

УДК: 618.1-006-085.849

Е. А. Дьоміна, Л. І. Маковецька✉, М. О. Дружина

*Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е. Кавецького Національної академії наук України, вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна*

## РЕЛЕВАНТНІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ РАДІОЧУТЛИВОСТІ КРОВІ ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

**Мета:** визначення релевантних біохімічних показників радіочутливості крові хворих на рак ендометрію при тест-опроміненні в широкому діапазоні доз.

**Матеріали і методи.** Периферична кров 42 первинних хворих на рак ендометрію (група дослідження) та 27 здорових донорів (група контролю). Для виокремлення та обґрунтування прогностичних маркерів радіочутливості клітин із оточення пухлини використано комплекс біохімічних показників, що характеризують поступовий розвиток оксидативного стресу: інтенсивність генерації супероксидного аніон-радикала ( $O_2^{\bullet-}$ ), прооксидантно-антиоксидантне співвідношення (ПАС) та вміст малонового діальдегіду (МДА). Відбір предикторів базувався на побудові та аналізі залежностей «доза–ефект» для досліджуваних показників за рентгенівського тест-опромінення в діапазоні доз 0,5–3,0 Гр. Характер дозових кривих визначали з використанням моделей лінійної та лінійно-квадратичної регресії.

**Результати.** Встановлено підвищений вміст МДА в плазмі крові хворих на рак ендометрію порівняно з величинами в осіб групи контролю в 3,2 раза: ( $60,87 \pm 4,93$ ) проти ( $18,93 \pm 2,05$ ) мкМ/г білка,  $p \leq 0,05$ . Зростання вмісту МДА у пацієнток з підвищенням дози тест-опромінення (в діапазоні 0,5–3,0 Гр) апроксимується моделлю лінійної регресії  $Y = 67,44 + 12,52D$ ,  $R^2 = 0,85$ . Зареєстровано збільшення середньогрупового значення показника залежно від дози опромінення в 1,29–1,74 раза ( $p \leq 0,05$ ). Ефекти малих доз опромінення (0,5 Гр) диференціюються: ( $85,03 \pm 8,9$ ) проти вихідного рівня МДА – ( $60,87 \pm 4,93$ ) мкМ/г білка. Відмічено посилення інтенсивності генерації  $O_2^{\bullet-}$  у лімфоцитах крові і підвищення ПАС у гемолізаті хворих на РЕ у порівнянні зі здоровими донорами в 1,34 і 1,30 раза ( $p \leq 0,05$ ), відповідно, що свідчить про інтенсифікацію прооксидантних процесів у пацієнток. Виявлено міжіндивідуальні особливості реакції-відповіді крові хворих на опромінення за даними величин показників залежно від вихідного значення, що визначає їх лише в якості додаткових прогностичних біомаркерів при плануванні променевого лікування онкогінекологічних хворих.

**Висновки.** Доведено, що лінійний характер дозової залежності вмісту МДА в плазмі крові хворих на рак ендометрію та реакція на малі дози опромінення є базовими критеріями для визнання МДА релевантним прогностичним біохімічним показником радіочутливості здорових клітин із оточення пухлини. Вміст МДА в плазмі крові онкогінекологічних хворих доцільно враховувати з метою виявлення пацієнток з високим ризиком променевих ускладнень.

**Ключові слова:** онкогінекологічні хворі, периферична кров, біохімічні показники, радіочутливість, дозова залежність, променеві ускладнення.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022. Вип. 27. С. 216–233. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-216-233*

✉ Маковецька Людмила Ігорівна, e-mail: tsigun@ukr.net

E. A. Domina, L. I. Makovetska✉, M. O. Druzhyna

R. E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, 45 Vasylykivska St., Kyiv, 03022, Ukraine

## RELEVANT BIOCHEMICAL INDICES OF BLOOD RADIOSENSITIVITY IN GYNECOLOGICAL CANCER PATIENTS

**Objective:** identification of the relevant biochemical indices of blood radiosensitivity in endometrial cancer patients under the test irradiation in a wide range of doses.

**Materials and methods.** Peripheral blood samples were drawn for assay in the newly diagnosed endometrial cancer patients (study group,  $n = 42$ ) and healthy donors (control group,  $n = 27$ ). A set of biochemical values was reviewed to identify and justify the prognostic markers of cell radiosensitivity in the tumor environment featuring gradual development of oxidative stress, namely the intensity of superoxide anion-radical ( $O_2^{\bullet-}$ ) generation, pro-/antioxidant ratio (PAR), and malondialdehyde (MDA) content. Predictive values were selected through the construction and analysis of «dose-response» dependencies of the studied parameters during X-ray test exposure in a dose range of 0.5–3.0 Gy. Nature of the dose curves was determined using linear and linear-quadratic regression models.

**Results.** The 3.2 times higher MDA content was found in blood plasma of endometrial cancer patients compared to the control group, namely  $(60.87 \pm 4.93) \mu\text{M/g}$  of protein versus  $(18.93 \pm 2.05) \mu\text{M/g}$  of protein ( $p \leq 0.05$ ). The raise in MDA content along with increase in the test radiation dose (in a range of 0.5–3.0 Gy) was approximated by the linear regression model  $Y = 67.44 + 12.52D$ ,  $R^2 = 0.85$ . A 1.29–1.74-fold increase in the mean group value depending on the radiation dose was recorded ( $p \leq 0.05$ ). Effects of low-dose irradiation (0.5 Gy) were differentiated as  $(85.03 \pm 8.9)$  against the initial MDA level of  $(60.87 \pm 4.93) \mu\text{M/g}$  of protein. There was an increase in the intensity of  $O_2^{\bullet-}$  generation in blood lymphocytes and elevated PAR value in hemolysate from endometrial cancer patients compared to healthy donors by 1.34 and 1.30 times ( $p \leq 0.05$ ) respectively, which indicated the intensification of pro-oxidant processes in patients. The inter-individual peculiarities of the blood reaction-response to radiation were revealed according to parameters depending on the initial values, which characterize them only as additional prognostic biomarkers in radiation treatment planning for gynecological cancer patients.

**Conclusions.** It has been proven that the linear nature of dose dependence of MDA content in blood plasma of endometrial cancer patients and response to low-dose irradiation of are the basic criteria for recognizing MDA as a relevant prognostic biochemical indicator of radiosensitivity of healthy cells from the tumor environment. The content of MDA in blood plasma of gynecological cancer patients should be taken into account in order to identify the subjects with a high risk of radiation complications.

**Key words:** cancer patients, peripheral blood, biochemical values, radiosensitivity, dose dependence, radiation complications.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2022;27:216-233. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-216-233*

### ВСТУП

Однією з найгостріших проблем онкогінекології визнано рак ендометрію (РЕ), який проявляє тенденцію до зростання та омолодження, залишаючись у центрі уваги українських і закордонних дослідників [1, 2]. Невід'ємним компонентом лікування хворих на РЕ є променева терапія (ПТ), у тому числі брахітерапія. При лікуванні хворих цього профілю існує загроза розвитку променевих ускладнень з боку критичних органів малого тазу (цистит, уретрит, проктит), що негативно впливають на ефективність ПТ та якість життя [3–4]. Робіт, присвячених проблемі лікування пізніх проме-

### INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC), which shows a tendency to growth and rejuvenation, is one of the pressing problems in the clinical practice of gynecological cancer being an issue of concern of Ukrainian and foreign researchers [1, 2]. Radiation therapy (RT), including brachytherapy, is an integral component of the management of EC patients. There is a hazard of radiation complications from the side of pelvic critical organs, namely cystitis, urethritis, proctitis, when treating the patients of this profile. Such side effects negatively affect the RT effectiveness and quality of life of the patients [3–4]. There are not enough published scien-

✉ Liudmyla I. Makovetska, e-mail: [tsigun@ukr.net](mailto:tsigun@ukr.net)

невих ушкоджень органів малого тазу недостатньо та, як правило, вони мають описовий характер. Результати сучасних методів консервативної терапії променевих ушкоджень органів малого тазу дотепер залишаються невтішними, супроводжуються частими рецидивами патологічного процесу і не можуть задовольняти ні пацієнтів, ні лікарів.

Незважаючи на сучасну конформну стратегію ПТ, частина нормальних клітин з оточення пухлини неодмінно зазнає опромінення, що може обумовити розвиток віддалених променевих ускладнень [5]. Хоча тканини з оточення пухлини за даними гістологічного дослідження не відрізняються від норми, проте у них спостерігаються порушення метилювання, скорочення теломераз, зміни метаболізму клітин тощо. Ці зміни, а також молекулярні, хромосомні та інші аномалії в здорових клітинах первинних онкологічних хворих впливають на функціональний стан клітин, зокрема на їх радіочутливість, і це дає підстави вважати їх лише умовно нормальними [6–10]. Отже, додаткові радіаційно-індуковані пошкодження в цих клітинах внаслідок терапевтичного опромінення сприятимуть високому ризику виникнення променевих ускладнень [11]. При опроміненні радіочутливих форм пухлин відбувається їх деструкція без значущого ушкодження ложа пухлини, тобто оточуючих здорових тканин. Однак у деяких випадках для ефективною терапії радіорезистентних пухлин застосовують більші дози іонізуючого випромінювання (ІВ), що може викликати руйнування здорових тканин [5]. Тому ризик розвитку несприятливих променевих реакцій з боку нормальних тканин очікується достатньо високим. Новим підходом до вирішення цієї проблеми є комплексне визначення предикторів підвищеної радіочутливості тканин та органів з оточення пухлини для зниження ризику пізніх променевих ускладнень, у тому числі стохастичних ефектів – вторинних пухлин радіаційного генезу. Гіперрадіочутливість онкологічних хворих пов'язують з дефектами системи репарації NHEJ (non-homologous end joining), при якій подвійні розриви ДНК з'єднуються без участі гомологічних послідовностей ДНК. Найчастіше в репарованих сайтах виявляються делеції або інсерції основ [12].

Ряд дослідників пов'язує причини розвитку променевих ускладнень з боку здорових тканин з призначенням терапевтичного опромінення у високих разових та сумарних дозах, необхідних для локалізації онкологічного процесу, які перевищують толерантність цих тканин до дії ІВ. При цьому не завжди враховуються особливості розподілу погли-

тичних робіт, присвячених питанням лікування пізніх радіаційних ушкоджень органів малого тазу, і зазвичай вони мають описовий характер. Результати застосування сучасних методів консервативного лікування радіаційних ушкоджень органів малого тазу залишаються невтішними, супроводжуються частими рецидивами патологічного процесу, і не можуть задовольняти ні пацієнтів, ні лікарів.

Незважаючи на сучасну конформну стратегію ПТ, частина нормальних клітин з оточення пухлини неодмінно зазнає опромінення, що може обумовити розвиток віддалених променевих ускладнень [5]. Хоча тканини з оточення пухлини за даними гістологічного дослідження не відрізняються від норми, проте у них спостерігаються порушення метилювання, скорочення теломераз, зміни метаболізму клітин тощо. Ці зміни, а також молекулярні, хромосомні та інші аномалії в здорових клітинах первинних онкологічних хворих впливають на функціональний стан клітин, зокрема на їх радіочутливість, і це дає підстави вважати їх лише умовно нормальними [6–10]. Отже, додаткові радіаційно-індуковані пошкодження в цих клітинах внаслідок терапевтичного опромінення сприятимуть високому ризику виникнення променевих ускладнень [11]. При опроміненні радіочутливих форм пухлин відбувається їх деструкція без значущого ушкодження ложа пухлини, тобто оточуючих здорових тканин. Однак у деяких випадках для ефективною терапії радіорезистентних пухлин застосовують більші дози іонізуючого випромінювання (ІВ), що може викликати руйнування здорових тканин [5]. Тому ризик розвитку несприятливих променевих реакцій з боку нормальних тканин очікується достатньо високим. Новим підходом до вирішення цієї проблеми є комплексне визначення предикторів підвищеної радіочутливості тканин та органів з оточення пухлини для зниження ризику пізніх променевих ускладнень, у тому числі стохастичних ефектів – вторинних пухлин радіаційного генезу. Гіперрадіочутливість онкологічних хворих пов'язують з дефектами системи репарації NHEJ (non-homologous end joining), при якій подвійні розриви ДНК з'єднуються без участі гомологічних послідовностей ДНК. Найчастіше в репарованих сайтах виявляються делеції або інсерції основ [12].

Деякі дослідники пов'язують причини розвитку радіаційних ускладнень з боку здорових тканин з призначенням терапевтичного опромінення у високих разових та сумарних дозах, необхідних для локалізації онкологічного процесу, які перевищують толерантність цих тканин до дії ІВ. При цьому не завжди враховуються особливості розподілу погли-

неної дози в тканинах з оточення пухлини. Чинниками виникнення такої променевої реакції організму хворої можуть бути також супутні хронічні захворювання (у 70 % випадків), в тому числі цукровий діабет, тиреотоксикоз, тощо [13–15].

Використання брахітерапії, як променевого методу лікування хворих на РЕ, аргументовано підведенням високих доз ІВ до мішені-пухлини з найменшим променевим навантаженням на здорові тканини та критичні органи. Нещодавно в онкогінекології була випробувана технологія внутрішньопорожнинної дозиметрії *in vivo* з використанням мікродозиметрів у вигляді мікрокристалів при брахітерапії з джерелом опромінення  $^{192}\text{Ir}$  [16]. Порівняння даних *in vivo* дозиметрії з розрахунковими (запланованими) дозами показало, що виміряні дози в ділянці сечового міхура та в ректальній ділянці перевищують розрахункові також при брахітерапії раку передміхурової залози [17]. Це може бути однією з причин розвитку тяжких післяпроменевих ускладнень у хворих онкогінекологічного профілю і вказує, що поряд з проведенням фізичної дозиметрії в ряді випадків необхідний радіобіологічний супровід. Подібні дані отримані із залученням методів біодозиметрії. Тому визначення релевантних прогностичних біомаркерів (предикторів) опромінення до початку терапії є доцільним з метою прогнозу ступеня тяжкості ушкодження здорових тканин онкологічних хворих. Вивчення багатофакторного патогенезу пізніх променевих уражень, величини підведеної дози, числа фракцій, індивідуальної радіочутливості організму онкологічних хворих продовжується [4, 18, 19].

Серед кількісних закономірностей в радіобіології найбільш суттєвою є залежність величини індукованого ефекту від дози опромінення («доза-ефект») [20]. Ця закономірність впродовж багатьох років досліджується за рівнем радіаційно-індукованих аберацій хромосом в найбільш радіочутливих клітинах організму людини, а саме в лімфоцитах циркулюючого пулу крові, визнаних біодозиметрами/біоіндикаторами опромінення, які дозволяють моделювати радіочутливість соматичних клітин [21–23]. Відповідно до парадигм сучасної клінічної радіобіології [18] визначені закономірності мають вирішальне значення не тільки для реконструкції доз опромінення, а й для прогнозу виникнення побічних променевих реакцій у онкологічних хворих внаслідок терапевтичного опромінення. При рентгенівському тест-опроміненні (ТО) крові первинних хворих на РЕ в діапазоні доз 0,5–3,0 Гр нами встановлено дозозалежне підвищення рівня двонитко-

absorbed dose in tissues surrounding the tumor are not always taken into account. Concomitant chronic diseases (in 70 % of cases), including diabetes mellitus, thyrotoxicosis, etc., can also be the factors in occurrence of such a radiation reaction [13–15].

Administration of brachytherapy as a radiation treatment method for the EC patients is justified by the delivering of high radiation doses to the tumor target with a least radiation load on healthy tissues and critical organs. Recently, the technology of intracavitary *in vivo* dosimetry using microdosimeters in the form of microcrystals during brachytherapy with an  $^{192}\text{Ir}$  radiation source was tested in cancer management practice [16]. Comparison of *in vivo* dosimetry data with estimated (planned) doses showed that the measured doses in bladder and rectal area exceed estimated ones also during brachytherapy of prostate cancer [17]. This may be one of the sources of development of severe post-radiation complications in gynecological cancer patients and indicates that the radiobiological monitoring is required in some cases along with physical dosimetry approach. Similar data were obtained using the biodosimetry methods. Therefore, determination of the relevant prognostic biomarkers (predictors) of irradiation before the start of therapy is expedient in order to predict the severity grade of damage to the healthy tissues of cancer patients. Studies of the multifactorial pathogenesis of late radiation lesions, size of delivered dose, number of fractions, and individual radiosensitivity in cancer patients are going ahead [4, 18, 19].

Dependence of magnitude of the induced effect on the radiation dose (i.e., «dose-response») is the most significant entities among quantitative regularities in radiobiology [20]. For many years this regularity has been studied by the level of radiation-induced chromosome aberrations in the most radiosensitive cells, namely lymphocytes of the circulating blood pool, recognized as biodosimeters/bioindicators of exposure, which allowed modeling the radiosensitivity of somatic cells [21–23]. According to the paradigms of contemporary clinical radiobiology [18] the determined regularities are of crucial importance not only for reconstruction of radiation doses, but also for prediction of occurrence of adverse radiation reactions in cancer patients as a result of therapeutic irradiation. During the X-ray test irradiation (TI) of blood of the newly diagnosed RE patients in a dose range of 0.5–3.0 Gy we have established a dose-dependent



вих розривів ДНК у лімфоцитах у 1,75–2,53 раза, що призводило до зростання частоти аберацій хромосом у 2,1–5,6 раза [24]. При цьому характер дозової залежності цитогенетичного ефекту апроксимується лінійно-квадратичним рівнянням з перевагою лінійної компоненти. Залежність «доза-ефект» для променевих маркерів (дицентричних хромосом) апроксимується також рівнянням лінійно-квадратичної регресії з перевагою квадратичної компоненти, що узгоджується з положеннями класичної теорії утворення радіаційно-індукованих аберацій хромосом. Зроблено висновок, що вимогам, які пред'являються до предикторів радіочутливості клітин, високою мірою відповідають генетичні показники крові хворих на РЕ. Таким чином, генетичні показники слід вважати релевантними базовими критеріями радіочутливості немалігнізованих клітин з оточення та ложа пухлини ендометрію [23].

Зауважимо, що до цього часу не визначено характер залежності «доза–ефект» для біохімічних показників клітин крові онкологічних хворих, зміни яких передують та сприяють реалізації променевих ефектів на генетичному рівні. Біохімічні дослідження щодо визначення дозової залежності проводилися здебільшого в експериментах на тваринах [25, 26]. Наприкінці минулого сторіччя було запропоновано гіпотезу, відповідно до якої механізм радіаційно-індукованої нестабільності геному обумовлений стійким підвищенням утворення активних форм кисню (АФК), що призводить до оксидативного пошкодження ДНК і, як наслідок, формування аберацій хромосом та підвищення загибелі клітин [27]. Підвищення концентрації АФК у клітинах спричиняє появу високомутагенного 8-оксо-7,8-дигідро-2'-дезоксигуанозину, розриви ДНК, змінює профіль експресії генів, продукцію цитокінів та, відповідно, запальні реакції імунних клітин [28, 29]. Тривале зрушення про-антиоксидантної рівноваги є однією з причин порушення структури і функцій ключових ферментів, мембран.

Причинно-наслідковий зв'язок тривалої підвищеної генерації АФК в клітинах організму з пошкодженнями геному (мутації ДНК, одно-, двониткові розриви, хромосомні аберації, делеції, транслокації), може завершуватися утворенням неоплазм. Зокрема, у хворих на лімфому Ходжкіна, на відміну від здорових осіб, встановлено корелятивний зв'язок між концентрацією АФК і радіочутливістю [30], що має впливати на ефективність ПТ.

increase in the level of DNA double-strand breaks in lymphocytes by 1.75–2.53 times, which had led to increased frequency of chromosome aberrations by 2.1–5.6 times [24]. Herewith, the nature of dose dependence of cytogenetic effect is approximated by a linear-quadratic equation with excess of linear component. The «dose-response» relationship for radiation markers (e.g., dicentric chromosomes) is also approximated by the linear-quadratic regression equation with excess of quadratic component, which is consistent with provisions of the classical theory of formation of radiation-induced chromosome aberrations. It was concluded that genetic parameters of blood of EC patients to a high degree meet the requirements for predictors of cell radiosensitivity. Thus, genetic indicators should be considered as relevant basic criteria for radiosensitivity of non-malignant cells from the environment and bed of endometrial tumors [23].

Be it noted that the nature of «dose–response» dependence for biochemical parameters of blood cells in cancer patients, which changes precede and contribute to realization of radiation effects at the genetic level, has not yet been defined. Biochemical studies on determination of the dose dependence were mostly conducted in experimental animals [25, 26]. At the end of last century a hypothesis was proposed, according to which the mechanism of radiation-induced genome instability is caused by a steady increase in the formation of reactive oxygen species (ROS), which leads to oxidative damage to DNA and, as a result, to chromosome aberrations and intensified cell death [27]. Increase of intracellular ROS concentration leads to the production of highly mutagenic 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine, DNA breaks, abnormalities in the profile of gene expression, cytokine production and, accordingly, inflammatory reactions of immune cells [28, 29]. A long-term shift in the pro-/antioxidant balance is one of the sources of abnormal structure and functions of key enzymes and membranes.

The casual relationship of long-term increased intracellular generation of ROS with damage to the genome (DNA mutations, single- and double-strand breaks, chromosomal aberrations, deletions, translocations) can result in the formation of neoplasms. In particular, a correlative relationship between the concentration of ROS and radiosensitivity [30] was established in Hodgkin's lymphoma patients, which should affect the RT effectiveness in contrast to healthy individuals.

Вищезазначене свідчить про пріоритетність подальших досліджень, спрямованих на визначення релевантних біохімічних показників, які відображають зміни оксидативного статусу соматичних клітин онкологічних хворих до та внаслідок ПТ.

**МЕТА**

Визначення релевантних біохімічних показників радіочутливості крові хворих на рак ендометрію при тест-опроміненні в широкому діапазоні доз.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Методологія дослідження базувалася на розробленому на основі отриманих попередньо результатів власних досліджень та з урахуванням парадигм сучасної радіобіології алгоритмі реалізації променевих ефектів в немалігнізованих клітинах онкологічних хворих шляхом розвитку окисного стресу та генетичної нестабільності (рис.1).

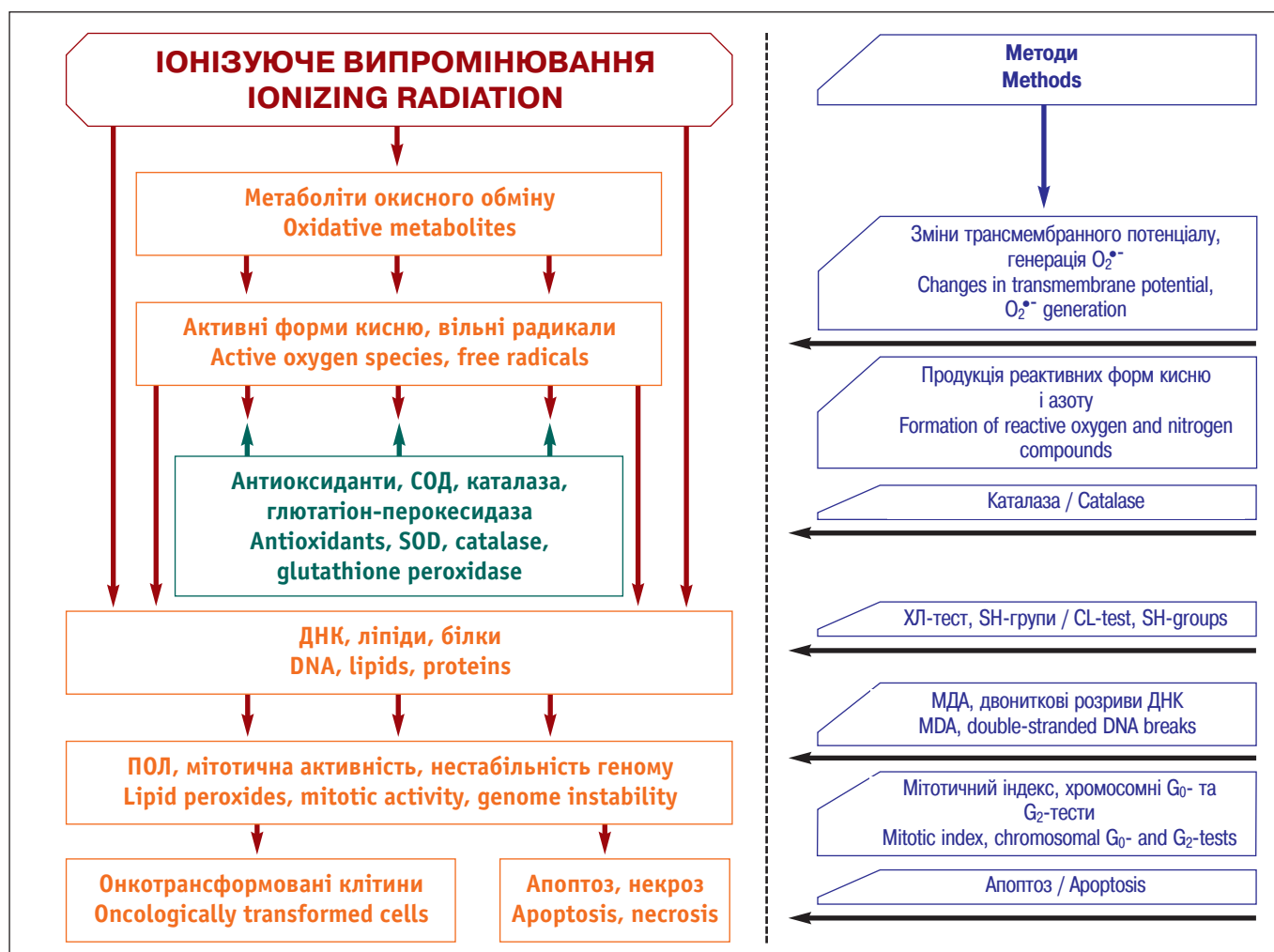
The aforesaid indicates the priority of further research aimed at determining the relevant biochemical indicators that reflect changes in oxidative status of somatic cells of cancer patients before and as a result of RT.

**OBJECTIVE**

Identification of the relevant biochemical indices of blood radiosensitivity in endometrial cancer patients under the test irradiation in a wide range of doses.

**MATERIALS AND METHODS**

The research methodology was based on the algorithm of realization of radiation effects in non-malignant cells of cancer patients. The algorithm was developed on the basis of previously obtained results of own research with taking into account the contemporary paradigms in radiobiology (Fig. 1).



**Рисунок 1.** Формування радіаційно-індукованих змін немалігнізованих клітин онкологічних хворих шляхом розвитку окисного стресу та генетичної нестабільності

**Figure 1.** Emergence of radiation-induced changes in non-malignant cells of cancer patients through the development of oxidative stress and genetic instability

Для виокремлення та обґрунтування предикторів радіочутливості клітин з оточення пухлини використано комплекс біохімічних показників, що характеризують поступовий розвиток оксидативного стресу: інтенсивність генерації супероксидного аніон-радикала ( $O_2^{\bullet-}$ ), прооксидантно-антиоксидантне співвідношення (ПАС) та вміст малонового діальдегіду (МДА). Відбір предикативних маркерів базувався на побудові та аналізі залежностей «доза-ефект» для досліджуваних біохімічних показників при ТО в широкому діапазоні доз, включаючи малі дози ІВ.

Перед початком досліджень від 42 первинних хворих на РЕ (група дослідження) та 27 здорових донорів (ЗД, група контролю) отримували інформовану згоду на участь у проведенні біомедичних досліджень відповідно до принципів, викладених у Гельсінській Декларації Всесвітньої медичної асоціації. Венозну кров поміщали в стерильні пробірки Vacutainer об'ємом 6 мл з антикоагулянтом Li-гепарин. Виділення лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) виконували з використанням ГІСТОПАК-1077 HYBRI-MAX згідно з інструкцією виробника (BioReagent, UK).

Тест-опромінення зразків крові виконували на рентгенівському апараті РУМ-17 Національного інституту раку МОЗ України. Умови опромінення: напруга на трубці – 180 кВ, струм – 10 мА, фільтр – 0,5 мм Cu + 1 мм Al, потужність дози опромінення – 0,55 Гр/хв, діапазон досліджуваних доз 0,5–3,0 Гр.

Інтенсивність генерації  $O_2^{\bullet-}$  ЛПК оцінювали методом хемілюмінесценції, що базується на використанні індикатора люцигеніну, який реагуючи з  $O_2^{\bullet-}$  висвічує кванти світла, що фіксуються приладом. Вимірювання здійснювали на приладі AutoLumat LB 953 (Germany) з відповідно внесеними для цього корективами у методику [31]. Визначали світлосуму реакції в імпульсах за 72 с (імп./72 с).

ПАС визначали у гемолізаті методом індукованої перексидом водню хемілюмінесценції (ХЛ-тест) з модифікаціями для проведення визначень на приладі AutoLumat LB 953 (Germany) [31]. Аналізували світлосуму реакції за 3 хв, що свідчить про ПАС хімічних продуктів у досліджуваній пробі. Дані виражали в імпульсах за 180 с (імп./180 с).

Вміст МДА у плазмі крові обстежених осіб визначали за методом, в основі якого лежить здатність утворювати з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) стійкий забарвлений триметиновий комплекс [32]. Вимірювання проводили на спектрофотометрі Agilent 8453 (USA) при довжині хвилі 532 нм і ширині кварцевої кювети 1 см. Вміст МДА розрахо-

A set of biochemical values characterizing the gradual emergence of oxidative stress was used to identify and substantiate the predictors of radiosensitivity of cells from around the tumor, including the intensity of generation of superoxide anion radical ( $O_2^{\bullet-}$ ), pro-/antioxidant ratio (PAR) and malondialdehyde (MDA) content. The selection of predictive markers was based on the construction and analysis of «dose-response» relationships for the studied biochemical values under TI in a wide range of doses, including the low-dose IR.

The informed consent to participate in biomedical research in accordance with the principles set forth in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association was received from the newly diagnosed EC patients (study group, n = 42) and healthy donors (HD, control group, n = 27) before the study launch. Venous blood was drawn in the sterile 6 mL Vacutainer tubes with Li-heparin anticoagulant. Isolation of peripheral blood lymphocytes (PBL) was performed using the HISTOPAK-1077 HYBRI-MAX according to the manufacturer's instructions (BioReagent, UK).

The test-irradiation of blood samples was performed on the RUM-17 X-ray machine at the National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine. Irradiation regimen provided the 180 kV voltage on tube, 10 mA current, 0.5 mm Cu + 1 mm Al filter, 0.55 Gy/min radiation dose rate, and 0.5–3.0 Gy range of doses.

The intensity of generation of  $O_2^{\bullet-}$  in PBL was evaluated by the chemiluminescence method using the probe, which reacting with  $O_2^{\bullet-}$  emits the light quanta detected by the device. Measurements were made on the AutoLumat LB 953 unit (Germany) with appropriate corrections made to the methodology [31]. The light sum of reaction was determined in pulses per 72 s (pulse/72s).

The PAR was determined in hemolysate by the method of hydrogen peroxide-induced chemiluminescence (ChL-test) with modifications to carry out measurements on the AutoLumat LB 953 device (Germany) [31]. The light sum of reaction in 3 min was analyzed, which indicated the PAS of chemical products in a sample under study. Data were expressed in pulses per 180 s (pulse/180s).

The blood plasma content of MDA was assayed by the method based on ability to form a stable colored trimethine complex with 2-thiobarbituric acid (ТБК) [32]. Measurements were performed on the Agilent 8453 spectrophotometer (USA) at a wavelength of 532 nm and a quartz cuvette width of 1 cm.

ували на підставі молярного коефіцієнта екстинції ( $\epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) та перераховували на кількість білка.

Статистичний аналіз результатів вимірювань та порівняння індивідуальних і середніх значень проводили згідно з [33] з використанням програм «MS Excel». Для оцінки достовірної різниці між окремими групами використовували *t*-критерій Стьюдента. Відмінності вважали достовірними за  $p \leq 0,05$ . Для визначення характеру дозових залежностей розраховували параметри моделі лінійної та лінійно-квадратичної регресії [34].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

### Інтенсивність генерації $\text{O}_2^{\bullet-}$ у ЛПК хворих на РЕ

Інтенсивність окисних процесів у клітинах організму відображає швидкість метаболізму в цілому. Активация вільнорадикальних реакцій зумовлюється генерацією АФК, головним чином  $\text{O}_2^{\bullet-}$ . При опроміненні швидкість напрацювання  $\text{O}_2^{\bullet-}$  збільшується, що може обумовити розвиток оксидативного стресу.

Одержані результати щодо інтенсивності генерації  $\text{O}_2^{\bullet-}$  в ЛПК хворих на РЕ свідчать про більш високий вихідний його рівень (в 1,34 раза) порівняно з середньгруповим значенням ЗД (рис. 2), що може вказувати на активацію у хворих процесів вільнорадикального окиснення внаслідок впливу метаболізму пухлини ендометрію.

Залежність «доза–ефект» для показника інтенсивності генерації  $\text{O}_2^{\bullet-}$  у хворих на РЕ складна та апроксимується моделлю лінійно-квадратичної регресії ( $Y = 842,59 - 205,06D + 49,15D^2$ ). Відмічено зменшення величини даного показника за низьких доз опромінення та в подальшому, при збільшенні променевого навантаження, незначне підвищення, відповідно до отриманих коефіцієнтів рівняння.

The MDA content was calculated from the molar extinction coefficient ( $\epsilon = 1.56 \cdot 10^5 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) and recalculated to the amount of protein.

Statistical analysis of the measured data and comparison of individual and average values was performed according to [33] using the MS Excel software. The Student's *t*-test was used to assess the difference significance between individual groups. Differences were considered significant at  $p \leq 0.05$ . Parameters of the linear and linear-quadratic regression models were calculated to evaluate the nature of dose dependence [34].

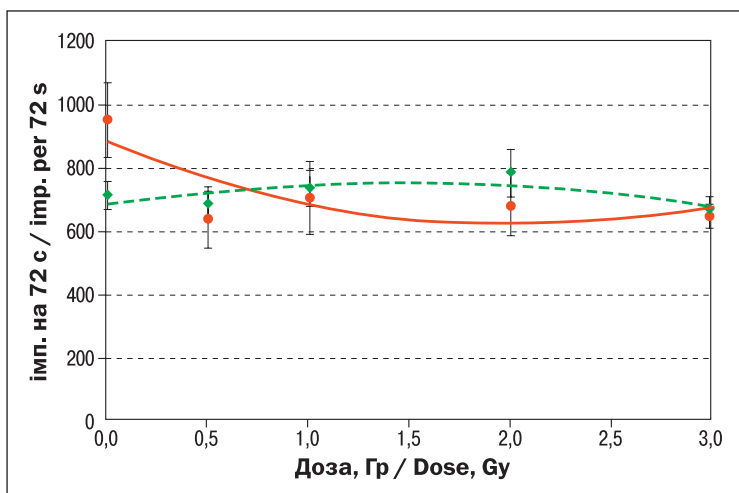
## RESULTS AND DISCUSSION

### Intensity of $\text{O}_2^{\bullet-}$ generation in PBL of EC patients

Intensity of oxidative processes in body cells reflects the metabolic rate as a whole. Activation of the free radical reactions is due to generation of ROS, mainly the  $\text{O}_2^{\bullet-}$ . During irradiation the rate of  $\text{O}_2^{\bullet-}$  generation increases, which can lead to development of oxidative stress.

The obtained results regarding intensity of  $\text{O}_2^{\bullet-}$  generation in PBL of EC patients indicated its higher initial level (by 1.34 times) compared to the mean group value in HD (Fig. 2), which could indicate the activation of free radical oxidation processes due to the influence of endometrial tumor metabolism.

The «dose–response» relationship for intensity of  $\text{O}_2^{\bullet-}$  generation in EC patients is complex being approximated by a linear-quadratic regression model ( $Y = 842.59 - 205.06D + 49.15D^2$ ). A decrease in this value was noted at the low radiation doses, and subsequently, a slight increase was seen with a rise of radiation load according to the obtained equation coefficients.



**Рисунок 2.** Інтенсивність генерації  $\text{O}_2^{\bullet-}$  лімфоцитами крові ЗД та первинних хворих на РЕ за тест-опромінення (0,5–3,0 Гр)

● ЗД; ● хворі на РЕ; ---- апроксимація залежності «доза–ефект» для ЗД; — апроксимація залежності «доза–ефект» для хворих на РЕ

**Figure 2.** Intensity of  $\text{O}_2^{\bullet-}$  generation in PBL of HD and newly diagnosed EC patients under the test-irradiation (0.5–3.0 Gy dose range)

● HD; ● EC patients; ---- approximation of the dose–response dependence for HD; — approximation of the dose–response dependence for EC patients



Результати, отримані при дослідженні інтенсивності генерації  $O_2^{\bullet-}$  лімфоцитами крові ЗД, представляють самостійний науковий інтерес. Більш детальний аналіз показав, що у ЗД, порівняно з хворими, відмічаються виразніші міжіндивідуальні варіації вихідних значень генерації супероксидного радикала, що дало змогу виокремити три групи щодо радіочутливості крові донорів (рис. 3, 4).

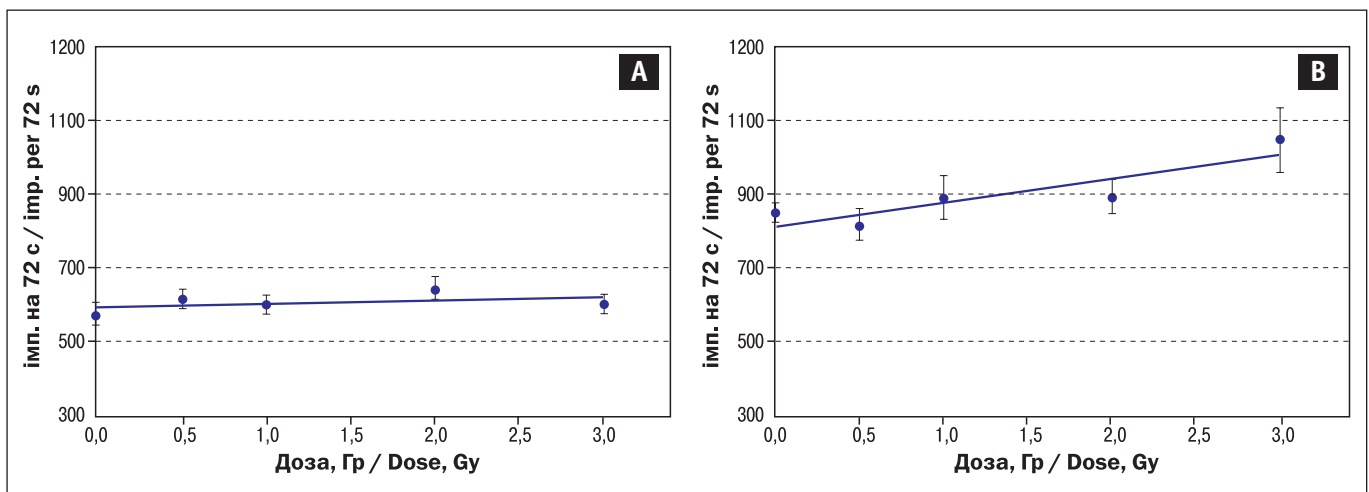
Вперше встановлено, що ЗД відрізняються вихідним рівнем швидкості генерації  $O_2^{\bullet-}$  лімфоцитами крові: з низькою (500–750 імп./72 с) та високою (750–1100 імп./72 с і більше) інтенсивністю генерації. Низькі рівні  $O_2^{\bullet-}$  свідчать про збалансованість окисно-відновних процесів та їх утримання в межах фізіологічної норми, а високі – про зрушення редокс-потенціалу в бік розвитку оксидативного стресу.

Аналіз характеру залежності «доза-ефект» підтверджує високу радіорезистентність донорів, лімфоцити яких характеризуються низькою вихідною інтенсивністю генерації  $O_2^{\bullet-}$  (група I; рис. 3 А). Опромінення крові навіть у дозі 2,0 та 3,0 Гр не призводить до суттєвих змін напрацювання  $O_2^{\bullet-}$ . Ця група складає 56 % серед обстежених осіб. Для другої групи донорів (група II, 30 %) характерні підвищені значення вихідного рівня генерації  $O_2^{\bullet-}$  та лінійне зростання ефекту з дозою. Швидкість генерації  $O_2^{\bullet-}$  досягає 125 % за ТО 3,0 Гр (рис. 3 В). Це означає, що променева реакція ЛПК (мобілізація ферментативних та неферментативних засобів антиоксидантного захисту), менш виражена порівняно з групою I та пояснюється їх обмеженням, генетично обумовленим лімітом або/та перманентним

Results obtained during the study on intensity of  $O_2^{\bullet-}$  generation in blood lymphocytes of HD are of separate scientific interest. A more detailed analysis showed that, compared to EC patients, there were more pronounced interindividual variations in the initial values of superoxide radical generation in HD, which made it possible to distinguish three groups regarding the radiosensitivity of donor blood (Fig. 3, 4).

For the first time a difference was established for HD in the initial level of  $O_2^{\bullet-}$  generation rate in blood lymphocytes featuring low (500–750 pulses/72s) and high (750–1100 pulses/72s and more) intensity of generation. Low levels of  $O_2^{\bullet-}$  indicated the balance of redox processes and their maintenance within physiological norm, while high levels indicated a shift in redox potential towards the development of oxidative stress.

Review of the nature of «dose-response» dependence confirmed the high radioresistance of donors whose lymphocytes were characterized by a low initial intensity of  $O_2^{\bullet-}$  generation (group I; Fig. 3A). Irradiation of blood even at a dose of 2.0 and 3.0 Gy had not lead to significant changes in  $O_2^{\bullet-}$  production. This group makes up 56 % of the examined persons. The second group of donors (group II, 30 %) was characterized by the elevated initial level of  $O_2^{\bullet-}$  generation and linear increase in response with dose. The rate of  $O_2^{\bullet-}$  generation had reached 125 % upon TI in 3.0 Gy doses (Fig. 3B). This means that the radiation reaction of PBL (mobilization of enzymatic and non-enzymatic pathways of antioxidant protection) was less pronounced compared to group I being explained by their limited, genetically deter-



**Рисунок 3.** Інтенсивність генерації  $O_2^{\bullet-}$  лімфоцитами крові ЗД з низьким (група I, А) та підвищеним (група II, В) вихідним рівнем за тест-опромінення (0,5–3,0 Гр)

**Figure 3.** Intensity of  $O_2^{\bullet-}$  generation in PBL from HD with low (Group I, A) and elevated (group II, B) initial level under the test irradiation (0.5–3.0 Gy dose range)

виснаженням фонду антиоксидантів внаслідок високої ефективності метаболізму (значні вихідні значення показника).

ТО виявило ще третю групу високорадіочутливих донорів (група III, решта 14 % обстежених), для осіб якої характерні значно вищі вихідні рівні  $O_2^{\bullet-}$  в ЛПК та лінійне зменшення величини показника з дозою опромінення, що свідчить про порушення генерації в дихальному ланцюгу мітохондрій або елімінацію клітин шляхом апоптозу на тлі обмеженого резерву антиоксидантних засобів (рис. 4).

Отримані дані щодо генерації  $O_2^{\bullet-}$  у ЛПК хворих на РЕ передбачають значні непрогнозовані порушення окисного метаболізму пацієнток за умов терапевтичного опромінення і тому даний показник може слугувати лише додатковим біомаркером для визначення радіочутливості здорових клітин з оточення пухлини.

### ПАС у гемолізатах крові хворих на РЕ

Інтегральним показником, що відображає загальний рівень інтенсивності вільнорадикальних процесів окиснення у тканинах організму та ефективність його гальмування ферментативними та неферментативними антиоксидантними системами, є ПАС. Порушення балансу про- та антиоксидантів внаслідок утворення вільних радикалів є одним із провідних механізмів формування структурно-функціональних ушкоджень і розвитку оксидативного стресу, який супроводжується накопиченням в тканинах та біологічних рідинах АФК і вторинних продуктів окиснювальної модифікації біомолекул (білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти).

Аналіз рівня ПАС виявив збільшення середньогрупового показника у гемолізаті хворих на РЕ в 1,30 раза, порівняно із ЗД: ( $22,90 \pm 1,14$ ) проти ( $17,84 \pm 0,95$ ) тис. імп./180 с; рис. 5. Це вказує на інтенсифікацію прооксидантних процесів у пацієнток.

mined shortage and/or permanent depletion of antioxidant reserve due to the high metabolic efficiency (significant initial values of the parameter).

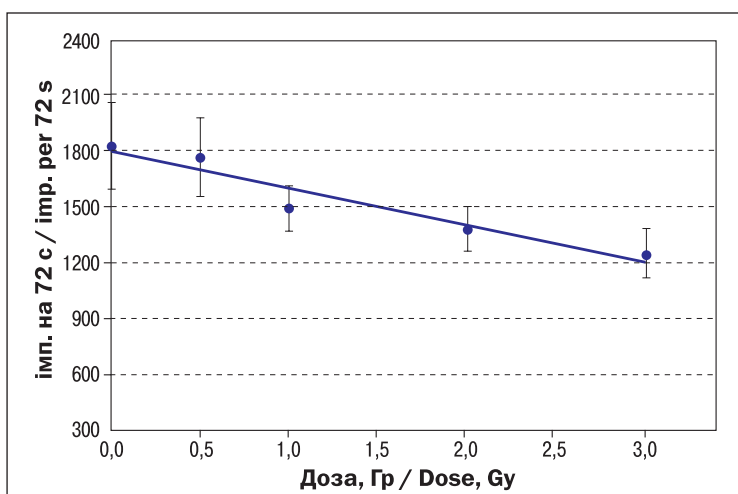
The TI delivery highlighted a third group of highly radiosensitive donors (group III, the remaining 14 % of the examined persons), where individuals were characterized by the significantly higher initial levels of  $O_2^{\bullet-}$  in PBL and linear value decrease with radiation dose, which indicated the disruption of generation in respiratory chain of mitochondria or elimination of cells by apoptosis against a background of a limited antioxidant reserve (Fig. 4).

The obtained data on generation of  $O_2^{\bullet-}$  in PBL of EC patients feature the unpredicted disorders of oxidative metabolism under therapeutic irradiation, and therefore this indicator can serve only as an additional biomarker for determining the radiosensitivity of healthy cells from around the tumor.

### PAR in blood hemolysate of EC patients

The PAR is an integral indicator reflecting the general level of intensity of free radical oxidation processes in tissues, and effectiveness of its inhibition by enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems. Dysbalance of pro- and antioxidants due to the formation of free radicals is one of the leading pathways in formation of structural and functional abnormalities and development of oxidative stress, being accompanied by accumulation of ROS and secondary products of oxidative modification of biomolecules (i.e., proteins, lipids, nucleic acids) in tissues and biological fluids.

Analysis of the PAR values indicated an increase in the mean group parameter in hemolysate of EC patients by 1.30 times, compared to HD, namely ( $22.90 \pm 1.14$ ) thousand pulses/180s vs. ( $17.84 \pm 0.95$ ) thousand pulses/180s (Fig. 5). This indicat-



**Рисунок 4.** Інтенсивність генерації  $O_2^{\bullet-}$  лімфоцитами крові ЗД з високим вихідним рівнем (група III) за тест-опромінення (0,5–3,0 Гр)

**Figure 4.** Intensity of  $O_2^{\bullet-}$  generation in blood lymphocytes from HD with high its initial level (group III) under the test irradiation (0.5–3.0 Gy dose range)

Однак, слід зазначити, що індивідуальні значення ПАС у крові пацієнок значно відрізнялись. Відмічено широку міжіндивідуальну варіабельність значень показника від 8535 до 40 627 імп./180 с ( $V_{\sigma} = 0,42$ ), що може свідчити про променеву реакцію організму конкретної хворої та про різний вихідний рівень окисного метаболізму. 58 % обстежених хворих характеризувалися підвищенням середнього рівня ПАС  $[(28,98 \pm 1,05)$  тис. імп./180с] на 62 % у порівнянні з його значенням в ЗД. Водночас, у решти хворих спостерігали знижений на 25 % рівень ПАС –  $(13,43 \pm 0,72)$  тис. імп./180с.

За результатами ТО зразків крові побудовано дозові залежності значень показника, за якими можна оцінювати реакцію-відповідь на опромінення, враховуючи захисно-компенсаторні можливості кожної особи, зокрема її антиоксидантний потенціал.

Залежність «доза–ефект» за середнім значенням ПАС у ЗД апроксимувалась рівнянням лінійної регресії ( $Y = 18,57 + 1,15D$ ), невисоке позитивне значення лінійного коефіцієнта якої вказує на незначне посилення прооксидантних процесів зі збільшенням дози опромінення, а відповідний коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0,73$  – на відповідність застосованої регресійної моделі (див. рис. 5). Збільшення ПАС при цьому становило 6–20 %, відповідно при ТО 0,5–3,0 Гр. Такий незначний відсоток підвищення на рівні тенденції середньогрупового значення ПАС при ТО пояснюється різною реакцією організму на дію радіації. У групі ЗД поряд з особами, які характеризуються збільшенням прооксидантних процесів із дозою ТО, виявлено такі, для яких характерним є зниження рівня ПАС у крові за ТО, порівняно зі значенням показника неопроміненої крові [35].

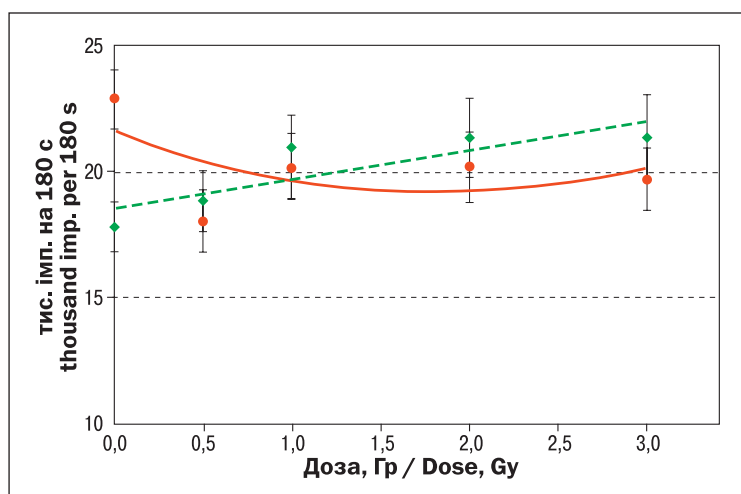
У хворих на РЕ калібрувальна крива залежності середньогрупових значень ПАС у крові від дози

ed the intensification of pro-oxidant processes in female patients. However, it should be noted that individual values of PAR differed significantly. A wide inter-individual variability of the values from 8,535 to 40,627 pulses/180s ( $V_{\sigma} = 0.42$ ) was noted, which could indicate the radiation reaction of a specific patient body and a different initial intensity of oxidative metabolism. The 58 % of patients were characterized by an increase in the average PAS level  $[(28.98 \pm 1.05)$  thousand pulses/180s] by 62 % compared to this value in HD. At the same time, the rest of patients had a 25 % decrease in PAR level of  $(13.43 \pm 0.72)$  thousand pulses/180s.

Based on the results of TI of blood samples the dose dependencies of indicator values were developed, which can be used to evaluate the reaction-response to irradiation, taking into account protective and compensatory capabilities of each person, with their antioxidant potential in particular.

The «dose–response» dependence by an average value of PAR in HD was approximated by the linear regression equation ( $Y = 18.57 + 1.15D$ ), the low positive value of linear coefficient of which indicated a slight amplification in pro-oxidant processes with an increase in radiation dose, and the corresponding coefficient of determination  $R^2 = 0.73$  indicated an appropriateness of the applied regression model (Fig. 5). The increase in PAS at that was 6–20 % respectively upon TI in 0.5–3.0 Gy dose range. Such insignificant percentage increase at the trend level of the mean group value of PAR under TI was explained by the different reaction to irradiation. There were persons characterized by a lowered PAR in the blood after TI compared to the non-irradiated blood in HD group, along with individuals characterized by an increase in pro-oxidant processes with the TI dose [35].

The calibration curve of dependence of the mean group PAR values in the blood on the TI dose (0.5–3.0



**Рисунок 5.** Прооксидантно-антиоксидантне співвідношення у гемолізаті ЗД та первинних хворих на РЕ за тест-опромінення (0,5–3,0 Гр)  
 ● ЗД; ● хворі на РЕ; ---- апроксимація залежності «доза–ефект» для ЗД; — апроксимація залежності «доза–ефект» для хворих на РЕ

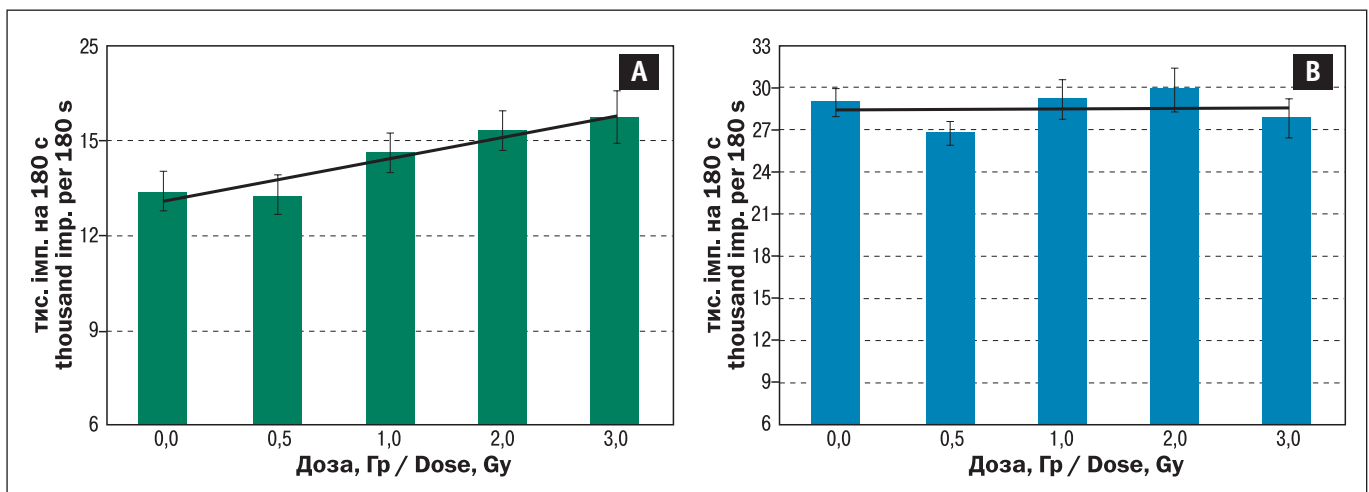
**Figure 5.** Pro-/antioxidant ratio in hemolysate of HD and newly diagnosed EC patients under the test irradiation (0.5–3.0 Gy dose range)  
 ● HD; ● EC patients; ---- approximation of the dose–response dependence for HD; — approximation of the dose–response dependence for EC patients

ТО (0,5–3,0 Гр) апроксимувалася моделлю лінійно-квадратичної регресії ( $Y = 21,59 - 2,62D + 0,71D^2$ ) зі зниженням показника при опроміненні 0,5 Гр на 21 % ( $p \leq 0,05$ ) та подальшим незначним його збільшенням, на що вказують відповідні коефіцієнти рівняння ( $\alpha = -2,62$  та  $\beta = 0,71$ ; див. рис. 5). Коефіцієнт детермінації становить 0,27, що доводить низький рівень зв'язку між дозою і значенням ПАС у застосованій моделі. Тому в подальшому було проведено аналіз залежності «доза–ефект» відповідно до вищезазначеного вихідного рівня ПАС у хворих на РЕ. Виявлено, що у хворих з низьким вихідним рівнем ПАС у крові відбувається дозозалежне підвищення значень показника, яке апроксимується рівнянням лінійної регресії:  $Y = 13,32 + 0,97D$ ;  $R^2 = 0,91$  (рис. 6 А). Слід відмітити, що за дози 0,5 Гр середнє значення показника ПАС не відрізнялося від значення такого у крові без ТО. В подальшому з підвищенням дози опромінення рівень ПАС збільшувався і за дози 2,0 та 3,0 Гр, що відповідає такому при застосуванні терапевтичного опромінення, та був в 1,15 та 1,2 рази відповідно вищим за такий у зразку без ТО ( $p \leq 0,05$ ). Тобто, в даному випадку спостерігали інтенсифікацію прооксидантних процесів зі збільшенням радіаційного навантаження.

Водночас значення ПАС у крові пацієток з його підвищеним вихідним рівнем не змінювалося зі збільшенням дози ТО (рис. 6 В). Це може вказувати на стійкість системи крові до зовнішніх чинників, і зокрема, такого потужного чинника як іонізуюча радіація, за рахунок, ймовірно, ферментативних та неферментативних антиоксидантних систем захис-

Gy range) in EC patients was approximated by the linear-quadratic regression model ( $Y = 21,59 - 2,62D + 0,71D^2$ ) with a decrease of value by 21 % ( $p \leq 0,05$ ) under irradiation to 0.5 Gy and its subsequent slight increase, as indicated by corresponding coefficients of the equation ( $\alpha = -2,62$  and  $\beta = 0,71$ ; Fig. 5). The determination coefficient was 0.27, which proved the low level of association between the dose and PAR value in the applied model. Therefore, an analysis of the «dose–response» dependence was carried out next in accordance with the above-mentioned initial level of PAR in EC patients. It was found that in cases of low initial level of PAR there was a dose-dependent increase in the values, which was approximated by the linear regression equation:  $Y = 13,32 + 0,97D$ ;  $R^2 = 0,91$  (Fig. 6A). It should be noted that for a dose of 0.5 Gy the average value of PAR did not differ from that with no TI. Subsequently, with an increase in radiation dose the PAR level was rising under 2.0 and 3.0 Gy dose irradiation, which corresponded to that during therapeutic exposure being 1.15 and 1.2 times higher, respectively, than in the sample not exposed to TI ( $p \leq 0,05$ ). That is, in this case, the intensification of pro-oxidant processes was observed with an increase in radiation load.

Meanwhile, the PAR in patients with its elevated initial level did not change with an increase in TI dose (Fig. 6B). This could indicate a resistance of blood system to external factors, and such a powerful factor as IR in particular, probably due to enzymatic and non-enzymatic antioxidant protection systems, which were activated in response to the



**Рисунок 6.** Прооксидантно-антиоксидантне співвідношення у гемолізаті первинних хворих на РЕ з низьким (А) та високим (В) вихідним рівнем показника за тест-опромінення (0,5–3,0 Гр)

**Figure 6.** Pro-/antioxidant ratio in hemolysate from the newly diagnosed EC patients with low (A) and high (B) initial level under the test irradiation in 0.5–3.0 Gy dose range



ту, що активувались у відповідь на підвищений рівень прооксидантних процесів у крові хворих на РЕ.

Таким чином, отримані дані вказують на зміни окисного метаболізму у крові первинних хворих на РЕ, що є реакцією організму на онкологічний процес. Обстежені хворі характеризуються різним вихідним рівнем інтенсивності вільнорадикальних процесів у крові за визначеними значеннями ПАС: у 58 % обстежених рівень ПАС підвищено в 1,62 раза порівняно із ЗД, у решти 42 % – знижено в 1,33 раза. Відповідно до цього хворі відрізнялися реакцією на додаткове радіаційне навантаження: підвищення ПАС з дозою за низького вихідного рівня (до 1,2 раза за дози 3,0 Гр;  $p < 0,05$ ) та відносна стабільність показника за його високого вихідного значення. Тому показник ПАС може бути лише додатковим прогностичним біомаркером при променевому лікуванні хворих.

### **Вміст МДА у плазмі крові хворих на РЕ**

МДА – ендогенний альдегід, що утворюється внаслідок пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) і вважається біомаркером оксидативного стресу. Це токсична сполука, яка має високу реакційну здатність, посилюючи перебіг патологічного процесу. Вона здатна вступати в реакцію з нуклеїновими кислотами, фосфоліпідами та амінокислотами, змінюючи їх функції, що призводить до значних негативних наслідків. МДА зменшує проникність і погіршує плинність мембран, спричиняючи появу зшивок між ліпідами та мембранами. МДА розглядають як сигнал про наявність процесів, пов'язаних з виникненням оксидативних стресових ситуацій. Визначення концентрації цього альдегіду є важливою складовою у проведенні діагностики захворювань різної етіології. Щодо використання даного показника для оцінки радіочутливості людини – відомі поодинокі роботи. Зв'язок між інтенсивністю ПОЛ в плазмі крові та структурною цілісністю ДНК лімфоцитів встановлено лише за впливу малих доз іонізуючої радіації [36].

Визначення МДА в плазмі крові первинних хворих на РЕ виявило його підвищений вміст порівняно з величинами в осіб групи контролю в 3,20 раза:  $(60,87 \pm 4,93)$  проти  $(18,93 \pm 2,05)$  мкМ/г білка;  $p \leq 0,05$  (рис. 7).

Спостерігалася висока міжіндивідуальна варіабельність даного показника як у крові хворих до опромінення, так і при аналізі характеру дозових залежностей. При *in vitro* опроміненні відмічали зростання вмісту МДА у плазмі крові пацієнток із підви-

increased level of pro-oxidant processes in blood of EC patients.

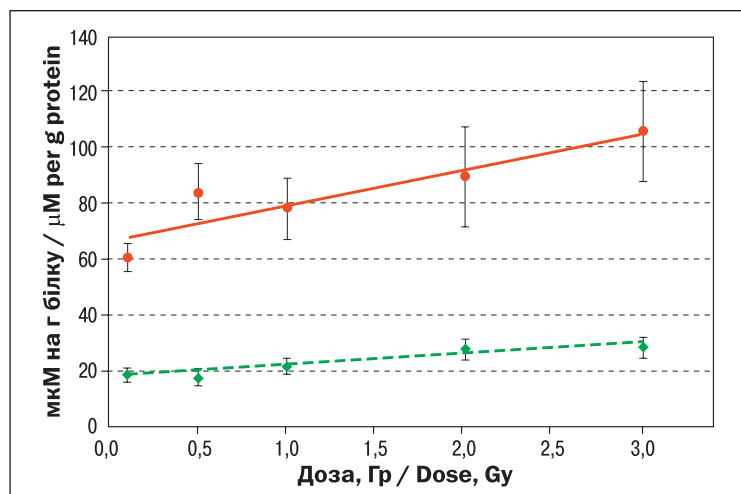
Thus, the obtained data indicated changes in oxidative metabolism in blood of the newly diagnosed EC patients, which was a reaction to the cancer process. The patients were characterized by different initial intensity of free radical processes in blood according to the determined PAR values, i.e., in 58 % of them the PAR value was increased by 1.62 times compared to HD, while in the remaining 42 % it was decreased by 1.33 times. Accordingly, there was a different response in the patients to additional radiation exposure, namely an increase in PAR with the dose at a low initial level (up to 1.2 times for doses of 3.0 Gy;  $p < 0.05$ ) and relative stability of the parameter at its high initial value. Therefore, PAR can only be an additional prognostic biomarker in radiation treatment of cancer patients.

### **MDA plasma content in EC patients**

MDA is an endogenous aldehyde formed as a result of lipid peroxidation (LPO) and is considered a biomarker of oxidative stress. It is a toxic compound with high reactivity, exacerbating the course of cancer process. It is able to react with nucleic acids, phospholipids and amino acids, changing their functions, which leads to the significant negative consequences. MDA reduces permeability and impairs fluidity of membranes, causing the appearance of crosslinks between lipids and membranes. MDA is considered a signal of the processes associated with occurrence of oxidative stress conditions. Determining the concentration of this aldehyde is an important tool in diagnosis of diseases of various etiology. There are only few scientific publications devoted to the use of this marker for evaluation of human radiosensitivity. Relationship between the intensity of LPO in blood plasma and structural integrity of lymphocyte DNA was established only under the influence of low-dose IR [36].

MDA assay in blood plasma of the newly diagnosed cancer patients revealed its increased content compared to the control group by 3.20 times, i.e.,  $(60.87 \pm 4.93)$   $\mu\text{M/g}$  of protein versus  $(18.93 \pm 2.05)$   $\mu\text{M/g}$  of protein ( $p \leq 0.05$ ) (Fig. 7).

High interindividual variability of this parameter was observed both in the blood of patients before irradiation and in the analysis of nature of dose dependence. During the *in vitro* irradiation, an increase in MDA content in blood plasma of patients was noted



**Рисунок 7.** Вміст МДА у плазмі крові ЗД та первинних хворих на РЕ за тест-опромінення (0,5–3,0 Гр)

● ЗД; ● хворі на РЕ; --- апроксимація залежності «доза–ефект» для ЗД; — апроксимація залежності «доза–ефект» для хворих на РЕ

**Figure 7.** MDA content in blood plasma of HD and newly diagnosed EC patients under the test irradiation in 0.5–3.0 Gy dose range

● HD; ● EC patients; --- approximation of the dose–response dependence for HD; — approximation of the dose–response dependence for EC patients

щенням дози ТО (0,5–3,0 Гр), що апроксимується моделлю лінійної регресії  $Y = 67,44 + 12,52D$ ;  $R^2 = 0,85$ . Зареєстровано збільшення середньогрупового значення показника залежно від дози ТО в 1,29–1,74 разів ( $p \leq 0,05$ ). Ефекти малих доз опромінення (0,5 Гр) диференціюються:  $(85,03 \pm 8,9)$  проти вихідного рівня –  $(60,87 \pm 4,93)$  мкМ/г білка (див. рис. 7). Подібна лінійна дозова залежність виявлена і для ЗД.

Наявність чіткої дозової залежності вмісту МДА у плазмі крові онкологічних хворих, реакція на малі дози опромінення, доступність біологічного матеріалу відповідають основним вимогам клінічної радіобіології до релевантних показників радіочутливості клітин людини [18]. Інтенсифікація процесів ПОЛ (підвищення вмісту МДА) у крові хворих до початку променевої терапії свідчить про розвиток окисного стресу в здорових радіочутливих клітинах з оточення пухлини. Терапевтичне опромінення може підвищувати ризик виникнення променеви́х ускладнень в цих клітинах.

Отримані дані корисні для індивідуально обґрунтованої ПТ, яка враховує радіобіологічні передумови прогнозу, у тому числі високий ризик розвитку пізніх променеви́х ускладнень [24].

## ВИСНОВОК

Доведено, що лінійний характер дозової залежності вмісту МДА в плазмі крові хворих на рак ендометрію та реакція на малі дози опромінення є базовими критеріями для визнання МДА релевантним прогностичним біохімічним показником радіочутливості здорових клітин із оточення пухлини. Вміст МДА в плазмі крові онкогінекологічних хворих доцільно визначати з метою виявлення пацієнток з високим ризиком променеви́х ускладнень.

with an increase in TI dose (0.5–3.0 Gy range), which was approximated by the linear regression model  $Y = 67.44 + 12.52D$ ;  $R^2 = 0.85$ . A 1.29–1.74 times increase in the mean group value was registered depending on TI dose ( $p \leq 0.05$ ). The low-dose effects of radiation (0.5 Gy) were differentiated, i.e.,  $(85.03 \pm 8.9)$   $\mu\text{M/g}$  of protein vs. initial level of  $(60.87 \pm 4.93)$   $\mu\text{M/g}$  of protein (see Fig. 7). Similar linear dose dependence was also found for the HD.

Clear dose dependence of MDA content in blood plasma of cancer patients, reaction to low-dose irradiation, and availability of biological material meet the basic requirements in clinical radiobiology for the relevant markers of human cell radiosensitivity [18]. Intensification of LPO processes (i.e. increased MDA content) in the blood of patients before administration of radiation therapy indicated the emergence of oxidative stress in healthy radiosensitive cells from around the tumor. Therapeutic irradiation may increase the risk of radiation complications in these cells.

The obtained data are useful for individually justified RT, with taking into account the radiobiological preconditions of prognosis, including the high risk of late radiation complications [24].

## CONCLUSION

It has been proven that linear nature of dose dependence of MDA content in blood plasma of endometrial cancer patients and response to low-dose radiation are the basic criteria for recognizing MDA as a relevant prognostic biochemical indicator of radiosensitivity of healthy cells in tumor environment. It is advisable to determine the MDA content in blood plasma of gynecological cancer patients in order to identify the subjects with a high risk of radiation complications.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention / ed. by C. P. Wild, E. Weiderpass, B. W. Stewart. International Agency for Research on Cancer, 2020. 594 p.
2. Рак в Україні, 2019-2020 рр. / З. Федоренко, Ю. Михайлович, Є. Горох та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. Київ : Національний інститут раку, 2021. Т. 22. С. 145. URL: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index\\_e.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index_e.htm) (дата звернення: 13.01.2022).
3. Терапевтичне опромінення хворих онкогінекологічного профілю та можливість прогнозу променеви ускладнень / В. С. Іванкова, В. М. Михайленко, Е. А. Дьоміна та ін. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. 29, № 2. С. 34–51.
4. Domina E., Philchenkov A., Dubrovskaya A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2018. Vol. 23, no. 1. P. 69–92. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018026308.
5. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects / H. Suit, S. Goldberg, A. Niemierko, et al. *Radiat. Res.* 2007. Vol. 167, no. 1. P. 12–42. doi: 10.1667/RR0527.1.
6. Дёмина Э. А. Хромосомные аномалии в лимфоцитах крови первичных онкологических больных в постчернобыльском периоде. *ScienceRise: Biological Science*. 2016. № 1. С. 20–25.
7. Біохімічні та цитогенетичні показники лімфоцитів периферичної крові хворих на рак передміхурової залози / Е. А. Дьоміна, Е. О. Стаховський, О. В. Сафронова, та ін. *Доповіді Національної академії наук України*. 2018. № 4. С. 102–109. doi: [doi.org/10.15407/dopovidi2018.04.102](https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.04.102)
8. Proteomic approaches to identify biomarkers predictive of radiotherapy outcomes / J. Lacombe D. Azria, A. Mange, J. Solassol. *Expert Rev. Proteomic*. 2013. Vol. 10, no. 1. P. 33–42. doi: 10.1586/epr.12.68.
9. МикроРНК в крови пациентов с раком предстательной железы как возможный показатель ранних осложнений лучевой терапии / Л. В. Шулинина, В. Ф. Михайлов, Н. Ф. Раева и др. *Радиац. биология. Радиоэкология*. 2017. Т. 57, № 6. С. 598–607. doi: 10.7868/S0869803117060042.
10. In vivo versus in vitro individual radiosensitivity analysed in healthy donors and in prostate cancer patients with and without severe side effects after radiotherapy / K. Brzozowska, M. Pinkawa, M. J. Eble et al. *J. Radiat. Biol.* 2012. Vol. 88, no. 5. P. 405–413. doi: 10.3109/09553002.2012.666002.
11. Denham S. W., Hauer-Jensen M., Peters H. S. Is it time for a new formalism to categories normal tissue radiation injury? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 50, no. 5. P. 1105–1106. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01556-5.
12. Liver M. R. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annu. Rev. Biochem.* 2010. Vol. 79, no. 1. P. 181–211. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.093131.

## REFERENCES

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. 594 p.
2. Cancer in Ukraine 2019-2020: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. 2021;22:145. URL: [CANCER IN UKRAINE 2019-2020 – Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine Vol.22 \(ncru.inf.ua\)](http://www.ncru.inf.ua) (accessed: 13.01.2022).
3. Ivankova VS, Mykhailenko VM, Domina EA, Khrulenko TV, Baranovska LM, Hrinchenko OO. [Therapeutic irradiation in the management of gynecological cancer and predictability of radiation-induced complications]. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2001;29(2):34-51. doi: 10.46879/ukroj.2.2021.34-51. Ukrainian.
4. Domina E, Philchenkov A, Dubrovskaya A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Crit Rev Oncog*. 2018; 23(1-2):69-92. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018026308.
5. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subject. *Radiat Res*. 2007 Jan. 1; 167(1):12-42. doi: 10.1667/RR0527.1.
6. Domina EA. [Chromosomal abnormalities in blood lymphocytes of primary cancer patients in post-chernobyl period]. *ScienceRise: Biological Science*. 2016;1(1):20-25. Russian.
7. Domina EA, Stakhovskiy TV, Safronova OV, Druzhyna MO, Makovetska LI, Glavin OA, et al. [Biochemical and cytogenetic indices of peripheral blood lymphocytes in patients with prostate cancer]. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2018; (4): 102-109. doi: [doi.org/10.15407/dopovidi2018.04.102](https://doi.org/10.15407/dopovidi2018.04.102). Ukrainian.
8. Lacombe J, Azria D, Mange A, Solassol J. Proteomic approaches to identify biomarkers predictive of radiotherapy outcomes. *Expert Rev Proteomic*. 2013;10(1):33-42. doi: 10.1586/epr.12.68.
9. Shulynyna LV Mykhailov VF, Raeva NF, Saleeva DV, Neznanova MV, Zasukhina GD. [MicroRNA in the blood of patients with prostate cancer as a possible indicator of early complications of radiation therapy]. *Radiats Biol Radioecol*.2017;57(6):598-607. Russian.
10. Brzozowska K, Pinkawa M, Eble MJ, Muller W-U, Wojcik A, Kriehuber R, et al. In vivo versus in vitro individual radiosensitivity analysed in healthy donors and in prostate cancer patients with and without severe side effects after radiotherapy. *J Radiat Biol*. 2012;88(5): 405-413. <https://doi.org/10.3109/09553002.2012.666002>.
11. Denham SW, Hauer-Jensen M, Peters HS. Is it time for a new formalism to categories normal tissue radiation injury? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50(5):1105–6. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01556-5.
12. Liver MR. The mechanism of double-strand DNA break repair by the nonhomologous DNA end-joining pathway. *Annu Rev Biochem*. 2010; 79(1):181-211. doi: 10.1146/annurev.biochem.052308.093131.



13. Kennedy G. D., Heise C. P. Radiation colitis and proctitis. *Clin. Colon Rectal Surg.* 2007. Vol. 20, no. 1. P. 64–72. doi: 10.1055/s-2007-970202.
14. Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and manegment / J. Phan, D. A. Swanson, L. B. Levy, et al. *Cancer.* 2009. Vol. 115, no. 9. P. 1827–1839. doi: 10.1002/cncr.24223.
15. Effects of brachytherapy on cytogenetic parameters and oxidative status in peripheral blood lymphocytes of gynecologic cancer patients / V. S. Ivankova, E. A. Domina, T. V. Khrulenko et al. *Exp Oncol.* 2021. Vol. 43, no. 3. P. 242–246. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16514.
16. «In vivo» dosimetry for adjuvant brachytherapy of endometrial cancer / G. Z. Kulieva, V. F. Stepanenko, V. V. Bogacheva et al. *Матеріали конференції с міжнародним участием «Радіобіологічні основи лучевої терапії»* (м. Дубна, 17–18 октября 2019). Дубна, 2019. С. 91–92.
17. Внутріполостна автономна «in vivo» дозиметрія при високопотужній брахітерапії передстатальної залози з використанням  $^{192}\text{Ir}$ : розробка технології і перші результати / В. Ф. Степаненко, В. А. Бірюков, А. Д. Каприн і др. *Радіація і ризик.* 2017. Т. 26, № 2. С. 72–82.
18. Джойнер М. С., Когель О. Д. Основы клинической радиобиологии : пер. с англ. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2017. 600 с.
19. Domina E. A. Early and late radiation effects in healthy tissues of oncologic patients under therapeutic irradiations. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2017. No. 22. P. 23–37. doi:10.33145/2304-8336-2017-22-23-37
20. Domina E. A. The dependence of dose-effects in human radiation cytogenetics. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2019. No. 24. С. 235–249. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-235-249.
21. Гриневич Ю. А., Деміна Э. А. Иммунные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений. Київ : Авіценна, 2021. 384 с.
22. Деміна Э. А. Радиогенный рак: эпидемиология и первичная профилактика. Київ : Наукова думка, 2016. 196 с.
23. Чернобыль. Зона відчуження / за ред. В. Г. Бар'яхтара. Київ : Наукова думка, 2001. 521 с.
24. Практичні підходи до виявлення хворих на рак ендометрію з підвищеним ризиком ускладнень променевої терапії на основі предикторів радіочутливості клітин із оточення пухлини : методичні рекомендації МОЗ України / Е. А. Дьоміна, Л. І. Маковецька, О. О. Грінченко та ін. Київ : ДІА, 2021. 28 с.
25. Липська А. І. Реакція-відповідь при різних режимах опромінення тварин. *Ядерна фізика та енергетика.* 2007. Т. 20, № 2. С. 105–109.
26. Маковецька Л. І., Гриневич Ю. П., Дрозд І. П. Перекисні процеси у крові тварин за разового надходження до організму  $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ . *Ядерна фізика та енергетика.* 2008. Т. 25, № 3. С. 80–84.
27. Radiation-induced genomic instability and persisting oxidative stress in primary bone marrow cultured / S. M. Clutton, K. M. Townsend,
13. Kennedy GD, Heise CP. Radiation colitis and proctitis. *Clin. Colon Rectal Surg.* 2007 Feb; 20(1):64-72. doi: 10.1055/s-2007-970202.
14. Phan J, Swanson DA, Levy LB, Kudchadker RJ, Bruno TL, Frank SJ. Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and manegment. *Cancer.* 2009; 115(9):1827-1839. doi: 10.1002/cncr.24223.
15. Ivankova VS, Domina EA, Khrulenko TV, Makovetska LI, Hrinchenko OO, Baranovska LM. Effects of brachytherapy on cytogenetic parameters and oxidative status in peripheral blood lymphocytes of gynecologic cancer patients. *Exp Oncol.* 2021;43(3):242-246. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16514.
16. Kulieva GZ, Stepanenko VF, Bogacheva W et al. «In vivo» dosimetry for adjuvant brachytherapy of endometrial cancer. *Proceedings of the conference with international participation «Radiobiological foundations of radiation therapy»*; 2019 Oct. 17-18; Dubna, Russia. 2019. p. 91-92.
17. Stepanenko VF, Birukov VA, Kaprin AD, Galkin VN, Ivanov SA, Karyakin OB, et al. [Intracavitary offline «in vivo» dosimetry for high dose-rate prostate brachytherapy with  $^{192}\text{Ir}$ : development of technology and first results of its application]. *Radiation and risk.* 2017;26(2):72-82. Russian.
18. Joyner MC, Kogel OD. [Fundamentals of clinical radiobiology]. Moscow: BINOM; 2017. 600 p. Russian.
19. Domina EA. Early and late radiation effects in healthy tissues of oncologic patients under therapeutic irradiations. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2017;(22):23-37. doi:10.33145/2304-8336-2017-22-23-37.
20. Domina EA. The dependence of dose-effects in human radiation cytogenetics. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2019;(24):235-249. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-235-249.
21. Hrynevych YuA, Domina EA. [Immune and cytogenetic effects of dense and rare ionizing radiation]. Kyiv: Avicenna; 2021. 384 p. Russian.
22. Domina EA. Radiogenic cancer: epidemiology and primary prevention. Kyiv: Naukova Dumka; 2016. 196 p. Russian.
23. [Chornobyl. Exclusion zone] / ed. by V. G. Baryahtar. Kyiv: Naukova Dumka, 2001. 521 p. Ukrainian.
24. Domina EA, Makovetska LI, Hrinchenko OO et al. Practical approaches to the detection of patients with endometrial cancer with an increased risk of complications of radiation therapy based on predictors of radiosensitivity of cells from the tumor environment [methodical recommendations of the Ministry of Health of Ukraine]. Kyiv: DIA; 2021. 28 p. Ukrainian.
25. Lypska AI. [The reaction-response of organism at different modes irradiation of the animals]. *Nuclear Physics and Atomic Energy.* 2007;20(2):105-109. Ukrainian.
26. Makovetska LI, Grinevich YuP, Drozd IP. [Lipid peroxidation in the rat blood under the single alimentary incorporation of  $^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$ ]. *Nuclear Physics and Atomic Energy.* 2008;25(3):80-84. Ukrainian.
27. Clutton SM, Townsend KM, Walker C, Ansell JD, Wright EG. Radiation-induced genomic instability and persisting oxidative



- C. Walker et al. *Carcinogenesis*. 1996. Vol. 17, no. 8. P. 1633–1639. doi: 10.1093/carcin/17.8.1633.
28. Bentzen S. M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat. Rev. Cancer*. 2006. Vol. 6, no. 9. P. 702–713. doi: 10.1038/nrc1950.
29. Дружина М. О., Маковецька Л. І., Дьоміна Е. А. Інтенсивність генерування супероксидного аніон-радикала лімфоцитами крові донорів як предиктор їх радіочутливості. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Додаток 2. С. 29–31.
30. Молекулярно-биологические свойства лимфоцитов крови больных лимфомой Ходжкина. Предполагаемые возможности прогнозирования эффективности лечения / И. И. Пелевина, А. В. Алещенко, М. М. Антошина и др. *Радиац. биол. Радиоэкология*. 2012. Т. 52, № 2. С. 142–149.
31. Вільнорадикальні процеси в периферичній крові хворих з передпухлинною патологією молочної залози / М.О. Дружина, Д. І. Маковецька, О. А. Главін та ін. *Онкологія*. 2018. Т. 78, № 4. С. 250–254.
32. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов / Е. И. Львовская, И. А. Волчегорский, С. Шемяков, Р. И. Лифшиц. *Вопр. мед. хим.* 1991. Т. 37, вып. 4. С. 92–93.
33. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
34. Ключин Д. А., Петунин Ю. И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: И. Д. Вильямс, 2008. 320 с.
35. Дозова залежність інтенсивності вільнорадикальних процесів у периферичній крові умовно здорових донорів / Л. І. Маковецька, Е. А. Дьоміна, М. О. Дружина, О. В. Мулярчук. *Ядерна фізика та енергетика*. 2019. Т. 20, № 4. С.405–410. doi: 10.15407/jnpae2019.04.405.
36. Shishkina L. N., Kushnireva E. V., Smotrieva M. A. A new approach to assessment of biological consequences of exposure to low-dose radiation. *Radiats. Biol. Radioecol.* 2004. Vol. 44, no. 3. P. 289–295.
- stress in primary bone marrow cultured. *Carcinogenesis*. 1996; 17(8):1633-1639. doi: 10.1093/carcin/17.8.1633.
28. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):702-713. doi: 10.1038/nrc1950.
29. Druzhyna MO, Makovetska LI, Domina EA. [The intensity of superoxide anion-radical generation by blood lymphocytes of donors as a predictor of their radiosensitivity]. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology* [materials of scientific practice conf. Ukr. society rad. of Oncologists (UTRO) with the participation of international experts «Current issues of radiation oncology in Ukraine», September 16-17, 2020. Odessa]. 2020;(Suppl. 2):29-31. Ukrainian.
30. Pelevina II, Aleshchenko AV, Antoshchina MM, Vorobyeva NYu, Kudryashova OV, Lashkova OE, et al. [Molecular-biological properties of blood lymphocytes of Hodgkin's lymphoma patients. Plausible possibility of treatment effect prognosis]. *Radiats Biol Radioecol.* 2012;52(2):142-148. Russian.
31. Druzhyna MO, Makovetska LI, Glavin OA, Smolanka II, Mikhailenko VM. [The free-radical processes in peripheral blood of patients with benign breast disease]. *Onkologiya*. 2018;78(4):250-254. Ukrainian.
32. Lvovskaia EI, Volchegorskii IA, Shemiakov SE, Lifshits RI. [Spectrophotometric determination of lipid peroxidation end products]. *Vopr Med Khim.* 1991;37(4):92-93. Russian.
33. Lakin GF. [Biometrics]. Moscow: Higher school; 1990. 352 p. Russian.
34. Klyushin DA, Petunin Yul. [Evidence-based medicine. Application of statistical methods]. Moscow: ID Williams; 2008. 320 p. Russian.
35. Makovetska LI, Domina EA, Druzhyna MO, Muliarchuk OV. [Dose dependence of the intensity of free radical processes in the peripheral blood of conditionally healthy donors]. *Nuclear Physics and Atomic Energy*. 2019;20(4):405-410. Ukrainian.
36. Shishkina LN, Kushnireva EV, Smotrieva MA. [A new approach to assessment of biological consequences of exposure to low-dose radiation]. *Radiats Biol Radioecol.* 2004; 44(3):289-295. Russian.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Дьоміна Емілія Анатоліївна** – доктор біологічних наук, професор, завідувачка відділу біологічних ефектів іонізуючої та неіонізуючої радіації, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна, ORCID: 0000-0002-9313-8185

**Маковецька Людмила Ігорівна** – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біологічних ефектів іонізуючої та неіонізуючої радіації, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна, ORCID: 0000-0003-3444-135x

**Дружина Микола Олександрович** – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біоло-

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Emilia A. Domina** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department, Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R. E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0002-9313-8185

**Liudmyla I. Makovetska** – PhD of Biological Sciences, senior researcher, Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R. E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-3444-135x

**Mykola O. Druzhyna** – Doctor of Biological Sciences, senior researcher, Department of Biological Effects of

гічних ефектів іонізуючої та неіонізуючої радіації, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна

Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R. E. Kavetsky Institute of Experimental pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

---

*Стаття надійшла до редакції 07.02.2022*

*Received: 07.02.2022*