (0-0,46)	0,00 (0)
РЯ-ДГТ (12)	Кінець ПТ (17-30 ДГТ)	1323	1318	48,86 (10,34-52,63)	(10,34-134,21)	25,64 (10,00-52,63)	30,73 (2,04-78,95)	17,91 (2,04-44,74)	2,43 (0-5,26)	0,38 (0-3,33)	0,00 (0)

групі хворих, які отримали мелфалан та опромінення, становила 50 %, а в групі осіб із комбінацією двох і більше препаратів та опромінення — 20 %, що в цілому відповідає цитогенетичним параметрам у групі РЯ-ДГТ в нашій роботі.

Були здійснені спроби виявити залежність «доза – ефект» для рівня хромосомних пошкоджень у хворих в динаміці локального терапевтичного опромінення при гамма-терапії РТМ і РШМ [3, 4, 20]. Робота [20] представляє невдалу спробу застосувати математичну модель кінетики абераційних лімфоцитів, побудовану при ПТ анкілозувального спондиліту [21, 22], для передбачення рівня Диц+ЦК-фр у хворих на РТМ в процесі ДГТ (РОД 2 Гр). Публікація [20] не містила числових даних, але з представлених графіків можна зробити оцінку інтервалу індивідуальних рівнів Диц+ЦК-фр у 4 хворих: від 7 до 36 на 100 клітин

(в середньому близько 17 на 100 клітин) після 5 сеансів та від 17 до 82 на 100 клітин (в середньому близько 56 на 100 клітин) після 25 сеансів ДГТ, що збігається за інтервалами, але перевищує за середніми значеннями оцінки в нашому спостереженні.

У роботі [3] частота клітин із  $AXc_{unst}$  у хворих на РШМ, які отримували ДГТ (2 Гр за сеанс), становила 3,3–4,9 на 100 клітин після 1–3 сеансів і 8,2–15,8 на 100 клітин після 10–15 сеансів ПТ, а рівень Диц-фр — 1,5–2,4 та 6,8–12,8 на 100 клітин, відповідно. Хід накопичення аберацій уповільнювався після 5 сеансу ПТ із утворенням тенденції до виходу частоти Диц+ЦК-фр і клітин із  $AXc_{unst}$  на плато.

У авторів [4] наведено індивідуальну частоту Диц-фр у 29 хворих на рак тіла матки відповідно до кількості сеансів ДГТ (2 Гр за сеанс). У хворих, обстежених після 1–3 сеансів ПТ, частота

Таблиця 5

*Варіабельність швидкості накопичення радіаційно-індукованих аберацій у лімфоцитах крові хворих на РЖСО під час променевого лікування*  
*The variability of the accumulation rate of radiation-induced aberrations in blood lymphocytes of gynecological cancer patients during radiotherapy*

Група за схемою лікування	Кількість сеансів ПТ	n	$Y_{kc} AXc_{unst} \pm SE$	$\sigma^2$	CV, %
РТМ-ВПГТ	3–7	7	$1,16 \pm 0,32$	0,620	67,7
	9–15	10	$0,96 \pm 0,23$	0,454	70,2
	Всього	17	$1,04 \pm 0,18$	0,499	67,7
РТМ-ППТс	9–13	8	$2,66 \pm 0,65$	2,944	64,4
	17–22	11	$2,90 \pm 0,54$	2,876	58,4
	Всього	19	$2,80 \pm 0,39$	2,757	59,2
РТМ-ППТк	17–22	8	$2,54 \pm 0,72$	3,647	75,1
РТМ-ППТ з відрахуванням внеску ВПГТ	9–13	13	$2,45 \pm 0,56$	3,100	71,9
	16–22	19	$2,31 \pm 0,40$	3,051	75,8
	Всього	32	$2,44 \pm 0,32$	3,084	72,1
РТМ-ДГТ	1–3	14	$5,55 \pm 0,88$	10,146	57,4
	9–13	22	$3,82 \pm 0,43$	3,816	51,1
	16–21	18	$3,08 \pm 0,49$	4,066	65,4
	Всього	54	$4,03 \pm 0,34$	6,239	62,1
РЯ-ДГТ	1–12	6	$3,26 \pm 0,41$	0,841	28,1
	17–30	12	$1,86 \pm 0,46$	2,335	82,2
	Всього	18	$2,33 \pm 0,36$	2,221	64,0
РТМ-ППТ + РТМ-ДГТ + РЯ-ДГТ	1–3	17	$5,17 \pm 0,76$	9,171	58,6
	9–13	33	$3,48 \pm 0,33$	3,433	53,2
	16–30	49	$2,66 \pm 0,26$	3,349	68,9
	Всього	99	$3,36 \pm 0,23$	5,081	67,0

Примітка. n — кількість осіб; кількість сеансів ПТ для групи РТМ-ППТ є кількістю сеансів ДГТ;  $Y_{kc} AXc_{unst} \pm SE$  — середній нормований вихід  $AXc_{unst}$  на 100 клітин за 1 сеанс ПТ на даному етапі лікування і стандартна похибка середнього;  $\sigma^2$  — дисперсія значень швидкості накопичення  $AXc_{unst}$ ; CV — коефіцієнт варіабельності швидкості накопичення  $AXc_{unst}$ .

Диц-фр варіювала від 1,3 до 5,7 на 100 клітин, в середньому становила 3,9 на 100 клітин, частота клітин із Диц-фр — в середньому 3,3 на 100 клітин. Після 6–12 сеансів опромінення інтервал значень частоти Диц-фр становив від 11 до 41 на 100 клітин, середньогрупова частота — 25 на 100 клітин, середньогрупова частота клітин із дицентриками — 16 на 100 клітин. В обстежених після 17–27 сеансів ПТ інтервал індивідуальних рівнів Диц-фр становив від 18 до 57 на 100 клітин, середньогрупова частота дорівнювала 43 на 100 клітин, частота клітин із Диц-фр — 27 на 100 клітин. При однаковій кількості сеансів ПТ у хворих спостерігали високу варіабельність індивідуальної частоти аберацій.

Отже, дані публікацій [3, 4, 20] виявилися дуже близькими до результатів нашого спостереження, а деякі відмінності за частотою Диц-фр можна пояснити різницею у фізичних параметрах хворих із різних регіонів світу. Так, у роботі [4] маса тіла індійських жінок становила від 25 до 50 кг, а в нашому дослідженні в групі РТМ-ДГТ — від 53 до 106 кг. Вочевидь, при більшій масі тіла рівна поглинена доза та схожа площа полів опромінення приводять до експозиції меншого відносного об'єму тканин, тобто більшого «розведення» аберантної фракції клітин неопроміненими лімфоцитами і відповідно нижчого рівня аберацій.

Коректне статистичне порівняння пошкоджувального впливу різних схем ПТ на хромосомний апарат лімфоцитів хворих має проводитися за певними регресійними моделями. Проте навіть при прямому зіставленні діапазонів частоти  $AХc_{inst}$  у хворих у нашій роботі визначилася значно вища генотоксичність ДГТ і ППТ, ніж ВППТ. Така відмінність цитогенетичної реакції вочевидь є наслідком різних обсягів опромінення і потрапляння в зону експозиції різного об'єму лімфатичної тканини — основного депо лімфоцитів. Найяскравіше це проявилось у випадку хворої на РЯ із додатковим опроміненням лімфовузлів. До цього часу важливу роль об'єму лімфатичної тканини або кількості лімфовузлів у проекції полів опромінення у формуванні кількісного цитогенетичного ефекту ПТ було визначено при лікуванні раку грудної залози [11, 12], езофагіального раку [23], раку легнів [24] і простати [25]. Отже, наведені вище дані для РЯ вказують на певну універсальність цього механізму.

У нашому та інших спостереженнях показано,

що динаміка цитогенетичних ефектів під час ДГТ у хворих на раки різної локалізації може істотно відхилитися від очікуваного монотонного збільшення частоти аберантних клітин при зростанні поглиненої дози [3–6, 11–14, 20–24, 26]. На наш погляд, провідними чинниками, які викривлюють очікувану адитивність накопичення аберацій при зростанні кількості сеансів ПТ, є циркуляція лімфоцитів між опроміненою та інтактною частинами екстравакулярного лімфоцитарного пулу, часткова компенсація інтерфазно-загиблих лімфоцитів на периферії з резервних компартментів та поступове оновлення екстравакулярного пулу новими клітинами — нащадками неушкоджених клітин-попередників [27, 28]. Математичне моделювання поки що неспроможне адекватно відтворити ці процеси [20–22, 26]. Крім того, на сьогоднішній день у клінічній радіобіології існує значний дефіцит емпіричних даних і теоретичних моделей щодо інших фізичних, біологічних і клінічних факторів, які можуть потенційно впливати на формування цитогенетичних ефектів *in vivo* в умовах променевого лікування. Технічна неможливість побудови залежності «доза – ефект» для виходу аберацій хромосом у лімфоцитах людини *in vitro* із поєднанням умов фракціонованого і локального опромінення в одному експерименті зумовлює необхідність вивчення цитогенетичних ефектів *in vivo* при різних локалізаціях пухлин та різних режимах ПТ, що й було здійснено в даній роботі.

---

## ВИСНОВКИ

---

1. У процесі променевого лікування за будь-якої схеми опромінення у хворих на раки жіночих статевих органів частота аберантних лімфоцитів підвищувалася відносно вихідного, контрольного рівня. Накопичення структурних аберацій хромосом відбувалося майже виключно за рахунок перебудов хромосомного типу. Цитогенетична ідентифікація радіаційного впливу давала правильний результат у 99 % випадків, включаючи обстежених після першого сеансу ПТ.

2. Хворі на РТМ, які внаслідок великої маси тіла отримували тільки внутріпорожнинне опромінення, виражено відрізнялися від решти пацієнток істотно нижчим виходом аберацій хромосом за 1 сеанс ПТ. Хвора на РЯ,

## Література

яка отримала опромінення додаткових полів — парааортальних і пахових лімфовузлів, відрізнялася від решти хворих на РЯ набагато стрімкішим накопиченням аберацій при тій же самій кількості сеансів ПТ.

3. При аналізі індивідуальної динаміки цитогенетичних показників серед 32 пацієнток, обстежених у середині та в кінці ПТ, спостерігали 13 випадків лінійного зростання рівня  $AXc_{unst}$  і 4 випадки прискорення кінетики у другій половині курсу ПТ. У 15 хворих накопичувальна динаміка рівня аберацій змінювалася на плато або парадоксальний елімінаційний тренд між серединою і кінцем ПТ.

4. Швидкість зростання частоти  $AXc_{unst}$  у межах однієї схеми лікування на схожому етапі ПТ у різних осіб могла відрізнитися від 2 до 23 разів, а в одній і тій же самій особі кінетика накопичення аберацій від середини до кінця курсу ПТ могла уповільнюватися до 6 разів чи прискорюватися до 3 разів. Індивідуальна варіабельність нормованого виходу  $AXc_{unst}$  за один сеанс ПТ становила від 50 до 80% на різних етапах ПТ, загалом по вибірці — близько 70%, і зростала в динаміці лікування в усіх групах, незалежно від схеми ПТ.

5. Динаміка зростання частоти хромосомних пошкоджень під час променевого лікування у хворих на РЖСО, які отримували ВПГТ, була монотонно лінійною, а в хворих, опромінюваних дистанційно, визначалося поступове уповільнення кінетики накопичення аберацій протягом ПТ, із тенденцією виходу на плато у другій половині курсу лікування.

6. Отримані дані становлять фактологічне підґрунтя для подальшого аналізу можливої асоційованості цитогенетичних показників із гострими променевими реакціями під час променевої терапії, а також для розробки прикладної цитогенетичної тест-системи для моніторингу радіобіологічних наслідків терапевтичного опромінення.

**Подяка:** Автори щиро вдячні науковим співробітникам лікарня відділення променевої терапії ДУ «ІМР ім. С.П. Григор'єва НАМН України» — В.П. Старенькому, О.М. Сухиній, А.В. Свинаренку, Т.П. Грищенко, Л.В. Забобоній, І.Б. Шустову за багаторічну допомогу в обстеженні онкологічних хворих під час променевого лікування.

1. Sasaki M.S. // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2003. – Vol. 79, № 2. – P.83–97.
2. Senthamizhchelvan S., Pant G.S., Rath G.K. et al. // *Health Phys.* – 2008. – Vol. 94, № 2. – P. 112–117.
3. Tamura H., Sakurai M., Sugahara T. // *Blood.* – 1970. – Vol. 36, № 1. – P. 43–51.
4. Venkatachalam P., Solomon F.D.P., Prabhu B.K. et al. // *Mutat. Res.* – 1999. – Vol. 429. – P. 1–12.
5. Vuckovic-Dekic L., Spremo B., Stanojevic-Bakic N. et al. // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 1994. – Vol. 42. – P. 63–66.
6. Matsubara S., Horiuchi J., Okuyama T. et al. // *Mutat. Res.* – 1985. – Vol. 11. – P. 1085–1094.
7. Lönard A., Bagnat-Mahieu L., Hung T.H. et al. // *Acta Oncol.* – 1995. – Vol. 34, № 4. – P. 540–542.
8. Sreedevi B., Rao B.S., Nagaraj H., Pal N.K. // *Radiat. Prot. Dosim.* – 2001. – Vol. 94, № 4. – P. 317–322.
9. Magnata S.P., Serafim I., Netto J. et al. // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-Grand).* – 2002. – Vol. 48, № 7. – P. 809–811.
10. Silva-Barbosa I., Pereira-Magnata S., Amaral A. et al. // *Genet. Molec. Biol.* – 2005. – Vol. 28, № 3. – P. 452–457.
11. Legal J.D., De Crevoisier R., Lartigau E. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52, № 5. – P. 1186–1195.
12. d'Alesio V., Pacelli R., Durante R. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 57, № 3. – P. 732–738.
13. Gamulin M., Garaj-Vrhovac V., Kopjar N. et al. // *J. Environ. Sci. Health.* – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 292–304.
14. Вінніков В.А., Мазник Н.О., Сунко Т.С., Пшенічна Н.Д. // *УРЖ.* – 2012. – Т. XX, вип. 1. – С. 136–140.
15. Вінніков В.А., Мазник Н.О., Сунко Т.С., Пшенічна Н.Д. // *Там же.* – С. 140–143.
16. *Cytogenetic analysis for radiation dose assessment. A manual. IAEA Techn. Report Series № 405.* – Vienna: IAEA, 2001. – 127 p.
17. Вінніков В.А., Мазник В.С., Щегольков А.В., Ірха О.Е. // *УРЖ.* – 2004. – Т. XII, вип. 4. – С. 404–414.
18. Лакін Г.Ф. *Биометрия.* – М.: Высш. шк., 1973. – 344 с.
19. Islam M.Q., Kupf I., Levan A. et al. // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1993. – Vol. 65, № 1. – P. 35–46.
20. Brandan M.E., Perez-Pastenes M.A., Ostrosky-Wegman P. et al. // *Health Phys.* – 1994. – Vol. 67, № 4. – P. 326–329.
21. Ekstrand K.E., Dixon R.L., Plunkett S. et al. // *Radiat. Res.* – 1981. – Vol. 85. – P. 399–407.
22. Ekstrand K.E., Dixon R.L. // *Phys. Med. Biol.* – 1982. – Vol. 27, № 3. – P. 407–411.
23. Durante M., Yamada S., Ando K. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 47. – P. 793–798.
24. Lee R., Yamada S., Yamamoto N. et al. // *J. Radiat. Res. (Tokyo).* – 2004. – Vol. 45. – P. 195–199.
25. Hartel C., Nikoghosyan A., Durante M. et al. // *Radiother. and Oncol.* – 2010. – Vol. 95. – P. 73–78.
26. Urbanik W., Kukulowicz P., Kuszewski T. et al. // *Nukleonika.* – 2003. – Vol. 48, № 1. – P. 3–8.
27. Мазник Н.О., Вінніков В.А. *Способ оцінки радіологічних ефектів у онкологічних хворих під час променевої терапії. Патент 49406А UA, МПК 7 G01N33/49.* – № 2001128239; Заявл. 03.12.2001; Опубл. 16.09.2002. Бюл. № 9.
28. Vinnikov V.A., Mikhanovskiy A.A., Maznik N.A. // *Exp. Oncol.* – 2003. – Vol. 25, № 4. – P. 279–284.

Надходження до редакції 11.04.2013.

Прийнято 22.04.2013.

Адреса для листування:  
Вінніков Володимир Анатолійович,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва  
НАМН України,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна  
vlad.vinnikov@mail.ru