

УДК 576.316:612.112:616.15:616-006.6

Д. А. Курінний<sup>1</sup>✉, О. М. Демченко<sup>1</sup>, О. В. Земскова<sup>2</sup>, Л. В. Неумержицька<sup>1</sup>, Т. П. Лященко<sup>3</sup>,  
С. Р. Рушковський<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050, Україна

<sup>3</sup>Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, м. Київ, 01601, Україна

## ВПЛИВ АСТАКСАНТИНУ НА РОЗВИТОК ПУХЛИННО-ІНДУКОВАНИХ І РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ХРОМОСОМНИХ ПОШКОДЖЕНЬ В ЛІМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА ГЛІОБЛАСТОМУ

**Мета:** провести аналіз аномалій хромосом, спричинених розвитком пухлинно-індукованого ефекту свідка (TIBE), та оцінити можливість модифікації TIBE атаксантином в неопромінених та опромінених *in vitro* лімфоцитах периферичної крові осіб з гліобластомою.

**Методи.** Проводили культивування лімфоцитів периферичної крові 30 осіб: 20 хворих на гліобластому та 10 умовно здорових волонтерів. Частику зразків опромінювали  $\gamma$ -квантами в дозі 1,0 Гр перед початком культивування. Атаксантин в кінцевій концентрації 20,0 мкг/мл додавали до культурального середовища до початку інкубації ЛПК. Приготування хромосомних препаратів проводили за стандартною методикою. При цитогенетичному аналізі враховували всі аберації хроматидного та хромосомного типів.

**Результати.** При аналізі фонових цитогенетичних показників в неопромінених лімфоцитах периферичної крові осіб, хворих на гліобластому, було встановлено, що середньогрупова частота аберантних метафаз складала  $(5,91 \pm 0,74) \%$ , що статистично значуще ( $p < 0,05$ ) перевищувало відповідний показник групи контролю. Середньогрупова частота аберацій хромосом при цьому дорівнювала  $6,21 \pm 0,87$  на 100 клітин, що свідчить про розвиток TIBE. Після впливу іонізуючої радіації рівень пошкоджень хромосом також був статистично значуще вищим, ніж в умовно здорових волонтерів ( $p < 0,05$ ). Дія атаксантину на опромінені та неопромінені лімфоцити периферичної крові осіб з гліобластомою призвела до статистично значущого ( $p < 0,01$ ) зменшення частоти хромосомних аберацій, в першу чергу, за рахунок зниження рівня аберацій хромосомного типу. В опромінених культурах лімфоцитів периферичної крові частота аберацій хромосомного типу знизилась з  $23,99 \pm 2,24$  до  $12,01 \pm 1,21$  на 100 клітин по групі в середньому. При цьому було зафіксовано, що вплив атаксантину не змінив рівень поодиноких фрагментів.

**Висновок.** Атаксантин в концентрації 20,0 мкг/мл статистично значуще знижує прояв пухлинно-індукованого ефекту свідка на цитогенетичному рівні в культурах неопромінених та опромінених лімфоцитів периферичної крові хворих на гліобластому.

**Ключові слова:** генетика людини; хромосомні аберації; пухлинно-індукований ефект свідка; лімфоцити периферичної крові; гліобластома; іонізуюче випромінювання.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 248–259. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-248-259

✉ Курінний Денис Аркадійович, e-mail: kurinnyi.d@gmail.com

D. A. Kurinnyi<sup>1</sup>✉, O. M. Demchenko<sup>1</sup>, O. V. Zemskova<sup>2</sup>, L. V. Neumerzhyska<sup>1</sup>, T. P. Lyashchenko<sup>3</sup>, S. R. Rushkovsky<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution «Romodanov Institute of Neurosurgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 32 Platona Maiborody St., Kyiv, 04050, Ukraine

<sup>3</sup>Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska St., 64/13, Kyiv, 01601, Ukraine

## EFFECT OF ASTAXANTHIN ON THE DEVELOPMENT OF TUMOR- AND RADIATION-INDUCED CHROMOSOMAL DAMAGE IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF GLIOBLASTOMA PATIENTS

**Objective:** to investigate chromosome abnormalities resulting from the tumor-induced bystander effect (TIBE) and to assess the ability of astaxanthin to modify TIBE in non-irradiated and in vitro irradiated peripheral blood lymphocytes of glioblastoma patients.

**Methods.** Peripheral blood lymphocytes (PBLs) from 30 individuals (20 glioblastoma patients and 10 healthy volunteers) were cultured. Some samples were exposed to  $\gamma$ -rays at a dose of 1.0 Gy prior to cultivation. Astaxanthin was added to the culture medium at a final concentration of 20.0  $\mu\text{g/ml}$  before PBL incubation. Chromosomal preparations were obtained using standard protocols. Cytogenetic analysis included both chromatid- and chromosome-type aberrations.

**Results.** In the analysis of baseline cytogenetic parameters in non-irradiated peripheral blood lymphocytes of glioblastoma patients, the mean frequency of aberrant metaphases was  $(5.91 \pm 0.74) \%$ , which was statistically significantly higher than that of the control group ( $p < 0.05$ ). The mean frequency of chromosome aberrations was  $6.21 \pm 0.87$  per 100 cells, indicating the presence of TIBE. Following exposure to ionizing radiation, the level of chromosomal damage was also significantly higher in glioblastoma patients compared with healthy volunteers ( $p < 0.05$ ). Treatment with astaxanthin in both irradiated and non-irradiated peripheral blood lymphocytes resulted in a significant reduction in the frequency of chromosome aberrations ( $p < 0.01$ ), primarily due to a decrease in chromosome-type aberrations. In irradiated cultures, the frequency of chromosomal aberrations decreased from  $23.99 \pm 2.24$  to  $12.01 \pm 1.21$  per 100 cells on average. Notably, astaxanthin did not affect the frequency of single fragments.

**Conclusion.** Astaxanthin at a concentration of 20.0  $\mu\text{g/ml}$  significantly reduces the manifestation of the tumor-induced bystander effect at the cytogenetic level in cultures of both non-irradiated and irradiated peripheral blood lymphocytes from glioblastoma patients.

**Key words:** human genetics; chromosomal aberrations; tumor-induced bystander effect; peripheral blood lymphocytes; glioblastoma; ionizing radiation.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2025;30:248-259. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-248-259*

### ВСТУП

Гліобластома (гістологічні коди МКБ-0-3 9440, 9441, 9442/3) є найбільш поширеною та агресивною первинною пухлиною головного мозку у дорослого населення [1]. На основі CBTRUS (Статистичний звіт Центрального реєстру пухлин головного мозку США), найбільшого популяційного реєстру, орієнтованого виключно на аналіз частоти первинних пухлин головного мозку, які було зафіксовано у США, було сформовано «Статистичний звіт CBTRUS: Первинні пухлини та інші пухлини центральної нервової системи, діагнос-

### INTRODUCTION

Glioblastoma (ICD-O-3 histological codes 9440, 9441, 9442/3) is the most common and aggressive primary brain tumor in adults [1]. According to the Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), the largest population-based registry focused exclusively on the analysis of incidence of primary brain tumors registered in the USA, the «CBTRUS Statistical Report: Primary Tumors and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States

✉ Denis A. Kurinnyi, e-mail: kurinnyi.d@gmail.com

товані в США в 2015–2019 рр.», де відмічено, що гліобластома є найбільш розповсюдженою злоякісною пухлиною головного мозку серед інших гістопатологій ЦНС (14,2 % усіх пухлин та 50,1 % усіх злоякісних пухлин) [2].

Агресивний розвиток гліобластоми супроводжується процесами, які впливають на організм в цілому. В організмі онкологічно хворих пацієнтів нетрансформовані клітини знаходяться під перманентним негативним впливом трансформованих клітин, що пов'язано з викидом у міжклітинний простір або кровоносне русло цитокінів (зокрема, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6), а також вторинних стрес-месенджерів (NO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), безклітинних хроматинових частинок (cfCh) та ДНК, що вивільняються внаслідок некрозу малігнізованих клітин [3–5].

Цей комбінований вплив призводить до розвитку в нетрансформованих клітинах (клітинах-свідках) змін, які нагадують ті, що відбуваються під час реалізації радіаційно-індукованого ефекту свідка (RIBE). Подібно прояву RIBE, вплив пухлини характеризується збільшенням геномної нестабільності, активацією проліферації та підвищенням рівнем апоптозу в немалігнізованих клітинах-свідках [6–8]. Існування пухлинно-індукованого ефекту свідка (tumor-induced bystander effect – TIBE) було підтверджено в різноманітних експериментах *in vitro* та *in vivo* [8–11]. Вважають, що феномен TIBE сприяє розвитку вторинних злоякісних новоутворень у онкологічних хворих [12, 13], ризик виникнення яких може підвищуватися після генотоксичної хіміо- чи радіотерапії [14–16].

Проблема взаємодії неопромінених чи опромінених онкотрансформованих клітин людини з нормальними клітинами іншого типу стимулювала наукові роботи в цьому напрямку [17–20].

Одним із актуальних напрямків є пошук речовин, вплив яких прямо чи опосередковано може призвести до ослаблення, чи блокування розвитку TIBE. З метою уникнення додаткового негативного навантаження на організм онкологічно хворих пацієнтів, для модифікації TIBE необхідно використовувати речовини з низькою власною токсичністю, бажано природнього походження. До сполук, які виявляють захисну дію щодо мутагенних і канцерогенних ефектів, належать каротиноїди, найпотужнішим з яких за антиоксидантними властивостями вважається астаксантин — речовина природного походження, яка відповідає всім вимогам, що пред'являються до антимутагенів і радіопротекторів: низька токсичність, висока антирадикальна та антиоксидантна активність, здатність проходити крізь клітинну мембрану і досягати генетичного апарату в ядрі клітини [21–24]. Вказані властивості пояснюють спроможність астаксантину змінювати реакцію генома людини на пошкоджувальну дію мутагенних факторів, в тому числі іонізуючого випромінювання.

in 2015–2019» was issued indicating that glioblastoma is the most common malignant brain tumor among CNS histopathologies, accounting for 14.2 % of all tumors and 50.1 % of all malignant tumors [2].

The aggressive progression of glioblastoma is accompanied by processes that affect the entire body. In cancer patients, non-transformed cells are continuously unfavorably influenced by malignant cells through the release of cytokines (e.g., TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6), secondary stress messengers (NO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), cell-free chromatin (cfCh), and DNA fragments released during necrosis of tumor cells [3–5].

This combined influence induces in non-transformed bystander cells changes similar to those seen in the radiation-induced bystander effect (RIBE), including increased genomic instability, enhanced proliferation, and elevated apoptosis [6–8]. The tumor-induced bystander effect (TIBE) has been demonstrated in both *in vitro* and *in vivo* studies [8–11]. It is believed that TIBE contributes to the development of secondary malignancies in cancer patients [12, 13], with risks further elevated by genotoxic chemotherapy or radiotherapy [14–16].

The interaction of irradiated or non-irradiated oncotransformed cells with normal human cells has therefore become an active area of research [17–20].

One promising direction is the search for substances capable of attenuating or blocking the TIBE. To minimize additional burden on cancer patients, such agents should have low intrinsic toxicity and preferably be of natural origin. Carotenoids represent a class of compounds with protective effects against mutagenic and carcinogenic agents. Among them, astaxanthin is considered the most potent antioxidant. It fulfills key criteria for antimutagenic and radioprotective agents: low toxicity, strong free radical-scavenging and antioxidant activity, and the ability to penetrate cell membranes and reach nuclear DNA [21–24]. These properties enable astaxanthin to modulate the genomic response to mutagenic stressors, including ionizing radiation.

У наших дослідженнях було показано ефективність застосування атаксантину, як блокатора TIBE при спільному культивуванні крові хворих на хронічний лімфобластний лейкоз із лімфоцитами периферичної крові умовно здорових осіб [8]. Зважаючи на те, що місце локалізації гліальних пухлин захищено гематоенцефалічним бар'єром, що значно ускладнює лікування, особливу увагу привертає здатність атаксантину проходити крізь нього і потрапляти в клітини головного мозку [26, 27].

## МЕТА

Провести аналіз структурних змін хромосом, спричинених розвитком пухлинно-індукованого ефекту свідка (TIBE), та оцінити можливість модифікації TIBE атаксантином в неопромінених та опромінених *in vitro* лімфоцитах периферичної крові осіб з гліобластомою.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідженні використовували культури лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) 30 осіб (20 хворих на гліобластому та 10 умовно здорових волонтерів). Середній вік хворих склав 54,5 року (27–68). В усіх випадках діагноз гліобластома (IV grade WHO) було патоморфологічно верифіковано після хірургічного видалення пухлин. Хірургічне лікування хворих проводилось в ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», ад'ювантне лікування (хіміо- та променева терапії) хворим не проводилось.

Культури ЛПК, одержані від 10 умовно здорових волонтерів (7 жінок та 3 чоловіків), середній вік – 46 років (32–54), які заперечували свідомий контакт зі знаними чи потенційними мутагенами, вели здоровий спосіб життя, були використані в якості контролю. Дослідження проводились згідно з етичними нормами, прийнятими українським законодавством. Всі особи були залучені в дослідження за умови надання інформованої згоди. Культивування лімфоцитів проводили протягом 48 год за модифікованим нами стандартним мікрометодом [24, 28]. Частину зразків опромінювали  $\gamma$ -квантами (випромінювач IBL-237C, потужність 2,34 Гр/хв) в дозі 1,0 Гр на 0-й годині культивування. При постановці експериментів використовували атаксантин (Sigma, USA), який додавали до культурального середовища в кінцевій концентрації 20,0 мкг/мл, визначеній під час власних попередніх досліджень [29], до початку інкубації лімфоцитів периферичної крові. За 2-3 год до кінця інкубації культури обробляли розчином колцеміду (Sigma, USA) з розрахунку 0,5 мкг/мл.

Our previous studies demonstrated the efficacy of astaxanthin in suppressing the TIBE in co-cultures of blood from patients with chronic lymphocytic leukemia and peripheral blood lymphocytes from healthy donors [8]. Given that glial tumors are shielded by the blood–brain barrier, which significantly complicates treatment, the ability of astaxanthin to cross this barrier and reach brain tissue is of particular importance [26, 27].

## OBJECTIVE

To investigate chromosome abnormalities resulting from the tumor-induced bystander effect (TIBE) and to assess the ability of astaxanthin to modify TIBE in non-irradiated and *in vitro* irradiated peripheral blood lymphocytes of glioblastoma patients.

## MATERIALS AND METHODS

In this study, cultures of peripheral blood lymphocytes (PBLs) were obtained from 30 individuals (20 patients with glioblastoma and 10 healthy volunteers). The mean age of the patients was 54.5 years (range: 27–68). In all cases, the diagnosis of glioblastoma (WHO grade IV) was histopathologically confirmed following surgical tumor removal. Surgical treatment was performed at the Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, and patients did not receive adjuvant therapy (chemotherapy or radiotherapy).

PBL cultures from 10 healthy volunteers (7 women and 3 men, mean age 46 years, range 32–54), who reported no known or potential exposure to mutagens and maintained a healthy lifestyle, were used as controls. The study was conducted in accordance with ethical standards established by Ukrainian legislation, and all participants provided informed consent. Lymphocytes were cultured for 48 hours using a modified standard micromethod developed by our team [24, 28]. Some samples were irradiated with  $\gamma$ -rays (IBL-237C emitter, dose rate 2.34 Gy/min) at a dose of 1.0 Gy before the start of cultivation. Astaxanthin (Sigma, USA) was added to the culture medium at a final concentration of 20.0  $\mu$ g/ml, as determined in our previous studies [29], prior to the initiation of PBL incubation. Two to three hours before the end of incubation, cultures were treated with colcemid solution (Sigma, USA) at a concentration of 0.5  $\mu$ g/ml.

При цитогенетичному аналізі враховували всі аберації хроматидного (одиначні фрагменти, хроматидні обміни) та хромосомного (вільні парні фрагменти, ацентричні кільця, дицентричні та кільцеві хромосоми, аномальні моноцентрики, які формуються за рахунок транслокацій, інверсій, інсерцій) типів, які вірогідно можна розпізнати при груповому каріотипуванні на рівномірно пофарбованих препаратах метафазних хромосом.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З метою визначення розвитку пухлинно-індукованого ефекту свідка, на першому етапі роботи було встановлено та проведено порівняння фонових цитогенетичних показників в неопромінених лімфоцитах периферичної крові умовно здорових осіб та осіб, у яких було діагностовано гліобластому.

Було встановлено, що середньогрупова частота аберантних метафаз в умовно здорових осіб складала  $(1,61 \pm 0,22) \%$  з міжіндивідуальними коливаннями від  $0,67 \%$  до  $2,31 \%$ , що статистично значуще ( $p > 0,05$ ) не перевищувало середньопопуляційний рівень  $1,50 \%$ , який варіює в межах від  $1,00 \%$  до  $3,00 \%$ , та статистично значуще не відрізняється від показників власного історичного контролю —  $(1,32 \pm 0,19) \%$ ,  $0-2,00 \%$ . Пошкодження хромосом в основному були представлені аберациями хроматидного типу, які зустрічались із середньою частотою  $1,23 \pm 0,28$  на 100 метафаз. Аберації хромосомного типу  $0,37 \pm 0,22$  на 100 метафаз були представлені простими ацентриками — вільними парними фрагментами. Отримані результати свідчать про відсутність проявів радіаційного впливу у обстежених осіб в цитогенетично значущих дозах.

При аналізі фонових цитогенетичних показників в неопромінених ЛПК осіб, хворих на гліобластому, було встановлено, що середньогрупова частота аберантних метафаз складала  $(5,91 \pm 0,74) \%$ , що статистично значуще ( $p < 0,005$ ) перевищувало відповідний показник групи контролю. Середньогрупова частота хромосомних абераций при цьому дорівнювала  $6,21 \pm 0,87$  на 100 клітин, що пов'язано з наявністю мультиаберантних клітин (рис. 1).

Серед виявлених хромосомних пошкоджень переважали аберації хромосомного типу  $4,81 \pm 0,86$  на 100 клітин, які в основному були представлені вільними парними фрагментами із середньогруповою частотою  $3,82 \pm 0,60$  на 100 метафаз. Зафіксований рівень дицентричних хромосом і аномальних моноцентриків складав  $0,65 \pm 0,30$  та  $0,34 \pm 0,17$  на 100 клітин в середньому по групі, відповідно. Частота абераций хроматидного типу складала  $1,35 \pm 0,17$  на

Cytogenetic analysis included all chromatid-type aberrations (single fragments, chromatid exchanges) and chromosome-type aberrations (free double fragments, acentric rings, dicentric and ring chromosomes, abnormal monocentrics formed due to translocations, inversions, or insertions) that could be reliably identified during group karyotyping of uniformly stained metaphase chromosome preparations.

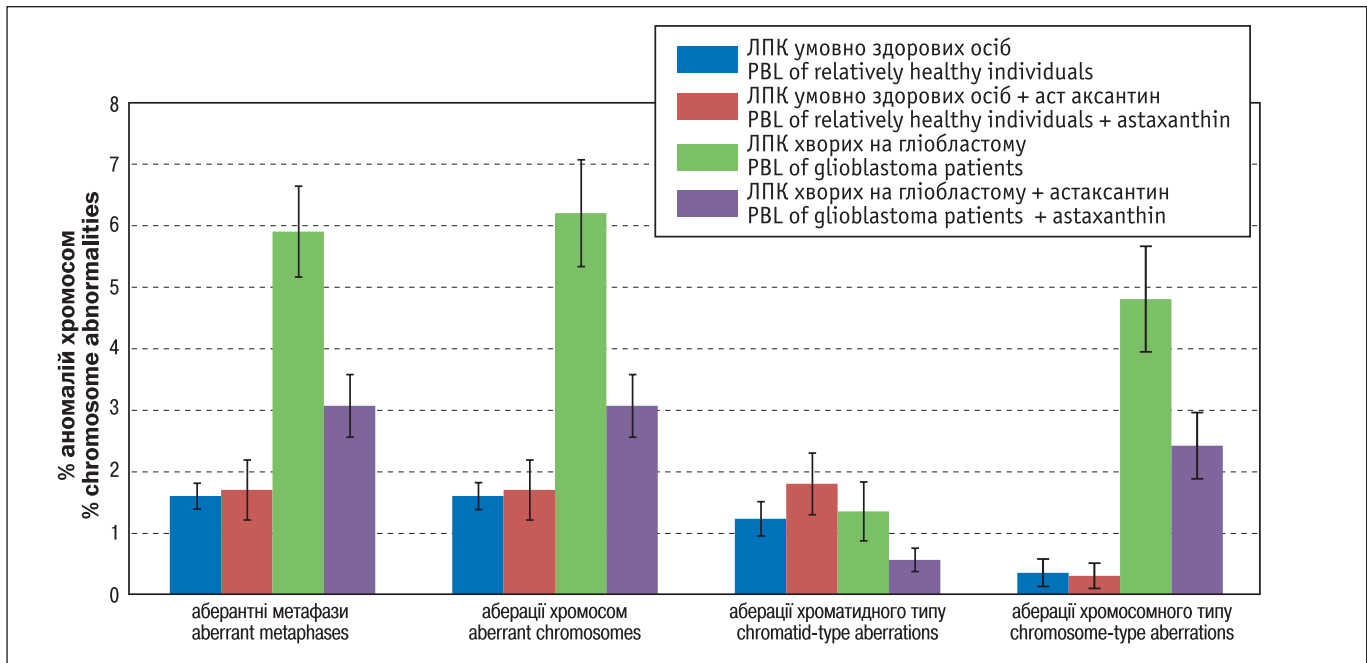
## RESULTS AND DISCUSSION

To evaluate the development of the tumor-induced bystander effect, the first stage of the study involved determining and comparing baseline cytogenetic parameters in non-irradiated peripheral blood lymphocytes (PBLs) from healthy volunteers and patients diagnosed with glioblastoma.

In healthy volunteers, the mean frequency of aberrant metaphases was  $(1.61 \pm 0.22) \%$ , with interindividual variation ranging from  $0.67 \%$  to  $2.31 \%$ . This did not significantly exceed the average population level of  $1.50 \%$  (range  $1.00-3.00 \%$ ) and did not differ significantly from our historical control data ( $(1.32 \pm 0.19) \%$ , range  $0-2.00 \%$ ). Chromosomal damage was primarily represented by chromatid-type aberrations, occurring at an average frequency of  $1.23 \pm 0.28$  per 100 metaphases. Chromosome-type aberrations ( $0.37 \pm 0.22$  per 100 metaphases) were mainly simple acentric fragments (free doubled fragments). These results indicate the absence of cytogenetically significant radiation exposure in the examined individuals.

Analysis of baseline cytogenetic parameters in non-irradiated PBLs from glioblastoma patients revealed a mean frequency of aberrant metaphases of  $(5.91 \pm 0.74) \%$ , which was significantly higher than that in the control group ( $p < 0.005$ ). The mean group frequency of chromosomal aberrations was  $6.21 \pm 0.87$  per 100 cells, reflecting the presence of multi-aberrant cells (Fig. 1).

Among the detected chromosomal damages, chromosome-type aberrations prevailed ( $4.81 \pm 0.86$  per 100 cells), primarily represented by free double fragments, with a mean frequency of  $3.82 \pm 0.60$  per 100 metaphases. The observed levels of dicentric chromosomes and abnormal monocentrics were  $0.65 \pm 0.30$  and  $0.34 \pm 0.17$  per 100 cells, respectively. The frequency of chromatid-type aberrations was  $1.35 \pm 0.17$  per 100 metaphases, consisting of single fragments ( $1.09 \pm 0.38$  per 100 metaphases) and chromatid



**Рисунок 1.** Вплив астаксантину в концентрації 20,0 мкг/мл на рівень хромосомних аберацій в неопромінених культурах ЛПК умовно здорових осіб та хворих на гліобластому

**Figure 1.** Effect of astaxanthin at a concentration of 20.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  on the level of chromosomal aberrations in non-irradiated peripheral blood lymphocyte cultures from healthy volunteers and glioblastoma patients

100 метафаз. Аберації були представлені одиночними фрагментами ( $1,09 \pm 0,38$  на 100 метафаз) та хроматидними обмінами ( $0,26 \pm 0,16$  на 100 метафаз). Таким чином, нами був зафіксований чіткий прояв TIBE в культурах неопромінених ЛПК хворих на гліобластому.

Введення астаксантину в концентрації 20,0 мкг/мл в неопромінені культури ЛПК умовно здорових осіб не призвело до статистично значущих змін частоти та спектру хромосомних аберацій. В той же час в неопроміненій культурі ЛПК хворих на гліобластому вплив астаксантину в концентрації 20,0 мкг/мл призвів до статистично значущих ( $p < 0,05$ ) змін частоти та спектру хромосомних аберацій (рис. 2).

Середньогруповий рівень аберантних хромосом знизився з  $6,21 \pm 0,87$  на 100 клітин в культурах без астаксантину до  $3,07 \pm 0,51$  на 100 клітин в культурах після введення астаксантину ( $p < 0,05$ ). Зниження загального рівня аберацій хромосом відбувалось переважно за рахунок аберацій хромосомного типу, частота яких зменшилась з  $4,81 \pm 0,86$  на 100 клітин в інтактній культурі до  $2,42 \pm 0,54$  на 100 клітин після введення астаксантину. Зміни частот аберацій хроматидного типу у ЛПК, що культивувалися з астаксантином були статистично незначущими ( $p > 0,05$ ).

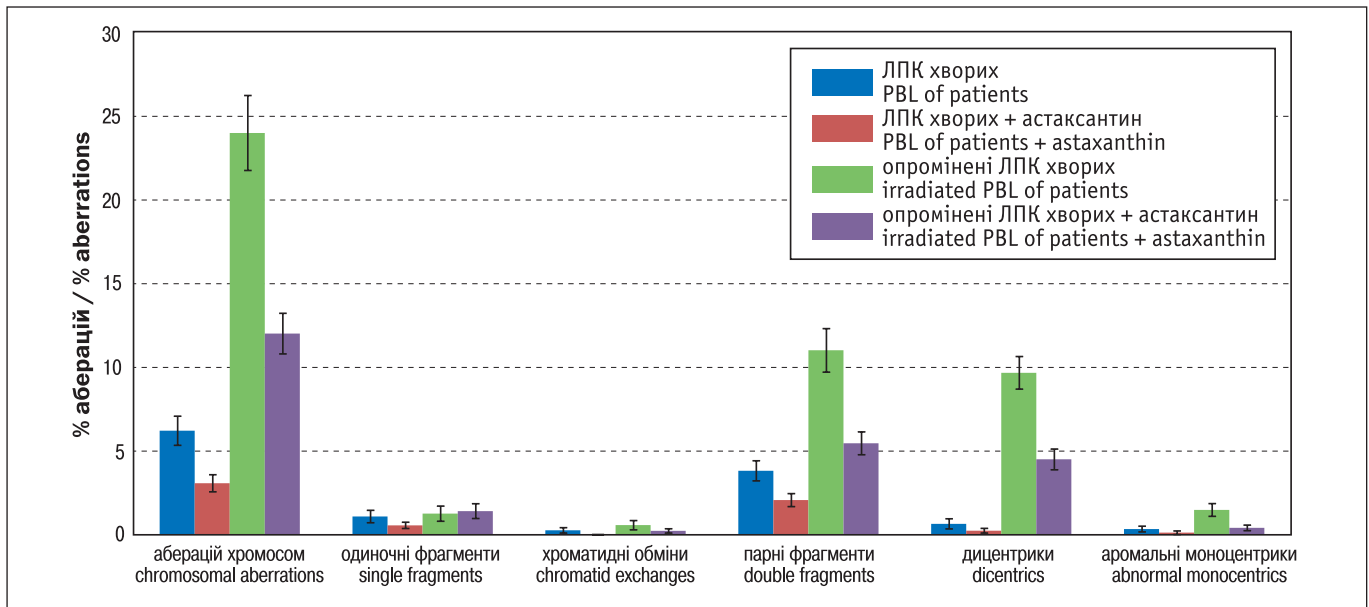
Аналізуючи отримані дані, можна дійти висновку, що дія астаксантину в концентрації 20,0 мкг/мл призвела до падіння рівня хромосомних порушень в

exchanges ( $0,26 \pm 0,16$  per 100 metaphases). These results clearly indicate the manifestation of the tumor-induced bystander effect (TIBE) in non-irradiated PBL cultures from glioblastoma patients.

The addition of astaxanthin at a concentration of 20.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  to non-irradiated PBL cultures from healthy volunteers did not result in statistically significant changes in the frequency or spectrum of chromosomal aberrations. In contrast, in non-irradiated PBL cultures from glioblastoma patients, treatment with astaxanthin at the same concentration led to statistically significant changes in both the frequency and spectrum of chromosomal aberrations ( $p < 0,05$ ; Fig. 2).

The mean frequency of aberrant chromosomes decreased from  $6,21 \pm 0,87$  per 100 cells in untreated cultures to  $3,07 \pm 0,51$  per 100 cells following treatment with astaxanthin ( $p < 0,05$ ). The reduction in total chromosomal aberrations was mainly due to a decrease in chromosome-type aberrations, which declined from  $4,81 \pm 0,86$  in untreated cultures to  $2,42 \pm 0,54$  per 100 cells after astaxanthin treatment. Changes in the frequency of chromatid-type aberrations in PBLs cultured with astaxanthin were not statistically significant ( $p > 0,05$ ).

These results indicate that astaxanthin at a concentration of 20.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  reduces chromosomal damage in PBLs from glioblastoma patients,



**Рисунок 2.** Вплив астахантину в концентрації 20,0 мкг/мл на частоту і спектр аберацій хромосом у неопромінених та опромінених культурах ЛПК хворих на гліобластому

**Figure 2.** Effect of astaxanthin at a concentration of 20.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  on the frequency and spectrum of chromosomal aberrations in non-irradiated and irradiated peripheral blood lymphocyte cultures from glioblastoma patients

ЛПК хворих на гліобластому, що вказує на зменшення маніфестації пухлинно-індукованого ефекту свідка.

Вплив іонізуючого випромінювання в дозі 1,0 Гр призвів до очікуваного зростання рівня хромосомних аберацій в ЛПК пацієнтів порівняно з їхніми інтактними культурами ( $p < 0,05$ ). Після проведення опромінення культур ЛПК осіб з гліобластомою середньогруповою частотою аберантних метафаз складала  $(19,89 \pm 1,55) \%$  з міжіндивідуальними варіаціями від  $(12,01 \pm 1,88) \%$  до  $(34,50 \pm 2,74) \%$ . Середньогруповою частотою аберацій хромосом складала  $23,99 \pm 2,24$  на 100 клітин і коливалася від  $(12,01 \pm 1,88) \%$  до  $(48,9 \pm 2,89) \%$ .

Радіоіндуковані пошкодження хромосом були представлені в основному нестабільними аберациями хромосомного типу: парними фрагментами із сумарною середньогруповою частотою  $11,01 \pm 1,30$  на 100 клітин та дицентричними хромосомами з середньою частотою  $9,67 \pm 0,97$  на 100 клітин. Було зафіксовано стабільні радіогенні маркери — аномальні моноцентрики з середньогруповою частотою  $1,48 \pm 0,38$  на 100 метафаз.

Додавання астахантину в культуру опромінених в дозі 1,0 Гр ЛПК осіб з гліобластомою призвело до статистично значущого зниження ( $p < 0,01$ ) як частоти аберантних метафаз (до  $(11,45 \pm 1,01) \%$ ), так і аберацій хромосом ( $12,01 \pm 1,21$  на 100 клітин). Було зафіксовано зниження частоти класичних нестабільних цитогенетичних маркерів радіаційного впливу — дицентричних хромосом — з  $9,67 \pm 0,97$  до  $4,50 \pm 0,62$  на 100 метафаз ( $p < 0,05$ ). Відмічено зменшення се-

reflecting a decrease in the manifestation of the tumor-induced bystander effect.

Exposure to ionizing radiation at a dose of 1.0 Gy led to the expected increase in chromosomal aberrations in PBLs from patients compared to their intact cultures ( $p < 0.05$ ). After irradiation, the mean frequency of aberrant metaphases in glioblastoma patients' PBLs was  $(19.89 \pm 1.55) \%$ , with interindividual variation ranging from  $(12.01 \pm 1.88) \%$  to  $(34.50 \pm 2.74) \%$ . The mean frequency of chromosomal aberrations was  $23.99 \pm 2.24$  per 100 cells, ranging from  $(12.01 \pm 1.88) \%$  to  $(48.9 \pm 2.89) \%$ .

Radiation-induced chromosomal damage was predominantly represented by unstable chromosome-type aberrations: double fragments with a mean frequency of  $11.01 \pm 1.30$  per 100 cells and dicentric chromosomes at  $9.67 \pm 0.97$  per 100 cells. Stable radiation markers — abnormal monacentrics — were observed at a mean frequency of  $1.48 \pm 0.38$  per 100 metaphases.

The addition of astaxanthin to PBL cultures irradiated at 1.0 Gy led to a statistically significant reduction ( $p < 0.01$ ) in both the frequency of aberrant metaphases (to  $(11.45 \pm 1.01) \%$ ) and chromosomal aberrations ( $12.01 \pm 1.21$  per 100 cells). A significant decrease was also observed in classical unstable cytogenetic markers of radiation exposure: dicentric chromosomes decreased from  $9.67 \pm 0.97$  to  $4.50 \pm 0.62$  per 100

редньогрупової сумарної частоти парних фрагментів (до  $5,46 \pm 0,68$  на 100 метафаз,  $p < 0,05$ ) та стабільних цитогенетичних маркерів дії іонізуючого випромінювання — аномальних моноцентриків (до  $0,41 \pm 0,17$  на 100 клітин,  $p < 0,05$ ). Рівень одиночних фрагментів і хроматидних обмінів не змінився та не відрізнявся ні від фонових значень, ні від їхніх частот при окремій дії іонізуючого випромінювання.

При аналізі даних щодо впливу астаксантину на неопромінені та опромінені культури ЛПК осіб з гліобластомою нашу увагу привернула відсутність зниження аберацій хроматидного типу під впливом каротиноїду. Відомо, що каротиноїд є одним із найсильніших відомих антиоксидантів природнього походження. Активні форми кисню є причиною виникнення хромосомних пошкоджень, які внаслідок помилок репарації трансформуються в хромосомні аберації. Однак додавання астаксантину не призвело до зміни частоти простих аберацій — одиночних фрагментів. Водночас ми відмітили статистично значуще зниження рівня складних хромосомних перебудов під впливом каротиноїду.

Ми можемо зробити припущення, що основним елементом впливу астаксантину є не блокування оксидативного стресу в клітинах, а стимулювання внутрішньоклітинних систем контролю. У попередніх дослідженнях нами було показано, що вплив астаксантину, змінюючи рівень метилювання ДНК, призводить до генної активації [30]. Зменшення частоти клітин, які потенційно мають критичний (сублетальний) рівень пошкоджень генома, можливо пов'язане з додатковою активацією під впливом каротиноїду, систем клітинного контролю, репарації пошкоджень ДНК та систем апоптозу. Це припущення потребує додаткової перевірки.

## ВИСНОВОК

Астаксантин в концентрації 20,0 мкг/мл статистично значуще знижує прояв пухлинно-індукованого ефекту свідка на цитогенетичному рівні в культурах неопромінених та опромінених лімфоцитів периферичної крові хворих на гліобластому.

## Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Робота виконана в рамках планової НДР «Дослідження модифікації радіаційно-індукованих та пухлинно-індукованих пошкоджень генома в лімфоцитах периферичної крові осіб з гліобластомою» (№ держреєстрації: 0123U101591, шифр роботи № 642).

metaphases ( $p < 0.05$ ), and the mean frequency of paired fragments declined to  $5.46 \pm 0.68$  per 100 metaphases ( $p < 0.05$ ). Stable cytogenetic markers, such as abnormal monocentrics, were reduced to  $0.41 \pm 0.17$  per 100 cells ( $p < 0.05$ ). The frequency of single fragments and chromatid exchanges remained unchanged and did not differ from baseline or from values observed after radiation alone.

Analysis of the effects of astaxanthin on non-irradiated and irradiated PBL cultures from glioblastoma patients highlighted the absence of a reduction in chromatid-type aberrations under carotenoid treatment. Carotenoids are known as one of the most potent natural antioxidants. Reactive oxygen species (ROS) are a primary cause of chromosomal damage, which can transform into chromosomal aberrations due to errors in repair. However, astaxanthin did not alter the frequency of simple aberrations (single fragments) while significantly reducing complex chromosomal rearrangements.

We assume that the main mechanism of astaxanthin's action is not merely the blocking of oxidative stress, but the stimulation of intracellular control systems. Previous studies by our group demonstrated that astaxanthin, by modulating DNA methylation, leads to gene activation [30]. The observed reduction in the frequency of cells potentially carrying critical (sublethal) genomic damage may be associated with additional activation, under carotenoid influence, of cellular control systems, DNA repair mechanisms, and apoptotic pathways. This hypothesis requires further experimental validation.

## CONCLUSION

Astaxanthin at a concentration of 20.0  $\mu$ g/ml significantly reduces the manifestation of the tumor-induced bystander effect at the cytogenetic level in cultures of both non-irradiated and irradiated peripheral blood lymphocytes from glioblastoma patients.

## Funding information

Funding by expenditures of the State Budget of Ukraine. Study was performed within framework of the planned RDP «Study of modification of radiation-induced and tumor-induced genome damage in peripheral blood lymphocytes of individuals with glioblastoma». State registration no 0123U101597, code № 642.

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Key clinical principles in the management of glioblastoma / R. Kotecha, Y. Odia, A. A. Khosla, M. S. Ahluwalia. *JCO Oncology Practice*. 2023. Vol. 19, no. 4. P. 180-189. DOI: <https://doi.org/10.1200/OP.22.00476>.
2. Adult glioma incidence and survival by race or ethnicity in the United States from 2000 to 2014 / Q. T. Ostrom, D. J. Cote, M. Ascha et al. *JAMA Oncology*. 2018. Vol. 4, no. 9. P. 1254. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1789>.
3. Bjornar H., Pitt N., Bente H., Dahlberg D. Pro-inflammatory cytokines in cystic glioblastoma: A quantitative study with a comparison with bacterial brain abscesses. With an MRI investigation of displacement and destruction of the brain tissue surrounding a glioblastoma. *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 8466-9474. DOI: 10.3389/fonc.2022.846674.
4. Understanding the role of cytokines in glioblastoma multiforme pathogenesis / V. Zhu, F. J. Yang, D. G. Lebrun, M. Li. *Cancer Letters*. 2012. Vol. 316. P. 139-150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.11.001>.
5. The role of cytokines and chemokines in shaping the immune microenvironment of glioblastoma. Implications for Immunotherapy / E. C. F. Yeo, M. P. Brown, T. Gargett, L. M. Ebert. *Cells*. 2021. Vol. 10, no. 3. P. 60720-60721. DOI: 10.3390/cells10030607.
6. Pouget J. P., Georgakilas A. G., Ravanat J. L. Targeted and off-target (bystander and abscopal) effects of radiation therapy: redox mechanisms and risk/benefit analysis. *Antioxid. Redox Signal*. 2018. Vol. 29, no. 15. P. 1447-1487. DOI: 10.1089/ars.2017.7267.
7. Tumors induce complex DNA damage in distant proliferative tissues *in vivo* / C. E. Redon, J. S. Dickey, A. J. Nakamura et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010. Vol. 107, no. 42. P. 17992-17997. DOI: 10.1073/pnas.1008260107
8. Evaluation of the interaction between malignant and normal human peripheral blood lymphocytes under cocultivation and separate cultivation / D. A. Kurinnyi, S. R. Rushkovsky, O. M. Demchenko et al. *Cytol. Genet.* 2020. Vol. 54, no. 2. P. 124-129. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0095452720020103>.
9. Verma N., Tiku A. B. Significance and nature of bystander responses induced by various agents. *Mutat. Res.* 2017. Vol. 773. P. 104-121. DOI: 10.1016/j.mrrev.2017.05.003.
10. Morgan W. F. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects *in vitro*. *Radiat. Res.* 2003. Vol. 159, no. 5. P. 567-580. DOI: 10.1667/0033-7587.
11. Up-regulation of ROS by mitochondria-dependent bystander signaling contributes to genotoxicity of bystander effects / S. Chen, Y. Zhao, G. Zhao et al. *Mutat. Res.* 2009. Vol. 666, no. 1-2. P. 68-73. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.04.006.
12. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer. A systematic review and metanalysis of treatment outcomes / F. Petrelli, M. Trevisan, G.

## REFERENCES

1. Kotecha R, Odia Y, Khosla AA, Ahluwalia MS. Key clinical principles in the management of glioblastoma. *JCO Oncology Practice*. 2023; 19(4):180-189. doi: <https://doi.org/10.1200/OP.22.00476>.
2. Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult glioma incidence and survival by race or ethnicity in the United States from 2000 to 2014. *JAMA Oncology*. 2018;4(9):1254. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1789>.
3. Bjornar H, Pitt N, Bente H, Dahlberg D. Pro-inflammatory cytokines in cystic glioblastoma: A quantitative study with a comparison with bacterial brain abscesses. With an MRI investigation of displacement and destruction of the brain tissue surrounding a glioblastoma. *Front Oncol*. 2022;12:8466-9474. doi: 10.3389/fonc.2022.846674.
4. Zhu VF, Yang J, Lebrun DG, Li M. Understanding the role of cytokines in glioblastoma multiforme pathogenesis. *Cancer Letters*. 2012;316: 139-150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.11.001>.
5. Yeo ECF, Brown MP, Gargett T, Ebert LM. The role of cytokines and chemokines in shaping the immune microenvironment of glioblastoma: implications for immunotherapy. *Cells*. 2021;10(3):60720-60721. doi: 10.3390/cells10030607.
6. Pouget JP, Georgakilas AG, Ravanat JL. Targeted and off-target (bystander and abscopal) effects of radiation therapy: redox mechanisms and risk/benefit analysis. *Antioxid Redox Signal*. 2018;29(15): 1447-1487. doi: 10.1089/ars.2017.7267.
7. Redon CE, Dickey JS, Nakamura AJ, Kareva IG, Naf D, Newshean S, et al. Tumors induce complex DNA damage in distant proliferative tissues *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2010;107(42):17992-17997. doi: 10.1073/pnas.1008260107.
8. Kurinnyi DA, Rushkovsky SR, Demchenko OM, Sholoiko WV, Pilinska MA. Evaluation of the interaction between malignant and normal human peripheral blood lymphocytes under cocultivation and separate cultivation. *Cytology and Genetics*. 2020;54(2):124-129. doi: <https://doi.org/10.3103/S0095452720020103>.
9. Verma N, Tiku AB. Significance and nature of bystander responses induced by various agents. *Mutat Res*. 2017;773:104-121. doi: 10.1016/j.mrrev.2017.05.003.
10. Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects *in vitro*. *Radiat Res*. 2003;159(5):567-580. doi: 10.1667/0033-7587.
11. Chen S, Zhao Y, Zhao G, Han W, Bao L, Yu KN, Wu L. Up-regulation of ROS by mitochondria-dependent bystander signaling contributes to genotoxicity of bystander effects. *Mutat Res*. 2009;666 (1-2):68-73. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.04.006.
12. Petrelli F, Trevisan M, Cabiddu G, Sgroi L, Bruschieri E, Rausa, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and metanalysis of treatment outcomes. *Ann Surg*. 2020;271:440-448. doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.

- Cabiddu et al. *Ann. Surg.* 2020. Vol. 271. P. 440-448. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003471.
13. Bystander effect and abscopal effect in recurrent thymic carcinoma treated with carbon-ion radiation therapy: A case report / Y. S. Zhang, Y. H. Zhang, X. J. Li et al. *World J. Clin. Cases.* 2021. Vol. 9, no. 22. P. 6538-6543. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i22.6538.
14. Choi D. K., Helenowski I., Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int. J. Cancer.* 2014. Vol. 15, no. 8. P. 1764-1773. DOI: 10.1002/ijc.28991.
15. Increased risk of second malignant neoplasms in adolescents and young adults with cancer / S. Lee, S. G. Dubois, P. F. Coccia et al. *Cancer.* 2016. Vol. 1, no.122. P. 116-123. DOI: 10.1002/cncr.
16. Excessive risk of second primary cancers in young-onset colorectal cancer survivors. / X. He, W. Wu, Y. Y. Ding Li et al. *Cancer Med.* 2018. Vol. 7, no. 4. P. 1201-1210. DOI: 10.1002/cam4.1437.
17. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy / A. M. Grimaldi, E. Simeone, D. Giannarelli et al. *Oncoimmunology.* 2014, no. 3. e28780. DOI: 10.4161/onci.28780.
18. Rationale for harnessing the abscopal effect as potential treatment for metastatic uveal melanoma / S. A. Batson, M. P. Breazzano, R. W. Milam et al. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2017. Vol. 57. P. 41-48.
19. Damaging and protective bystander cross-talk between human lung cancer and normal cells after proton microbeam irradiation / S. Desai, A. Kobayashi, T. Konishi et al. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2014. Vol. 763-764. P. 39-44. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2014.03.004.
20. Ghosh S., Ghosh A., Krishna M. Role of ATM in bystander signaling between human monocytes and lung adenocarcinoma cells. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ.* 2015. Vol. 794. P. 39-45. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2015.10.003.
21. Effective inhibition of skin cancer, tyrosinase, and antioxidative properties by astaxanthin and astaxanthin esters from the green alga *Haematococcus pluvialis*. / A. R. Rao, H. N. Sindhuja, S. M. Dharmesh et al. *Agric. Food Chem.* 2013. Vol. 61. P. 3842-3851. DOI: 10.1021/jf304609j.
22. Zhang L., Wang H. Multiple mechanisms of anti-cancer effects exerted by astaxanthin. *Mar. Drugs.* 2015. Vol. 13. P. 4310-4330. DOI: 10.3390/md13074310.
23. Lin K. H., Lin K. C., Lu W. J. Astaxanthin, a carotenoid, stimulates immune responses by enhancing IFN- $\gamma$  and IL-2 secretion in primary cultured lymphocytes *in vitro* and *ex vivo*. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17, no. 1. P. 44-54. DOI: 10.3390/ijms17010044.
24. Radioprotective properties of astaxanthin: The Impact on radiation induced chromosomal aberrations and DNA breaks in human lymphocytes *in vitro* / D. A. Kurinnyi, S. R. Rushkovsky, O. M. Demchenko, M. A. Pilinska. In: *Ionizing radiation. Advances in research and applications* / ed. by T. Reeve. NY : Nova science publishers. 2018. P. 221-240.
25. Impact of astaxanthin on manifestation of the direct and rescue tumor-induced bystander effect. / S. R. Rushkovsky, O. M. Demchenko, M. A. Pilinska. In: *Ionizing radiation. Advances in research and applications* / ed. by T. Reeve. NY : Nova science publishers. 2018. P. 241-250.
13. Zhang YS, Zhang YH, Li XJ, Hu TC, Chen WZ, Pan X, et al. Bystander effect and abscopal effect in recurrent thymic carcinoma treated with carbon-ion radiation therapy: A case report. *World J Clin Cases.* 2021;9(22):6538-6543. doi: 10.12998/wjcc.v9.i22.6538.
14. Choi DK, Helenowski I, Hijiya N. Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature. *Int J Cancer.* 2014;15(8):1764-1773. doi: 10.1002/ijc.28991.
15. Lee JS, Dubois SG, Coccia PF, Bleyer A, Olin RL, Goldsby RE. Increased risk of second malignant neoplasms in adolescents and young adults with cancer. *Cancer.* 2016;1(122):116-123. doi: 10.1002/cncr.
16. He X, Wu W, Ding Y, Li Y Si J, Sun L. Excessive risk of second primary cancers in young-onset colorectal cancer survivors. *Cancer Med.* 2018;7(4):1201-1210. doi: 10.1002/cam4.1437.
17. Grimaldi AM, Simeone E, Simeone D, Giannarelli D, Muto P, Falivente S, Borzillo V. et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2014;3:e28780. doi: 10.4161/onci.28780.
18. Batson SA, Breazzano MP, Milam RW, Shinohara E, Johnson DB, Daniels AB. Rationale for harnessing the abscopal effect as potential treatment for metastatic uveal melanoma. *Int Ophthalmol. Clin.* 2017;57(1):41-48. doi: 10.4161/onci.28780.
19. Desai S, Kobayashi A, Konishi T, Oikawa M, Pandey BN. Damaging and protective bystander cross-talk between human lung cancer and normal cells after proton microbeam irradiation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2014;763-764:39-44. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.03.004.
20. Ghosh S, Ghosh A, Krishna M. Role of ATM in bystander signaling between human monocytes and lung adenocarcinoma cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2015;794:39-45. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.10.003.
21. Rao AR, Sindhuja HN, Dharmesh SM, Sankar KU, Sarada R, Ravishankar GA. Effective inhibition of skin cancer, tyrosinase, and antioxidant properties by astaxanthin and astaxanthin esters from the green alga *Haematococcus pluvialis*. *Agric Food Chem.* 2013; 61:3842-3851. doi: 10.1021/jf304609j.
22. Zhang L, Wang H. Multiple mechanisms of anti-cancer effects exerted by astaxanthin. *Mar Drugs.* 2015;13:4310-4330. doi: 10.3390/md13074310.
23. Lin KH, Lin KC, Lu WJ. Astaxanthin, a carotenoid, stimulates immune responses by enhancing IFN- $\gamma$  and IL-2 secretion in primary cultured lymphocytes *in vitro* and *ex vivo*. *Int. J Mol. Sci.* 2016;17(1):44-54. doi: 10.3390/ijms17010044.
24. Kurinnyi DA, Rushkovsky SR, Demchenko OM, Pilinska MA. Radioprotective properties of astaxanthin: the impact on radiation induced chromosomal aberrations and DNA breaks in human lymphocytes *in vitro*. In: *Reeve T, editor. Ionizing radiation. Advances in research and applications.* NY: Nova Science Publishers. 2018. p. 221-240.
25. Rushkovsky SR, Demchenko OM, Romanenko MG, Makarchuk MY, Kurinnyi DA. Impact of astaxanthin on manifestation of the

- chenko, M. H. Romanenko et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2024. Vol. 29. P. 213-227. DOI: 10.33145/2304-8336-2024-29-213-227.
26. Astaxanthin as a king of ketocarotenoids: structure, synthesis, accumulation, bioavailability and antioxidant properties. / A. Nair, A. Ahirwar, S. Singh et al. 2023. *Mar. Drugs*. Vol. 21, no.3. P. 176-182. DOI: 10.3390/md21030176.
  27. Chik W. M., Affandi M. M. R. M. M., Singh G. K. S. Detection of astaxanthin at different regions of the brain in rats treated with astaxanthin nanoemulsion. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2022. Vol. 14, no. 1. P. 25-30. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs\_464\_21.
  28. Comparison of the modifying action of astaxanthin on the development of radiation-induced chromosome instability in human blood lymphocytes irradiated in vitro at different cell cycle stages / D. A. Kurinnyi, S. R. Rushkovskyi, O. M. Demchenko et al. *Cytol. Genet.* 2018. Vol. 52, no. 5. P. 368-373. DOI: 10.3103/S0095452718050055.
  29. Genoprotective properties of astaxanthin revealed by ionizing radiation exposure in vitro on human peripheral blood lymphocytes / M. A. Pilinska, D. A. Kurinnyi, S. R. Rushkovsky, O. B. Dybska. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2016. Vol. 21. P. 141-148. DOI: 10.33145/2304-8336-2016-21-141-148
  30. The impact of astaxanthin on the level of DNA methylation in irradiated *in vitro* human lymphocytes / D. A. Kurinnyi, O. M. Demchenko, M. G. Romanenko, S. R. Rushkovsky. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. Vol. 23. P. 235-245. DOI: <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2018-23-235-24>.
  - direct and rescue tumor-induced bystander effect. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2024;29:213-227. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-213-227.
  26. Nair A, Ahirwar A, Singh S, Lodhi R, Lodhi A, Rai A, et al. Astaxanthin as a king of ketocarotenoids: structure, synthesis, accumulation, bioavailability and antioxidant properties. *Mar. Drugs*. 2023;21(3):176-182. doi: 10.3390/md21030176.
  27. Chik WM, Affandi MMRMM, Singh GKS. Detection of astaxanthin at different regions of the brain in rats treated with astaxanthin nanoemulsion. *Pharm. Bioallied Sci.* 2022;14(1):25-30. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_464\_21.
  28. Kurinnyi DA, Rushkovskyi SR, Demchenko OM, Dybska OB, Pilinska MA. Comparison of the modifying action of astaxanthin on the development of radiation-induced chromosome instability in human blood lymphocytes irradiated in vitro at different cell cycle stages. *Cytol. Genet.* 2018;52(5):368-373. doi: 10.3103/S0095452718050055.
  29. Pilinska MA, Kurinnyi DA, Rushkovsky SR, Dybska OB. Genoprotective properties of astaxanthin revealed by ionizing radiation exposure in vitro on human peripheral blood lymphocytes. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2016;21:141-148.
  30. Kurinnyi DA, Demchenko OM, Romanenko MG, Rushkovsky SR. The impact of astaxanthin on the level of DNA methylation in irradiated *in vitro* human lymphocytes. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018;23:235-245. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-235-24.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Курінний Денис Аркадійович**, кандидат біологічних наук, завідувач лабораторії генетичних та епігенетичних досліджень, відділ медичної генетики, Інститут експериментальної радіології, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-6898>

**Демченко Олена Миколаївна**, кандидат біологічних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник лабораторії генетичних та епігенетичних досліджень, відділ медичної генетики Інститут експериментальної радіології, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6414-7795>

**Земскова Оксана Володимирівна**, доктор медичних наук, науковий співробітник відділу ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи ДУ «Інституту нейрохірургії ім. академіка А. П. Ромаданова» НАМН України, Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9462-8330>

**Неумержицька Любов Володимирівна**, кандидат біологічних наук, в.о. зав. лабораторії мутагенезу та антимутагенезу відділу медичної генетики Інститут експериментальної радіології, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Denys A. Kurinnyi**, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Genetic and Epigenetic Research, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9976-6898>

**Olena M. Demchenko**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Senior Researcher, Laboratory of Genetic and Epigenetic Research, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6414-7795>

**Oksana V. Zemskova**, Doctor of Medical Sciences, Researcher, Department of Adjuvant Treatment Methods for Central Nervous System Tumors, State Institution «Institute of Neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9462-8330>

**Lyubov V. Neumerzhytska**, Candidate of Biological Sciences, Acting Head of the Laboratory of Mutagenesis and Antimutagenesis, Department of Medical Genetics, Institute of Experimental Radiology, State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

ментальної радіології, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-4260>

**Лященко Тарас Петрович**, кандидат біологічних наук, доцент кафедри фізіології людини і тварин Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3400-5418>

**Рушковський Станіслав Річардович**, кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної та медичної генетики, Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4497-3782>

te of Experimental Radiology, State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8284-4260>

**Taras P. Lyashchenko**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology of the Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine» of the Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3400-5418>

**Stanislav R. Rushkovsky**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of General and Medical Genetics, Educational and Scientific Center «Institute of Biology and Medicine», Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4497-3782>

*Стаття надійшла до редакції 01.09.2025*

*Received: 01.09.2025*