

УДК 616.006;073.1;082:084

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

РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНА ДЕСТАБІЛІЗАЦІЯ ГЕНОМУ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХНЬОЇ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РАДІОЧУТЛИВОСТІ

Мета: визначення закономірностей утворення аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові онкологічних хворих з різними типами та локалізацією пухлини з урахуванням індивідуальної радіочутливості організму.

Методи. Тест-система культури лімфоцитів периферичної крові хворих з пухлинами різних типів і локалізації та умовно здорових осіб. Метафазний аналіз аберацій хромосом здійснювали в першому мітозі. Індивідуальну радіочутливість визначали на основі тест-опромінення лімфоцитів в G₂-періоді мітотичного циклу. Кількісна оцінка утворення хромосомних пошкоджень та побудова стандартних калібрувальних дозових кривих на основі цитогенетичних показників в опроміненних лімфоцитах крові виконана з використанням моделі сплайнової регресії.

Результати. У первинних онкологічних хворих з різною локалізацією пухлини спонтанний рівень аберацій хромосом в Т-лімфоцитах периферичної крові ще до початку променевої терапії вже скомпрометований, і тому клітини можна визначати лише як умовно здорові (немалігнізовані). При тому середня частота аберацій хромосом (0,07 на клітину), аберацій хроматидного типу (0,05 на клітину) та дицентриків (0,016 на клітину) в лімфоцитах периферичної крові онкологічних хворих достовірно перевищує значення середньопопуляційного рівня та аналогічні показники в групі контролю (умовно здорові донори). Вперше доведено, що на характер дозової залежності виходу аберацій при опроміненні в діапазоні малих доз (0,1–0,5 Гр) впливає індивідуальна радіочутливість онкологічних хворих, визначена за хромосомним G₂-тестом, з підвищенням якої змінюються межі розташування плато (дозонезалежної ділянки) на кривій доза–ефект.

Висновок. Визначення індивідуальної радіочутливості онкологічних хворих до початку променевої терапії дозволяє обґрунтовано виокремити осіб з високим ризиком виникнення вторинних пухлин радіаційного генезу, що має важливе значення для персоніфікованого планування схем терапевтичного опромінення.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання; променева терапія; онкологічні хворі; індивідуальна радіочутливість; хромосомні аберації.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 236–247. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-236-247

✉ Дьоміна Емілія Анатоліївна, e-mail: edjomina@ukr.net

E. A. Domina✉

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

RADIATION-INDUCED DESTABILIZATION OF THE BLOOD LYMPHOCYTES' GENOME IN CANCER PATIENTS DEPENDING ON THEIR INDIVIDUAL RADIOSENSITIVITY

Objective: determination of the patterns of chromosome aberration formation in peripheral blood lymphocytes of cancer patients with different types and tumors' localization, taking into account the individual radiosensitivity of the organism.

Methods. Test system of peripheral blood lymphocyte culture from patients with tumors of various types and locations and conditionally healthy individuals. Metaphase analysis of chromosome aberrations was performed in the first mitosis. Individual radiosensitivity was determined based on test irradiation of lymphocytes in the G₂ period of the mitotic cycle. Quantitative assessment of the chromosomal damage formation and construction of standard calibration dose curves based on cytogenetic indicators in irradiated blood lymphocytes were performed using the spline regression model.

Results. In primary cancer patients with different tumor localization, the spontaneous level of chromosome aberrations in peripheral blood T-lymphocytes is already compromised before the start of radiation therapy, and therefore the cells can only be defined as conditionally healthy (non-malignant). At the same time, the average frequency of chromosome aberrations (0.07 per cell), chromatid-type aberrations (0.05 per cell) and dicentrics (0.016 per cell) in peripheral blood lymphocytes of cancer patients significantly exceeds the average population level and similar indicators in the control group (conditionally healthy donors). It has been proven for the first time that the nature of the dose dependence of the aberration yield during irradiation in the range of low doses (0.1–0.5 Gy) is influenced by the individual radiosensitivity of cancer patients, determined by the chromosomal G₂ test, with an increase in which the boundaries of the plateau (dose-independent area) on the dose-effect curve change.

Conclusion. Determination of individual radiosensitivity of cancer patients before the start of radiation therapy allows to reasonably identify individuals with a high risk of secondary tumors of radiation genesis, which is important for personalized planning of therapeutic radiation schemes.

Key words: ionizing radiation; radiation therapy; cancer patients; individual radiosensitivity; chromosomal aberrations.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2025;30:236-247. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-236-247

ВСТУП

Відповідно до сучасних уявлень, формування чутливості клітин, тканин та організму людини в цілому до дії іонізуючої радіації – складний інтегральний процес, який залежить від певних факторів.

Якщо інтенсивність стресового (радіаційного) впливу велика, то індивідуальні особливості організму не відіграють вирішальної ролі, оскільки об'єм радіаційно-індукованих пошкоджень перевищує захисно-компенсаторні можливості. У зв'язку з цим визначення індивідуальної радіочутливості (ІРЧ) особливо актуальне в діапазоні дії малих доз іонізуючого випромінювання (ІВ), що відповідають за формування стохастичних – канцерогенних ефектів [1].

INTRODUCTION

According to modern ideas, the formation of the sensitivity of cells, tissues and the human body as a whole to the action of ionizing radiation is a complex integral process that depends on certain factors.

If the intensity of the stress (radiation) effect is high, then the individual characteristics of the organism do not play a decisive role, since the volume of radiation-induced damage exceeds the protective and compensatory capabilities. In this regard, the determination of individual radiosensitivity (IRS) is especially relevant in the range of action of small doses of ionizing radiation (IR), which are responsible for the formation of stochastic – carcinogenic effects [1].

✉ Pavlo A. Fedirko, e-mail: eye-rad@ukr.net

Відносний ризик виникнення раку підвищений у людей з високорадіочутливим генотипом та варіює від 1,25 до 3,5. Відзначається гетерогенність популяції за даним показником: 14–20 % складають радіорезистентні особи, 10–20 % – з підвищеною ІРЧ та 7–10 % – високорадіочутливі [2].

Підвищена частота радіочутливих та високорадіочутливих осіб у популяції аргументує удосконалення профілактики радіогенних пухлин на індивідуальному рівні, особливо у професіоналів, які працюють у сфері дії надфонових доз іонізуючої радіації [3]. Це можливо за умов визначення ІРЧ за допомогою хромосомного G_2 -тесту (G_2 -radiation sensitivity assay), що дозволяє обґрунтовано виокремити групи з високим ризиком виникнення радіогенних пухлин [4].

Сьогодні визначення ІРЧ серед представників здорового контингенту населення має фрагментарний та суперечливий характер. Дотепер не вирішуються конкретно практичні завдання, спрямовані на виявлення осіб, гіперчутливих до опромінення.

Важливим висновком виконаних нами раніше досліджень є доказ вирішальної ролі інтенсивності процесів репарації у формуванні ІРЧ людини до опромінення в широкому інтервалі доз [4, 5].

Згідно з сучасними уявленнями, ініційовані радіацією сублетальні та потенційно летальні пошкодження можуть зберігатися в клітинах тривалий час аж до наступної дії промотора. Отже, накопичення хромосомних мутацій у клітинній популяції вважається потенційно онкогенним, а малі (надфонові) дози ІВ визнані канцерогенно небезпечними.

Сьогодні не викликає сумніву, що однією з найбільш вразливих мішеней при опроміненні організму людини є геном. Тому захист геному, тканин, органів і організму людини в цілому, що зазнає опромінення за різних обставин, залишається актуальною та невирішеною остаточно проблемою клінічної радіобіології та радіаційної медицини. Вкрай важливо зазначити, що однією з головних проблем сучасної радіаційної онкології є мінімізація променевих ускладнень, що виникають у онкологічних хворих внаслідок терапевтичного опромінення [6].

Вони не тільки знижують ефективність протиопухлинної терапії хворих, але й суттєво погіршують якість їхнього життя [7, 8]. Тому визначення ІРЧ клітин з оточення опромінюваної пухлини до початку терапевтичного опромінення розглядається як прогностичний шлях щодо його коректного планування [9].

The relative risk of cancer is increased in people with a highly radiosensitive genotype and varies from 1.25 to 3.5. There is heterogeneity of the population according to this indicator: 14–20 % are radioresistant individuals, 10–20 % – with increased IRS and 7–10 % – highly radiosensitive [2].

The increased frequency of radiosensitive and highly radiosensitive individuals in the population argues for improving the prevention of radiogenic tumors at the individual level, especially in professionals working in the field of exposure to above-background doses of ionizing radiation [3]. This is possible under the conditions of determining the IRS using the chromosomal G_2 -test (G_2 -radiation sensitivity assay), which allows to reasonably identify groups with a high risk of developing radiogenic tumors [4].

Today, the determination of IRS among representatives of the healthy population is fragmentary and controversial. Until further notice, specific practical tasks aimed at identifying individuals hypersensitive to radiation have not been solved.

An important conclusion of our previous studies is the proof of the decisive role of the intensity of repair processes in the formation of human IRS before irradiation in a wide dose range [4, 5].

According to modern ideas, sublethal and potentially lethal damage initiated by radiation can persist in cells for a long time until the next action of the promoter. Therefore, the accumulation of chromosomal mutations in a cell population is considered potentially oncogenic, and small (above background) doses of IR are recognized as carcinogenic.

Today, there is no doubt that one of the most vulnerable targets in the irradiation of the human body is the genome. Therefore, the protection of the genome, tissues, organs and the human body as a whole, which is exposed to irradiation under various circumstances, remains an urgent and finally unresolved problem of clinical radiobiology and radiation medicine. It is extremely important to note that one of the main problems of modern radiation oncology is the minimization of radiation complications that arise in cancer patients as a result of therapeutic irradiation [6].

They not only reduce the effectiveness of antitumor therapy of patients, but also significantly worsen their quality of life [7, 8]. Therefore, the determination of the IR of cells from the environment of the irradiated tumor before the start of therapeutic irradiation is considered as a prognostic way for its correct planning [9].

Накопичений нами фактичний матеріал досліджень свідчить про ключову роль радіаційно індукованої дестабілізації геному в злоякісній трансформації клітин людини [10].

В даній роботі представлені результати цитогенетичних досліджень у онкологічних хворих з різною локалізацією злоякісних новоутворень та різною індивідуальною радіочутливістю організму.

МЕТА

Визначення закономірностей утворення аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові онкологічних хворих з різними типами та локалізацією пухлини з урахуванням індивідуальної радіочутливості організму.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Цитогенетичне обстеження виконано у 98 онкологічних хворих з верифікованими діагнозами: рак легень, молочної залози, щитоподібної залози, тіла та шийки матки до початку променевої терапії, коли цитогенетичний статус хворих ще не «скомпрометований» протипухлинною терапією, та 30 умовно здорових осіб. Матеріалом цитогенетичних досліджень були Т-лімфоцити периферичної крові, які культивували відповідно до міжнародного стандартного протоколу (IAEA, 2011) впродовж 52 год при 37 °C в CO₂ інкубаторі, що дозволило виконувати метафазний аналіз аберацій хромосом в першому мітозі [11]. Аналіз традиційно пофарбованих хромосом виконували за візуально типовим каріотипуванням. З метою визначення ІРЧ обстежених осіб тестуюче опромінення культури лімфоцитів здійснювали на терапевтичному апараті «Рокс» в дозі 1,5 Гр при потужності дози 1 Гр/хв на 46-й годині інкубації клітин згідно з методом G₂-radiation sensitivity assay, розробленого та впровадженого у відділі радіобіології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України [12].

Статистичний аналіз результатів. За отриманими результатами підраховували стандартні статистичні показники. Достовірність відмінностей між групами визначали з використанням t-критерію Student та у непараметричному тесті Mann-Whitney. При кореляційному аналізі визначали рангову кореляцію за Spearman. Різницю вважали достовірною при $p \leq 0,05$ [13]. Обрахунок результатів проводили з використанням програм MS Excel та OriginPro 2019. Кількісна оцінка утворення хромосомних пошкоджень та побудова стандарт-

The actual research material accumulated by us indicates the key role of radiation-induced destabilization of the genome in the malignant transformation of human cells [10].

This paper presents the results of cytogenetic studies in cancer patients with different localization of malignant neoplasms and different individual radiosensitivity of the body.

OBJECTIVE

Determination of the patterns of chromosome aberration formation in peripheral blood lymphocytes of cancer patients with different types and tumor localization, taking into account the individual radiosensitivity of the organism.

MATERIAL AND METHODS

Cytogenetic examination was performed in 98 cancer patients with verified diagnoses: lung, breast, thyroid, body and cervix cancer before the start of radiotherapy, when the cytogenetic status of the patients was not yet «compromised» by anticancer therapy, and 30 conditionally healthy individuals. The material for cytogenetic studies was peripheral blood T-lymphocytes, which were cultured according to the international standard protocol (IAEA, 2011) for 52 h at 37 °C in a CO₂ incubator, which allowed for metaphase analysis of chromosome aberrations in the first mitosis [11]. Analysis of traditionally stained chromosomes was performed by visually typical karyotyping. In order to determine the IR of the examined individuals, test irradiation of lymphocyte cultures was carried out on the therapeutic apparatus «Rokus» at a dose of 1.5 Gy at a dose rate of 1 Gy/min at the 46th hour of cell incubation according to the G₂ method – radiation sensitivity assay, developed and implemented in the Department of Radiobiology of the Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology named after R.E. Kavetsky of the NAS of Ukraine [12].

Statistical analysis of the results. Standard statistical indicators were calculated according to the obtained results. The significance of differences between groups was determined using the Student t-test and the non-parametric Mann-Whitney test. In the correlation analysis, the rank correlation according to Spearman was determined. The difference was considered significant at $p \leq 0.05$ [13]. The results were calculated using MS Excel and OriginPro 2019 programs. Quantitative assessment of the formation of chromosomal damage and con-

них калібрувальних дозових кривих на основі цитогенетичних показників в опроміненіх лімфоцитах крові виконана з використанням моделі сплайнової регресії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дані цитогенетичних обстежень хворих залежно від локалізації пухлини

Згідно з сучасними уявленнями існує прямий зв'язок між мутаційними змінами в геномі соматичних клітин людини та їхньою злоякісною трансформацією. Першим підтвердженням цього були результати популяційно-генетичних досліджень групи авторів зі скандинавських країн, які виявили достовірну кореляцію між ризиком виникнення пухлин і частотою аберацій хромосом в соматичних клітинах людини [14].

У нашому дослідженні цитогенетичне обстеження онкологічних хворих з різною локалізацією пухлини визначило достовірне підвищення спонтанної частоти аберацій хромосом в 2–3 рази (порівняно зі спонтанним рівнем), яке відбувалось, в основному, за рахунок фрагментів (Рис. 1).

Отримані результати свідчать, що у первинних онкологічних хворих з різною локалізацією пухлини спонтанний рівень аберацій хромосом в Т-лімфоцитах периферичної крові ще до початку променевої терапії вже скомпрометований, і тому клітини можна визначати лише як умовно здорові (немалігнізовані).

struction of standard calibration dose curves based on cytogenetic indicators in irradiated blood lymphocytes were performed using the spline regression model.

RESULTS AND DISCUSSION

Data of cytogenetic examinations of patients depending on tumor localization

According to modern ideas, there is a direct relationship between mutational changes in the genome of human somatic cells and their malignant transformation. The first confirmation of this was the results of population genetic studies by a group of authors from Scandinavian countries, who revealed a significant correlation between the risk of tumor occurrence and the frequency of chromosome aberrations in human somatic cells [14].

In our study, cytogenetic examination of cancer patients with different tumor localization determined a significant increase in the spontaneous frequency of chromosome aberrations by 2–3 times (compared to the spontaneous level), which occurred mainly due to fragments (Fig. 1).

The results obtained indicate that in primary cancer patients with different tumor localization, the spontaneous level of chromosome aberrations in peripheral blood T-lymphocytes is already compromised before the start of radiation therapy, and therefore the cells can only be defined as conditionally healthy (non-malignant).

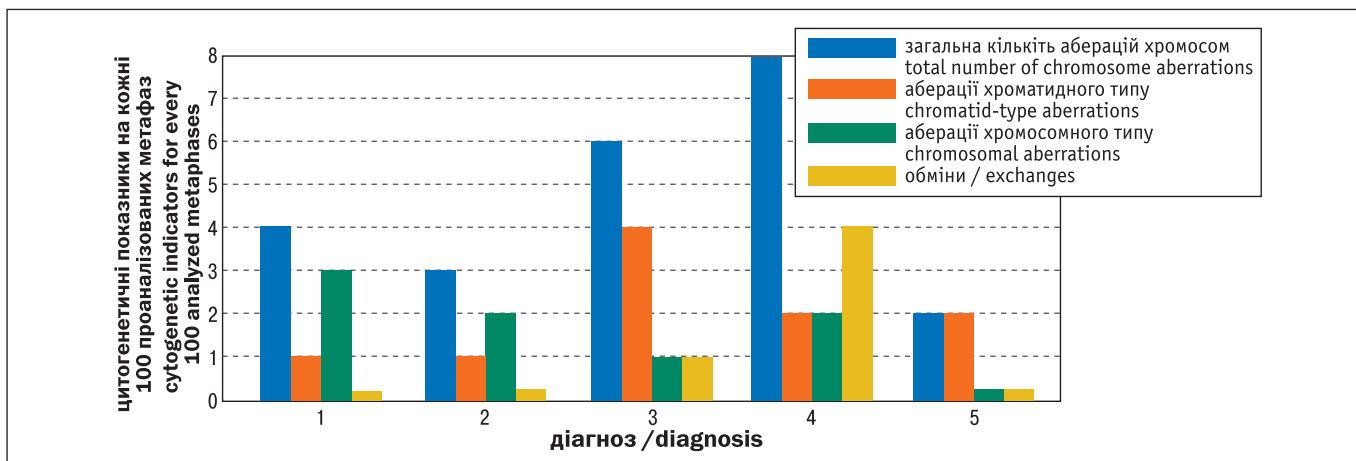


Рисунок 1. Спонтанний рівень та спектр аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові онкологічних хворих з різною локалізацією злоякісних пухлин до проведення променевої терапії

Діагноз: 1 – рак легень; 2 – рак молочної залози; 3 – рак щитоподібної залози; 4 – лімфогранулематоз; 5 – умовно здорові донори.

Figure 1. Spontaneous level and spectrum of chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of cancer patients with different localization of malignant tumors before radiation therapy

Diagnosis: 1 – lung cancer; 2 – breast cancer; 3 – thyroid cancer; 4 – lymphogranulomatosis; 5 – conditionally healthy donors.

Ураження щитоподібної залози — один з найбільш значущих наслідків Чорнобильської катастрофи. Про це свідчить найбільший ризик виникнення стохастичних канцерогенних наслідків радіаційного забруднення серед молодших вікових груп населення [15].

На окрему увагу заслуговують дані цитогенетичного обстеження хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ), оскільки гормонам щитоподібної залози належить провідне місце у забезпеченні цілісності геному. Відомо, що вони є одним із найважливіших ендогенних факторів, які зумовлюють генетичну стабільність клітин. Гормональний дисбаланс може сприяти підвищенню індивідуальної радіочутливості організму людини внаслідок порушень процесів репарації пошкоджень ДНК [16].

Аналіз одержаних даних цитогенетичного обстеження хворих на РЩЗ з відносно «чистих» районів України (Закарпатська, Івано-Франківська та Чернівецька області) показав, що середньогрупова частота лімфоцитів з абераціями хромосом складала у цих осіб $2,1 \pm 0,7$ на кожні 100 проаналізованих метафаз, середньогруповий показник загальної частоти аберацій хромосом становив $2,4 \pm 0,6$ на 100 метафаз, що майже не виходить за межі спонтанного рівня. У спектрі пошкоджень переважали аберації хроматидного типу. При цитогенетичному обстеженні хворих на РЩЗ, — жителів радіоактивно забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи районів України (Олевський, Коростишівський, Бердичівський райони Житомирської області) виявилось, що середньогрупова частота лімфоцитів з абераціями хромосом складала $6,0 \pm 0,4$ на 100 метафаз, що суттєво перевищує значення спонтанного рівня аберацій. У спектрі пошкоджень реєструвались специфічні променеві маркери, а саме дицентрики, транслокації, що доводить реалізацію променевих ефектів на генетичному рівні в осіб, які зазнали впливу ІВ.

Відомо, що канцерогенез молочних залоз супроводжується не лише гормональним дисбалансом внаслідок прямого та непрямого пошкодження ДНК, розвитку геномної нестабільності, а й змінами окисного гомеостазу. Вони розглядаються як важлива ланка у механізмах регуляції низки біохімічних процесів, розбалансованість яких призводить до збільшення вмісту АФК в клітинах. Це формує окисний стрес, наслідком якого може бути зміна темпу проліферації клітин, вступ їх на шлях диференціювання чи апоптозу. Утворення АФК у треках іонізуючих частинок може впливати як на

Thyroid damage is one of the most significant consequences of the Chornobyl disaster. This is evidenced by the greatest risk of stochastic carcinogenic effects of radiation contamination among younger age groups [15].

The data of cytogenetic examination of patients with thyroid cancer (TC) deserve special attention, since thyroid hormones play a leading role in ensuring the integrity of the genome. It is known that they are one of the most important endogenous factors that determine the genetic stability of cells. Hormonal imbalance can contribute to an increase in the individual radiosensitivity of the human body due to disruptions in the processes of DNA damage repair [16].

Analysis of the obtained data of cytogenetic examination of patients with thyroid cancer from relatively «clean» regions of Ukraine (Zakarpattia, Ivano-Frankivsk and Chernivtsi regions) showed that the average group frequency of lymphocytes with chromosome aberrations in these individuals was 2.1 ± 0.7 per 100 analyzed metaphases, the average group indicator of the total frequency of chromosome aberrations was 2.4 ± 0.6 per 100 metaphases, which almost does not go beyond the spontaneous level. Chromatid type aberrations prevailed in the spectrum of damage. During cytogenetic examination of patients with thyroid cancer, residents of radioactively contaminated areas of Ukraine as a result of the Chornobyl disaster (Olevsky, Korostyshevsky, Berdychiv districts of Zhytomyr region), it was found that the average group frequency of lymphocytes with chromosome aberrations was 6.0 ± 0.4 per 100 metaphases, which significantly exceeds the value of the spontaneous level of aberrations. Specific radiation markers were registered in the spectrum of damage, namely dicentrics, translocations, which proves the implementation of radiation effects at the genetic level in individuals exposed to IR.

It is known that mammary carcinogenesis is accompanied not only by hormonal imbalance due to direct and indirect DNA damage, the development of genomic instability, but also by changes in oxidative homeostasis. They are considered an important link in the mechanisms of regulation of a number of biochemical processes, the imbalance of which leads to an increase in the content of ROS in cells. This forms oxidative stress, the consequence of which may be a change in the rate of cell proliferation, their entry into the differentiation or apoptosis pathway. The formation of ROS in the tracks of ionizing particles can

трансдукцію сигналів у біохімічних шляхах, так і на структурні пошкодження гена [17–19].

У нашому дослідженні реєструється підвищений рівень хромосомних аберацій в лімфоцитах крові цих хворих ще до початку променевої терапії (див. рис. 1).

Важливою проблемою охорони здоров'я XXI ст. є онкогінекологічні захворювання, що посідають четверте рангове місце серед хвороб жіночого населення світу [20].

Провідним методом лікування цих захворювань визнана променева терапія з урахуванням її конформної стратегії та застосуванням сучасних радіаційних технологій. Використання новітніх технологій у радіаційній онкології дозволяє більш жорстко формувати дозові поля з мінімальним захопленням нормальних тканин в умовах оптимального променевого навантаження на пухлину. Проте, не дивлячись на прогрес радіаційної онкології, у хворих з даною локалізацією злоякісних новоутворень існує високий ризик ураження нормальних клітин з оточення опромінюваної пухлини.

У нашому дослідженні визначена середньогрупова частота спонтанних аберацій хромосом у Т-лімфоцитах периферичної крові первинних хворих на рак тіла матки складає $7,82 \pm 0,33$ на 100 метафаз, що майже у 6 разів перевищує значення даного показника в контрольній групі здорових осіб ($1,33 \pm 0,37$). У спектрі зареєстрованих хромосомних аберацій переважають аберації хроматидного типу, а саме делеції та обміни, які складають приблизно 66 % від загального рівня. Переважання у спектрі хромосомних аномалій Т-лімфоцитів первинних хворих на рак тіла матки аберацій хроматидного типу свідчить про формування генетичної нестабільності. Вона може бути наслідком онкогенезу та низької ефективності репараційних процесів у немалігнізованих клітинах, що оточують пухлину. Загальна частота променевих маркерів, а саме дигентричних хромосом у лімфоцитах нелікованих онкологічних хворих до початку терапевтичного опромінення складає $0,12 \pm 0,08$ на 100 метафаз, тоді як в умовно здорових донорів даний тип аберацій хромосом взагалі не реєструвався.

Загальна частота хромосомних аберацій у хворих на рак шийки матки становила $(7,44 \pm 0,95)/100$ клітин, що перевищувало значення цього показника у контролі. Співвідношення частоти аберацій хроматидного та хромосомного типу становило 2,2 : 1. Аберації хроматидного типу у 90,6 % випадків були представлені хроматидними фрагментами, частота

affect both signal transduction in biochemical pathways and structural gene damage [17–19].

In our study, an increased level of chromosomal aberrations in the blood lymphocytes of these patients is recorded even before the start of radiation therapy (see Fig. 1).

An important problem of health care of the 21st century. are oncogynecological diseases, which occupy the fourth rank among diseases of the female population in the world [20].

The leading method of treatment of these diseases is recognized as radiation therapy, taking into account its conformal strategy and the use of modern radiation technologies. The use of the latest technologies in radiation oncology allows for more rigid formation of dose fields with minimal capture of normal tissues under conditions of optimal radiation load on the tumor. However, despite the progress of radiation oncology, in patients with this localization of malignant neoplasms there is a high risk of damage to normal cells from the environment of the irradiated tumor.

In our study, the average group frequency of spontaneous chromosome aberrations in T-lymphocytes of peripheral blood of primary patients with uterine cancer was determined to be 7.82 ± 0.33 per 100 metaphases, which is almost 6 times higher than the value of this indicator in the control group of healthy individuals (1.33 ± 0.37). In the spectrum of registered chromosomal aberrations, chromatid-type aberrations prevail, namely deletions and exchanges, which constitute approximately 66 % of the total level. The predominance of chromatid-type aberrations in the spectrum of chromosomal abnormalities of T-lymphocytes of primary patients with uterine cancer indicates the formation of genetic instability. It may be a consequence of oncogenesis and low efficiency of repair processes in non-malignant cells surrounding the tumor. The total frequency of radiation markers, namely dicentric chromosomes in lymphocytes of untreated cancer patients before the start of therapeutic irradiation is 0.12 ± 0.08 per 100 metaphases, while in conditionally healthy donors this type of chromosome aberrations was not registered at all.

The total frequency of chromosomal aberrations in patients with cervical cancer was $(7.44 \pm 0.95)/100$ cells, which exceeded the value of this indicator in the control. The ratio of the frequency of chromatid and chromosome type aberrations was 2.2 : 1. Chromatid type aberrations in 90.6 % of cases were represented by chromatid fragments, the frequency of which was

яких становила $(4,52 \pm 0,75)/100$ клітин, що достовірно ($p \leq 0,05$) перевищувало значення цього показника у контролі (умовно здорові донори) більш ніж у 5 разів. На відміну від контрольної групи, особливістю спектра спонтанних аберацій була поява у 55,0 % обстежених хворих дицентричних (0,16/100 клітин), кільцевих та аномальних (0,18/100 клітин та 0,26/100 клітин, відповідно) хромосом.

Таким чином, у обстежених онкологічних хворих незалежно від типу та локалізації пухлини, середні частоти аберацій хромосом, аберацій хроматидного типу і променевих маркерів (дицентрики) у лімфоцитах периферичної крові до початку променевої терапії достовірно перевищують значення середньопопуляційного рівня та аналогічні показники контрольної групи.

Індивідуальна радіаційна чутливість онкологічних хворих

ІРЧ — це відображення схильності геному індивідуума до дестабілізації внаслідок опромінення. Хромосомна нестабільність, як один із результатів реалізації нестабільності геному, — важливий фактор процесів онкотрансформації клітин. Для оцінки ІРЧ людини в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України на основі класичних положень радіобіології людини (залежності доза—ефект, стадії мітотичного циклу лімфоцитів, врахування репараційного потенціалу індивідуума тощо) розроблена та апробована схема визначення ІРЧ (хромосомний G_2 -тест) [1].

У нашому дослідженні критерієм оцінки величини ІРЧ онкогінекологічних хворих була частота аберацій хроматидного типу, індукованих тестуючим опроміненням клітин в дозі 1,5 Гр в найбільш радіочутливому постсинтетичному (G_2) періоді мітотичного циклу [21]. Найбільш радіочутливими визнані особи, у яких при дозі 1,5 Гр реєструвалося 30 і більше аберацій хромосом на 100 метафаз, відносно радіорезистентними — 10,9 аберацій на 100 метафаз, що сумарно складало 30 % випадків. Проміжні значення ІРЧ в дослідженій вибірці реєстрували відповідно у 70 % випадків. Отримані результати свідчать про гетерогенність дослідженої вибірки осіб за показником ІРЧ. Порівняльна характеристика форм індивідуальних дозових кривих, побудованих для осіб з різними значеннями ІРЧ, а також з калібрувальною кривою для середньогрупових значень частоти аберацій хромосом представлена на рисунку 2.

$(4.52 \pm 0.75)/100$ cells, which significantly ($p \leq 0.05$) exceeded the value of this indicator in the control (conditionally healthy donors) by more than 5 times. In contrast to the control group, a feature of the spectrum of spontaneous aberrations was the appearance of dicentric (0.16/100 cells), ring and abnormal (0.18/100 cells and 0.26/100 cells, respectively) chromosomes in 55.0 % of the examined patients.

Thus, in the examined cancer patients, regardless of the type and localization of the tumor, the average frequencies of chromosome aberrations, chromatid-type aberrations, and radiation markers (dicentrics) in peripheral blood lymphocytes before the start of radiation therapy significantly exceed the average population level and similar indicators in the control group.

Individual radiation sensitivity of cancer patients

IRS is a reflection of the individual's genome's tendency to destabilize due to irradiation. Chromosomal instability, as one of the results of the implementation of genome instability, is an important factor at the cell oncotransformation processes. To assess human IRS, a scheme for determining IRS (chromosomal G_2 test) was developed and tested at the R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology National Academy of Sciences of Ukraine based on the classical provisions of human radiobiology (dose-effect dependence, stage of the mitotic cycle of lymphocytes, taking into account the reparative potential of the individual, etc.) [1].

In our study, the criterion for assessing the value of IDR in oncological patients was the frequency of chromatid-type aberrations induced by test irradiation of cells at a dose of 1.5 Gy in the most radiosensitive postsynthetic (G_2) period of the mitotic cycle [21]. The most radiosensitive individuals were recognized as those in whom 30 or more chromosome aberrations per 100 metaphases were recorded at a dose of 1.5 Gy, and relatively radioresistant individuals were those with 10.9 aberrations per 100 metaphases, which totaled 30 % of cases. Intermediate values of the IRS in the studied sample were recorded in 70 % of cases, respectively. The results obtained indicate the heterogeneity of the studied sample of individuals in terms of the IRS. A comparative characteristic of the forms of individual dose curves constructed for individuals with different IRS values, as well as with a calibration curve for the average group values of the frequency of chromosome aberrations is presented in Figure 2.

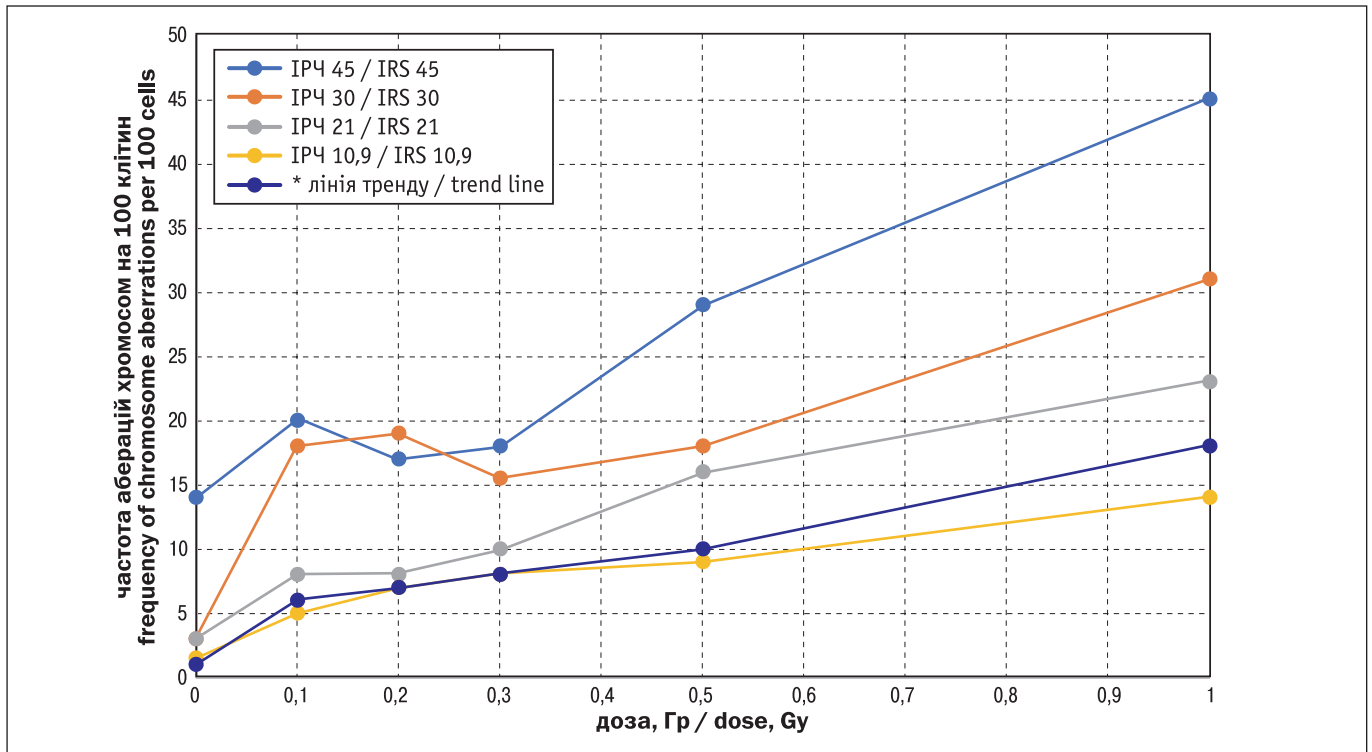


Рисунок 2. Побудова дозових цитогенетичних кривих залежно від індивідуальної радіочутливості обстежених онкогінекологічних хворих

*Середньо групові значення

Figure 2. Construction of dose cytogenetic curves depending on the individual radiosensitivity of the examined oncogynecological patients

*Average group values

Так, частота індукованих аберацій в діапазоні малих доз для більш радіочутливої особи значно вища, ніж для радіорезистентної у тому ж діапазоні доз. І тому дозова крива для радіорезистентної особи (ІРЧ – 10,9 аберацій на 100 метафаз) розташована значно нижче дозової кривої, визначеної для більш радіочутливої особи (ІРЧ – 30 аберацій на 100 метафаз), а також кривої для середньогрупових значень показників. Так, рівень аберацій хромосом для пацієнтки з ІРЧ – 30,0 аберацій на 100 метафаз при дозі 0,1 Гр становить 18,0 аберацій на 100 метафаз, а для пацієнтки з ІРЧ – 10,9 аберації на 100 метафаз та тієї ж дози опромінення – 4,5 аберації на 100 метафаз, відповідно. Тобто при одній і тій же дозі опромінення частота індукованих аберацій хромосом для більш радіочутливої пацієнтки у 4 рази вища, ніж для відносно радіорезистентної. При дозі 0,5 Гр співвідношення ефектів для цих осіб також суттєво відрізнялися і складали 18,1 і 9,3 аберацій на 100 проаналізованих метафаз, відповідно, тобто частота аберацій хромосом різниться у 1,94 раза. Таким чином, можна узагальнити, що на формування радіаційно-індукованих

Thus, the frequency of induced aberrations in the range of small doses for a more radiosensitive person is significantly higher than for a radioresistant person in the same dose range. And therefore, the dose curve for a radioresistant person (IRS – 10.9 aberrations per 100 metaphases) is located significantly below the dose curve determined for a more radiosensitive person (IRS – 30 aberrations per 100 metaphases), as well as the curve for the average group values of the indicators. Thus, the level of chromosome aberrations for a patient with IRS – 30.0 aberrations per 100 metaphases at a dose of 0.1 Gy is 18.0 aberrations per 100 metaphases, and for a patient with IRS – 10.9 aberrations per 100 metaphases and the same radiation dose – 4.5 aberrations per 100 metaphases, respectively. That is, at the same dose of radiation, the frequency of induced chromosome aberrations for a more radiosensitive patient is 4 times higher than for a relatively radioresistant one. At a dose of 0.5 Gy, the ratio of effects for these individuals also differed significantly and amounted to 18.1 and 9.3 aberrations per 100 analyzed metaphases, respectively, that is, the frequency of chromosome aberrations differs by 1.94 times. Thus, it can be generalized that the formation of radi-

ефектів у соматичних клітинах людини суттєво впливає їхня ІРЧ.

Для всіх побудованих дозових кривих характерним є плато, межі розташування якого різні залежно від величини ІРЧ. При ІРЧ (10,9 аберацій на 100 метафаз) плато простягається до 0,5 Гр, з підвищенням ІРЧ (21 аберація на 100 метафаз) до дози 0,3 Гр; з подальшим підвищенням величини ІРЧ (30 аберацій на 100 метафаз) спостерігається вже два плато, а саме в діапазоні доз 0,1–0,2 Гр та 0,3–0,5 Гр; для онкологічної хвороби, ІРЧ якої склало 5 аберацій на 100 клітин, плато розташоване на ділянці 0,1–0,3 Гр (рис. 2).

Отримані результати вказують, що на кількісній закономірності утворення аберацій хромосом у соматичних клітинах людини впливає не тільки доза опромінення (0,1–1,0 Гр), але й величина ІРЧ організму.

ВИСНОВОК

Визначення індивідуальної радіочутливості онкологічних хворих до початку променевої терапії дозволяє обґрунтовано виокремити осіб з високим ризиком виникнення вторинних пухлин радіаційного генезу, що має важливе значення для персоніфікованого планування схем терапевтичного опромінення.

Фінансування

Робота виконана відповідно до відомчої тематики НАН України «Дослідження впливу поєднаної променевої і хіміотерапії на генетичні та метаболічні зміни у лімфоцитах периферичної крові хворих на рак шийки матки» (№ держреєстрації 0121U113837 від 14.11.21, 2022–2025 pp.).

Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дьоміна Е. А., Дружина М. О., Рябченко Н. М. Індивідуальна радіочутливість людини. К. : Логос, 2006. 126 с.
2. Kovalev E. E., Smirnova O. A. Estimation of radiation risk based on concept of individual variability of radiosensitivity. AFRRI Contact Report 96-1. Bethesda, Maryland, USA, 1996. 202 p.
3. Кундієв Ю. І., Нагорна А. М., Варивончик Д. В. Професійний рак: епідеміологія та профілактика. К. : Наукова думка, 2008. 335 с.
4. Дьоміна Е. А., Рябченко Н. М., Бариліак І. Р. Дослідження внеску процесів репарації у формуванні індивідуальної радіочутливості людини на хромосомному рівні. *Цитологія і генетика*. 2008. Т. 42, № 2. С. 42–45.

ation-induced effects in human somatic cells is significantly influenced by their IRS.

All constructed dose curves are characterized by a plateau depending on the IRS value, the boundaries of which are different. At IRS (10.9 aberrations per 100 metaphases), the plateau extends to 0.5 Gy, with an increase in IRS (21 aberrations per 100 metaphases) to a dose of 0.3 Gy; with a further increase in the IRS value (30 aberrations per 100 metaphases), two plateaus are already observed, namely in the dose range of 0.1–0.2 Gy and 0.3–0.5 Gy; for an oncological patient whose IRS was 5 aberrations per 100 cells, the plateau is located in the area of 0.1–0.3 Gy (Fig. 2).

The results obtained indicate that the quantitative patterns of the formation of chromosome aberrations in human somatic cells are influenced not only by the radiation dose (0.1–1.0 Gy), but also by the IRS value of the organism.

CONCLUSION

Determination of individual radiosensitivity of oncological patients before the start of radiotherapy allows for the reasonable identification of individuals with a high risk of secondary tumors of radiation genesis, which is of great importance for the personalized planning of therapeutic irradiation schemes.

Funding

The work was carried out in accordance with the departmental topic of the NAS of Ukraine «Study of the influence of combined radiation and chemotherapy on genetic and metabolic changes in peripheral blood lymphocytes of patients with cervical cancer» (state registration number 0121U113837 dated 14.11.21, 2022–2025).

Conflict of interest

The author declares the absence of a conflict of interest.

REFERENCES

1. Domina EA, Druzhyna MO, Ryabchenko NM. [Individual human radiosensitivity]. Kyiv: Logos; 2006. 126 p. Russian.
2. Kovalev EE, Smirnova OA. Estimation of radiation risk based on concept of individual variability of radiosensitivity. AFRRI Contact Report 96-1. Bethesda, Maryland, USA; 1996. 202 p.
3. Kundiev Yul, Nagorna AM, Varivonchik DV. [Occupational cancer: epidemiology and prevention]. Kyiv: Naukova Dumka, 2008. 335 p. Ukrainian.
4. Dyomina EA, Ryabchenko NM, Barylyak IR. [Study of the contribution of repair processes in the formation of individual human radiosensitivity at the chromosomal level]. *Tsytologia ta Henetika*. 2008; 42(2):42–5. Ukrainian.

5. Domina E. The role of repair processes in the formation of radiosensitivity of healthy and tumour cells in humans. *Oncology*. 2025. Vol. 26, no. 3. P. 222-226. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.222>.
6. Дёмина Э. А. Радиогенный рак: эпидемиология и первичная профилактика. К. : Наукова думка, 2016. 196 с.
7. Domina E. A., Philchenkov A., Dubrovskaya A. Individual response to ionizing radiation and personalized radiotherapy. *Crit. Rev. Oncog.* 2018. Vol. 23, no. 1-2. P. 69-92. doi: [10.1615/CritRevOncog.2018026308](https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018026308).
8. Променева терапія хворих на рак шийки матки: погляд радіобіологів / Е. А. Дьоміна, Ю. В. Думанський, Л. І. Маковецька та ін. *Онкологія*. 2024. Т. 26, № 2. С. 85-94. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.02.085>.
9. Domina E. A. Topical aspects of modern radiation oncology. *Онкологія*. 2025. Т. 27, № 2. С. 152-155. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.02.152>.
10. Domina E.A. Radiation-induced instability of the human genome during low-dose irradiation. *Chapter №4 in monograph «Heritage of European science 2024»*. Karlsruhe, Germany, 2024. P. 88-104. doi: <https://desymp.promonograph.org/index.php/sge/issue/view/sge27-03>.
11. Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna : IAEA, 2011. 232 p.
12. Цитогенетичний спосіб (G₂-assay) визначення індивідуальної радіочутливості людини з метою первинної профілактики радіогенного раку : методичні рекомендації / Е. А. Дьоміна, Н. М. Рябченко, М. О. Дружина, В. Ф. Чехун. К. : Логос, 2007. 28 с.
13. Ключин Д. А., Петунин Ю. И. Доказательная медицина. Киев : Диалектика. 2008. 316 с.
14. Hagmar L., Stromberg U., Bonassi S. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts. *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, no. 6. P. 2258-2263. doi: [10.1158/0008-5472.can-03-3360](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3360).
15. Рак щитовидной железы / под ред. Ю. А. Гриневича, А. А. Чумака. К. : Здоров'я, 2011. 208 с.
16. Молекулярно-генетичні механізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (частина 2) / Б. Гуда, В. Пушкар'юв, А. Коваленко та ін. *Ендокринологія*. 2019. Т. 24, № 2. С. 159-170. doi: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-2.159>.
17. Дьоміна Е. А., Дружина М. О., Рябченко Н. М. Оцінка дестабілізації геному соматичних клітин онкологічних хворих за цитогенетичними та біохімічними показниками. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2006. Вип. 12. С. 167-173.
18. Oxidative stress in female cancers / G. M. Calaf, U. Urzua, L. Termini, F. Aguayo. *Oncotarget*. 2018. Vol. 9, no. 34. P. 23824-23842. doi: [10.18632/oncotarget.25323](https://doi.org/10.18632/oncotarget.25323).
19. Helm J. S., Rudel R. A. Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage, oxidative stress, inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast. *Arch. Toxicol.* 2020. Vol. 94, no. 5. P. 1511-1549. doi: [10.1007/s00204-020-02752-z](https://doi.org/10.1007/s00204-020-02752-z).
5. Domina E. The role of repair processes in the formation of radiosensitivity of healthy and tumour cells in humans. *Oncology*. 2025;26(3):222-26. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.03.222>.
6. Domina EA. [Radiogenic cancer: epidemiology and primary prevention]. Kyiv: Naukova Dumka; 2016. 196 p. Russian.
7. Domina EA, 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](https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2018026308).
8. Domina EA, Dumansky YuV, Makovetska LI, Glavin OA, Mykhailenko VM, Prokopenko IV. [Radiation therapy of patients with cervical cancer: the view of radiobiologists]. *Onkologia*. 2024;26(2):85-94. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.02.085>.
9. Domina EA. Topical aspects of modern radiation oncology. *Onkologia*. 2025;27(2):152-5. doi: <https://doi.org/10.15407/oncology.2025.02.152>.
10. Domina EA. Radiation-induced instability of the human genome during low-dose irradiation. *Chapter no. 4 in monograph «Heritage of European science 2024»*, Karlsruhe, Germany. P. 88-104. URL: <https://desymp.promonograph.org/index.php/sge/issue/view/sge27-03>.
11. Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies. Vienna: IAEA; 2011. 232 p.
12. Dyomina EA, Ryabchenko NM, Druzhina MO, Chekhun VF. [Cytogenetic method (G₂-assay) for determining individual human radiosensitivity for the purpose of primary prevention of radiogenic cancer] [methodological recommendations]. Kyiv: Logos; 2007. 28 p.
13. Klushin DA, Petunin Yul. [Evidence-based medicine]. Kyiv: Diaklektika; 2008. 316 p. Russian.
14. Hagmar L, Stromberg U, Bonassi S. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts. *Cancer Res.* 2004;64(6):2258-2263. doi: [10.1158/0008-5472.can-03-3360](https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3360).
15. Grinevich YuA, Chumak AA, editors. [Thyroid cancer]. Kyiv: Zdorov'ya; 2011. 208 p. Russian.
16. Guda B, Pushkarev V, Kovalenko A, Pushkarev V, Kovzun O, Tronko M. [Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of malignant thyroid tumors (part 2)]. *Endokrynologia*. 2019;24(2):159-170. doi: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-2.159>.
17. Dyomina EA, Druzhina MO, Ryabchenko NM. [Assessment of genome destabilization in somatic cells of cancer patients by cytogenetic and biochemical indicators]. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2006;12:167-173. Ukrainian.
18. Calaf GM, Urzua U, Termini L, Aguayo F. Oxidative stress in female cancers. *Oncotarget*. 2018;9(34):23824-23842. doi: [10.18632/oncotarget.25323](https://doi.org/10.18632/oncotarget.25323).
19. Helm JS, Rudel RA. Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage, oxidative stress, inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast. *Arch Toxicol.* 2020;94(5):1511-1549. doi: [10.1007/s00204-020-02752-z](https://doi.org/10.1007/s00204-020-02752-z).

20. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel et al. *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71. P. 209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
21. Демченко О. М., Дьоміна Е. А., Савкіна М. Ю. База цитогенетичних даних для побудови калібрувальних кривих «малі дози— ефект». *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2009. Вип. 5. С. 44-55.
20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-249. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
21. Demchenko OM, Domina EA, Savkina MYu. [Cytogenetic database for constructing calibration curves «small dose—effect»]. *Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology*. 2009;(5):44-55.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

Дьоміна Емілія Анатоліївна, доктор біологічних наук, професор, головний науковий співробітник відділу екології та сорбційної токсикології, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького Національної академії наук України
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1058-0489>

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Emilia A. Dyomina, Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Ecology and Sorption Toxicology, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1058-0489>

Стаття надійшла до редакції 13.10.2025

Received: 13.10.2025