

## ЦИТОГЕНЕТИЧНІ ПОКАЗНИКИ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПРИ ДИСТАНЦІЙНІЙ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ ВІД РІЗНИХ ДЖЕРЕЛ ОПРОМІНЕННЯ

**Реферат.** Представлено огляд вітчизняної та закордонної літератури з описом існуючих цитогенетичних методів аналізу, що використовуються у дослідженнях впливу променевої терапії від різних джерел опромінення на нормальні тканини. Показано, що роботи з цитогенетичних ефектів променевої терапії можливо розподілити на три групи за метою та перспективними напрямками досліджень: 1) роботи, спрямовані на розв'язання біодозиметричних задач у інтерпретації цитогенетичних даних при частковому та фракціонованому опроміненні людини; 2) вивчення пошкоджувального впливу радіації на лімфоцити залежно від локалізації пухлин, джерел, типу та схем променевого лікування; 3) пошук цитогенетичних предикативних маркерів індивідуальної радіочутливості та розвитку ранніх та віддалених променевих ушкоджень. Виокремлено досить велику групу робіт з вивчення непрямих ефектів радіаційного впливу, цілі яких перекликаються з цілями другої та третьої груп. Обговорено деякі методологічні аспекти цитогенетичних досліджень відносно випромінювань з різними енергіями.

**Ключові слова:** аберації хромосом, променева терапія, біодозиметрія, немішенні ефекти, якість та енергія випромінювання, огляд.

Променева терапія (ПТ) є одним із основних і ефективних методів, який застосовують для лікування онкологічних захворювань. Терапевтичний ефект променевого лікування полягає в ініціації пошкоджень у клітинах пухлини, які врешті-решт можуть стати причиною їх проліферативної або інтерфазної загибелі [1–3]. Утім, разом із клітинами пухлини під пошкоджувальний вплив радіації підпадають і клітини здорових тканин, які невід'ємно знаходяться в зоні опромінення, що викликає променеві реакції в нормальних тканинах. Найчастіше цей фактор ускладнює проведення стандартного курсу ПТ, який не передбачає перерв у лікуванні, і тим самим погіршується ефективність променевого лікування [4].

Ядро клітини, а саме хромосомний апарат, є важливим об'єктом вивчення радіобіологічних ефектів на клітинному рівні. Кількісні та якісні ураження хромосом відіграють вирішальну роль у порушенні проліферації, у клітинній загибелі за інтерфазним чи мітотичним шляхом, що приводить до розвитку радіаційно-індукованих детерміністичних та стохастичних ефектів [5]. Індуковані опроміненням структурні зміни ДНК є основною передумовою подальшої появи різних видів хромосомних ушкоджень (аберацій) та геномних порушень, з метою виявлення яких досить широко використовується цитогенетичний метод дослідження. Аберації хромосомного типу є одними з найбільш специфічних та чутливих цитогенетичних біоіндикаторів радіаційного впливу на людину [6].

Такі властивості, як невисокий спонтанний рівень хромосомних аберацій у лімфоцитах периферичної крові, з одного боку, і високий ступінь радіочутливості хромосом людини — з іншого, а також збіг дозової залежності ефекту в широкому діапазоні доз в умовах *in vitro* та *in vivo* дозволяють використовувати хромосомний аналіз як інформативний метод дослідження в галузі радіобіології [7, 8]. Крім того, у низці досліджень виявлено феномен опосередкованої нестабільності генома, яка пов'язана з перебуванням неопроміненних клітин у оточенні безпосередньо опромінених, що характерно для локального опромінення організму. На фоні підвищеної індивідуальної чутливості це може стати суттєвим чинником ризику розвитку радіаційно-індукованого канцерогенезу [9, 10].

Останніми роками актуальною проблемою радіобіології та радіаційної генетики стають питання пошкодження генома соматичних клітин людини за дії ІВ під час променевої терапії [11]. Цей напрямок досліджень отримав додатковий стимул для розвитку через посилену увагу до низки опосередкованих радіогенних ефектів, пов'язаних із механізмами активної клітинної відповіді на радіаційний вплив. Але опосередковані ефекти можливо виявити тільки на фоні уявлень про прямі радіаційно-індуковані ушкодження на клітинному та субклітинному рівні. Крім того, з покращенням протипухлинної терапії зростає тривалість життя онкологічних хворих, тому це більш важливою стає оцінка ранніх та віддалених наслідків впливу радіотерапевтичного опромінення на організм людини.

Таким чином метою даного огляду є спроба систематизувати дані вітчизняної та закордонної літератури щодо цитогенетичних ефектів у онкологічних хворих під час променевої терапії різними джерелами дистанційного опромінення та виявити перспективні напрямки подальших досліджень.

Індукція хромосомних пошкоджень, яка носить стохастичний характер, може бути використана як маркер рівномірності або локальності опромінення за критерієм відповідності розподілу структурних аберацій хромосом по клітинах за статистикою Пуассона [12–14]. Це є дуже корисним та важливим в умовах променевої терапії, яка є класичним прикладом нерівномірного фракціонованого опромінення.

У переважній більшості лабораторій, залежно від напрямку цитогенетичних досліджень та технічних можливостей, здебільшого застосовують три методи: класичний цитогенетичний аналіз із визначенням нестабільних аберацій хромосом, мікроядерний тест та флуоресцентну *in situ* гібридизацію (FISH) з подальшим аналізом транслокацій.

Так, застосування техніки FISH є дуже інформативним у дослідженнях постпроменевої динаміки рівня цитогенетичних пошкоджень. Водночас, у наведених нижче прикладах таких досліджень, автори отримують нові дані щодо методологічних аспектів використання FISH-досліджень.

У роботі [15] впродовж дослідження виявили підвищену, порівняно з контрольною групою, частоту транслокацій у хворих на рак яєчка. Аналіз проводили до ПТ (не у всіх пацієнтів), наприкінці променевого лікування та на кількох часових точках після ПТ, що були різними для різних пацієнтів і складала від 1 до 254 місяців. На думку авторів, ця хромосомна нестабільність може бути пов'язана з відомою підвищеною частотою вторинних раків у цій групі пацієнтів. Після ПТ рівень транслокацій збільшувався в 2–8 разів та протягом 20 місяців після ПТ повертався до до-терапевтичних значень. Автори припускають, що доза та об'єм опроміненого кісткового мозку відіграють важливу роль у збереженні стійких хромосомних аберацій.

Так само автори [16] у своїй роботі, користуючись методом FISH, вивчали рівень стабільних хромосомних аберацій у хворих на рак грудної залози до ПТ та через 4 і 12 місяців після променевого лікування. Високий і стабільний вихід транслокацій зберігався принаймні протягом першого року після зовнішнього опромінення. Характер об'єму опромінення, якого зазнавали великі кровоносні судини, був основним детермінантом спостережуваних цитогенетичних ефектів та біологічної дози опромінення.

До дослідження [17] ввійшли хворі на рак прямої кишки, в яких забір крові проводили до радіохіміотерапії та через 2–3 роки потому. Сумарна осередкова доза (СОД) на момент закінчення променевого лікування дорівнювала 55,8 Гр. Використовували 24-колірний FISH-метод для аналізу радіаційно-індукованих аберацій (прості та реципрокні транслокації, дицентрики, центричні кільця і складні перебудови).

Порівняння залишкового хромосомного пошкодження через 2–3 роки після завершення радіотерапії характеризувалося високою міжіндивідуальною варіабельністю.

Стабільні аберації хромосом у пацієнтів після променевого лікування деякі дослідники проводять із використанням G-бендингу, але цих робіт набагато менше.

Як одну з раних слід відзначити роботу авторів [18], що перед та після ПТ використовували методику G-бендингу, порівнювали вихід аберацій хромосомного та хроматидного типів у групах хворих з різними онкопатологіями: 15 хворих на рак сечового міхура, 2 хворих на лімфому Ходжкіна, 3 хворих на рак легень, 4 хворих на рак грудної залози та 1 хворий на семіному.

У роботі [19] групу дослідження складала хворі на різну онкопатологію (лімфома Ходжкіна, рак гортані, грудної залози, сечового міхура, яєчника, гіпофіза та носа) на етапах 0–12, 12–36 та 36–60 місяців після ПТ, де загальна отримана доза дорівнювала 40–80 Гр. При вивченні стабільних аберацій технікою G-бендингу було зроблено припущення про можливі причини зменшення рівня транслокацій у пацієнтів із плином часу після променевого лікування, яке спостерігали ці та інші автори [19, 20]. Спад загальної частоти транслокацій пояснювали зменшенням кількості клітин, що, крім транслокацій, також містили такі аберації, як дицентрики, що призвело до їх нестабільності. У всіх випадках, коли враховували лише клітини без нестабільних аберацій, не спостерігали суттєвих відмінностей у частотах транслокацій між різними періодами після лікування. Таким чином, хоча частота транслокацій у так званих «стабільних клітинах» не змінювалася з часом, екстраполяція цього рівня до загальної початкової частоти з використанням її для порівняння із дозою опромінення залишилася проблематичною у випадках, коли опромінення було або неоднорідним, або у високій дозі.

Роботи із застосуванням мікроядерного тесту зустрічаються у більшості випадків при порівнянні генотоксичності променевої та хіміотерапії. Наприклад, у роботі [21] з порівняння цитогенетичних ефектів у пацієнтів при ПТ раку легень та раку яєчників використовували тільки мікроядерний тест, який у порівнянні з вивченням рівня аберацій хромосом має обмежену інформативність, про що свідчить зменшення рівня мікроядер у пацієнтів наприкінці курсу ПТ, тоді як за нашими даними, за рівнем хромосомних аберацій спостерігають зворотну картину [22–24]. Так само [25] лише за допомогою аналізу мікроядер (МЯ) досліджували вплив хіміотерапії під час ПТ у хворих на рак стравоходу. Результати дослідження до, під час і після ПТ свідчать, що не було суттєвої різниці за частотою МЯ в лімфоцитах пацієнтів незалежно від схеми лікування. В середині ПТ частота МЯ в обох групах збільшувалась у чотири рази в порівнянні з даними до лікування. При цьому не було достовірної відмінності між хворими, що проходили хіміопроменеву лікування або отримували лише променеву терапію.

Після закінчення лікування спостерігалось зростання частоти МЯ, яке було вірогідно вищим для групи з хіміопроменевим лікуванням. Помірне збільшення рівня МЯ за дії радіохіміотерапії тільки після завершення курсу лікування, на думку авторів, може свідчити про резистентність, індуковану хіміотерапією, до кластогенного впливу випромінювання. Отже, використання хіміопрепаратів для лікування раку, поєднане з терапевтичним опроміненням, може не викликати серйозних несприятливих біологічних ефектів у нормальних тканинах. На наш погляд, для підтвердження цього висновку слід вивчити більш широкий спектр цитогенетичних пошкоджень. Це можливо зробити методом класичного хромосомного дослідження, що є одним із найбільш інформативних методів детекції радіаційного впливу, зокрема й у разі променевої терапії у онкологічних хворих.

Обстежуючи 8 пацієнтів з пухлинами голови та шиї і використовуючи хромосомний аналіз, зокрема [26] досліджували залежність *in vivo* доза–ефект за дії локальної фракціонованої променевої терапії. Зразки крові від кожного пацієнта брали до початку, під час (після 1-ї, 5–6-ї фракцій) та по закінченні ПТ. Майже всім хворим аналіз проводили і через 4–6 місяців після терапевтичного опромінення. Було встановлено, що після 1-го сеансу ПТ доза на все тіло, оцінена за виходом дицентриків і центричних кілець, була вище, ніж розрахована еквівалентна доза на все тіло. А доза при частковому опроміненні тіла, отримана з моделі Qd<sub>r</sub>, оцінювалась в  $2,2 \pm 0,3$  Гр, що дуже добре узгоджується з дозою, що отримувала пухлина ( $2,1 \pm 0,1$  Гр). Автори також знайшли кореляцію між виходом індукованих хромосомних аберацій і розміром поля опромінення. Аналіз u-тестом Папворта показав, що розподіл дицентриків і центричних кілець був наддисперсним, і спостерігалась позитивна кореляція між значенням u-тесту і потужністю дози. Загалом ці результати показують, що частка непошкоджених лімфоцитів може збільшуватися з потужністю дози. Робота демонструє, що аберації хромосом у лімфоцитах крові людини широко використовуються в біологічній дозиметрії, оскільки вони являють собою чутливий маркер дії іонізуючого випромінювання. Це знайшло своє відображення ще у низці робіт.

Біодозиметрія — ґрунтується на дослідженні радіаційно-індукованих біологічних ефектів (біомаркерів), головним чином дицентричних хромосом, для кореляції їх із дозою опромінення. Для інтерпретації оцінки дицентриків, з точки зору поглинутої дози, необхідна калібрувальна крива. Кожна крива має бути побудована за основним фізичним параметром, таким як тип ІВ, що характеризується низькою або високою лінійною передачею енергії (ЛПЕ) і потужністю дози. Так, дослідження [27] присвячено побудові дозових кривих за підрахунком дицентриків у лімфоцитах периферичної крові, опромінених *in vitro* лінійним прискорювачем електронів з потужністю 6 МеВ. Для обробки даних використовували дві програми — SABAS та Dose Estimate. Обидва програмних забезпечення привели до ідентичних лінійних і квадратичних коефіцієнтів,

що добре узгоджується з опублікованими кривими для аналогічної якості випромінювання і потужності дози.

Крім того, [28] спостерігали дозозалежне збільшення цитогенетичних пошкоджень у лімфоцитах онкологічних хворих зі спробою біодозиметричної інтерпретації цих даних. Автори зазначають, що результати дослідження можуть бути корисними для прогнозування можливих вторинних пухлин у опромінених пацієнтів залежно від дози опромінення.

Дослідники [29] після першої фракції ПТ (1–6 Гр) та в декількох випадках — після третього сеансу променевого лікування проводили аналіз аберацій хромосом (дицентрики, центричні кільця, ацентричні фрагменти) у клітинах першого мітозу хворих на рак легенів, шийки матки і хребта. Дані показують, що залежно від ділянок впливу розподіл дицентриків у клітинах змінюється і, отже, відбувається нерівномірний розподіл опромінених лімфоцитів в організмі.

Дослідження, спрямовані на порівняння результатів, отриманих *in vivo* за дії гострого тотального терапевтичного опромінення, з даними, що передбачені дозовими кривими, побудованими в експерименті *in vitro*, стали додатковим підтвердженням можливого використання цитогенетичного аналізу для оцінки та прогнозування ефектів іонізуючого випромінювання на людину [30–34].

Результати нечисленних робіт підтвердили належну інформативність аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові людини як тест-системи для кількісної характеристики гострого локального опромінення вже після першого сеансу ПТ [29, 31, 35–37]. Утім, існує декілька ускладнень в біодозиметричній інтерпретації отриманих даних, пов'язаних із локальним характером та різними обсягами опромінення. Викладене вище зумовлює необхідність подальших досліджень у цьому напрямку.

Деякі автори проводили дослідження, застосовуючи кілька видів аналізів. Так, група авторів [38], використовуючи Гімза-забарвлення, оцінювала частоту дицентриків та ацентричних фрагментів, а за допомогою флуоресцентної *in situ* гібридизації виявляла ще й транслокації, при цьому до аналізу брали суму дицентриків та реципрокних транслокацій, яку автори назвали простими обмінами. Аналіз проводили серед нелікованих раніше хворих на рак передміхурової залози до ПТ, під час, наприкінці та через 1 рік після закінчення променевого лікування. У пацієнтів виявлено значне перевищення частоти ацентричних фрагментів та простих обмінів до ПТ відносно цих показників у контрольній групі, що вказує на хромосомну нестабільність у таких хворих. Як і очікували, після початку терапії вихід дицентричних та ацентричних хромосом, а також деяка частка простих обмінів, зростали. Несподівано, що частота цих показників через 1 рік після ПТ була подібною до рівнів безпосередньо після променевого лікування, що свідчить про персистенцію хромосомної нестабільності протягом цього часу. На думку авторів, отримані результати свідчать про підвищену спонтанну хромосомну нестабільність у хворих на рак передміхурової залози, що може бути

спричинена дефектами репарації двониткових розривів ДНК.

Слід відзначити, що і реакції тканин на радіаційний вплив суттєво відрізняються залежно від коефіцієнта відносної біологічної ефективності опромінення (тобто від типу іонізуючого опромінення), що в першу чергу відтворюється в кількості цитогенетичних маркерів опромінення — обмінних аберацій хромосом [39]. Інтерпретацію цитогенетичних показників у пацієнтів упродовж променевої терапії, крім інших причин, суттєво ускладнює дефіцит даних про специфіку залежності «доза–ефект» у виході цитогенетичних пошкоджень у діапазоні високих доз радіації. Є лише поодинокі приклади цитогенетичних експериментів із застосуванням доз понад 6 Гр [3, 40–42]. Тому вагому роль відіграють дослідження особливостей реалізації радіаційно-індукованих ушкоджень хромосомного апарату в умовах *in vivo* та *in vitro* за дії локального опромінення [3].

У зв'язку з цим досить активно вивчаються ефекти променевої терапії від різних джерел опромінення, зокрема від джерел із низькою лінійною передачею енергії.

Гамма-терапія багато років була одним із найпоширеніших видів променевого лікування онкологічних пацієнтів з різними локалізаціями пухлин. Незважаючи на очевидні підстави для інтенсивних досліджень, приклади вивчення динаміки цитогенетичних ефектів у пацієнтів під час та після ПТ є нечисленними. Основна частина робіт з вивчення цього питання містить дослідження лише окремих етапів променевого лікування хворих з онкопатологією.

Так, автори [43] із використанням FISH-методу проводили одноразове дослідження з порівняння цитогенетичних ефектів у пацієнтів до гамма-терапії та пацієнтів після променевого лікування. До групи неопромінених пацієнтів увійшли 34 хворих на рак грудної залози, а групу пацієнтів після ПТ склали 49 хворих з різними локалізаціями (рак грудної залози, рак легенів, пухлини голови та шиї, рак прямої кишки, рак простати, рак сечового міхура, лімфома Ходжкіна). Відповідно внаслідок розрізненості групи з попередньо опроміненими хворими СОД складала від 40 до 100 Гр. Емпіричний розподіл по клітинах хромосомних аберацій порівнювали з розподілом Пуассона і геометричним розподілом. Особливий внесок складних перебудов у спостережувані розподіли дозволив виявити пацієнтів з високою чутливістю до радіації в порівнянні із середньою клінічною реакцією на терапевтичне опромінення. У неопромінених пацієнтів при низькому середньому рівні аберацій в більшості випадків відзначено відповідність експериментального до обох розподілів. Водночас у групі попередньо опромінених пацієнтів велика кількість варіантів добре описувалась тільки геометричним розподілом.

До класичного дослідження [35] увійшли 35 хворих віком 20–81 рік з опроміненням різних ділянок тіла (голова та шия, грудна клітка, черевна порожнина). Залежність «доза–ефект» для аберацій хромосомного

типу (дицентрики та центричні кільця) в лімфоцитах периферичної крові вивчалася у зразках крові після першого сеансу  $^{60}\text{Co}$  гамма-терапії. Рівень аберацій хромосом не просто пов'язаний з дозою опромінення, виявлено, що маса тіла, опромінений обсяг та індукована радіацією інактивація лімфоцитів були іншими важливими факторами, тісно пов'язаними з частотою хромосомних аберацій. Вихід аберацій був прямо пропорційним обсягу опромінення та обернено пропорційним масі тіла.

Спеціалізовані систематичні дослідження, що мали б за мету порівняння цитогенетичних реакцій пацієнтів з різними локалізаціями пухлин на лікування, зустрічаються не дуже часто. Є нечисленні роботи, що враховують динаміку до, під час та після лікування [16, 26].

Для вивчення дозової залежності при частковому опроміненні дослідження [28] проводили у лімфоцитах периферичної крові хворих на плоскоклітинну карциному голови та шиї, які зазнали впливу різних кумулятивних доз при  $^{60}\text{Co}$  гамма-терапії (1,25 МеВ). Опромінення виконували 5 днів на тиждень у разовій осередковій дозі (РОД) 2 Гр. Аналіз хромосомних порушень проводили до променевого лікування, а потім упродовж шести послідовних тижневих інтервалів курсу ПТ (10, 20, 30, 40, 50 і 60 Гр). Радіочутливість пацієнтів аналізували з використанням лінійного регресивного аналізу хромосомних аберацій, індукованих опроміненням. Результати дослідження порівнювали з даними, отриманими від тих самих пацієнтів до ПТ. Дицентрики, центричні кільця та хроматидні фрагменти були основними цитогенетичними показниками. Аналіз хромосомних аберацій з використанням двостороннього тесту ANOVA показав значні внутрішньо- і міжіндивідуальні варіації генотоксичних ефектів.

Робота [44] була присвячена дослідженню *in vivo* дозової залежності частоти радіаційно-індукованих хромосомних аберацій в лімфоцитах периферичної крові хворих на рак легенів після курсу дистанційної  $^{60}\text{Co}$  гамма-терапії (СОД від 47,5 до 70 Гр) з одночасною поліхіміотерапією. Нестабільні аберації хромосомного типу аналізували до початку лікування, після першої доби і по завершенні курсу ПТ. За сукупністю цитогенетичних даних від трьох пацієнтів біодозиметрична оцінка середньої локальної дози через добу після опромінення в сумарній дозі 2,5 Гр (1,0 Гр + 1,5 Гр) варіювала від 2,1 до 3,0 Гр. Аналіз цитогенетичних даних всіх пацієнтів показав, що відношення індивідуальної дози, оціненої за частотою аберацій, до фізичної СОД, варіює в межах від 50 до 154%, що становить у середньому величину  $93 \pm 9\%$ . Для вирішення поставлених завдань метод Qdг виявився непридатним за рахунок істотного заниження оцінки СОД. Отримані результати дають змогу удосконалити метод біологічної дозиметрії при терапевтичному опроміненні онкологічних пацієнтів.

Для дослідження [45] було відібрано максимального схожу за клінічною характеристикою та лікуванням групу онкологічних хворих. Так, жодна з пацієнток

не отримувала хіміотерапевтичного лікування ні до, ні під час ПТ. Усі хворі на рак тіла матки проходили променево  $^{60}\text{Co}$  гамма-терапію з СОД 40 Гр та полем опромінення 14 x 16 або 16 x 18 см. Цитогенетичний аналіз із FPG-забарвленням проводили перед лікуванням та наприкінці його, а потім через 1 рік після ПТ. Аберації хромосомного та хроматидного типів аналізували у клітинах M1 та M3+. Як і очікувалося, ПТ викликала значне збільшення радіаційно-специфічних аберацій хромосом у лімфоцитах пацієнтів разом із віддаленою хромосомною нестабільністю, яка спостерігалася у вигляді надмірного виходу клітин, що містили аберації як хромосомного, так і хроматидного типів. Рік потому середня частота лімфоцитів із хромосомною нестабільністю знижувалася до передпроменевого рівня.

Науковці [46] вивчали наявність поліцентричних хромосом у лімфоцитах периферичної крові 10 хворих на рак грудної залози віком від 39 до 67 років, яким раніше не проводилося променево або хіміотерапевтичне лікування. Забір крові відбувався до початку дистанційної гамма-терапії, після отримання пацієнтками дози у 10, 20 та 30 Гр при РОД 2,5 Гр. Встановлено, що середня частота аберацій відповідає квадратичній функції. При побудові дозової кривої спостерігали менше аберацій, ніж очікували, особливо в діапазоні високих доз. Отримані результати автори порівнювали зі своїми попередніми дослідженнями [47]. Ймовірно, через те, що менша кількість лімфоцитів була опромінена, отримана крива дає менший вихід аберацій, ніж криві «доза–ефект», опубліковані раніше для пацієнтів, які отримували телекобальт-терапію.

У роботі [48] зразки крові у 5 хворих на рак шийки матки були проаналізовані для встановлення кореляції частоти аберацій хромосом у лімфоцитах з поглинутою дозою в результаті променевої  $^{60}\text{Co}$  гамма-терапії. Зразки відбирали в три етапи: до опромінення, після отримання 0,08 Гр і 1,8 Гр відповідно. Виходячи з частот, спостережуваних нестабільних аберацій, було отримано добру відповідність між дозами, оціненими за калібрувальною кривою, і дозами променевої терапії.

Дослідники [49] за чинними у мексиканських лікарнях протоколами радіотерапії для лікування раку шийки матки проводили розрахунки розподілу дози у клітинах периферичної крові пацієнтів. Так, значення середньої дози для лімфоцитів під час і після лікування  $^{60}\text{Co}$  порівнювали з оцінками при дослідженні аберацій хромосом *in vivo*, проведеному у 5 пацієнтів. Розрахунки показали, що середня доза для циркулюючої крові становить близько 2% від дози на пухлину, тоді як середня доза на циркулюючі лімфоцити може досягати до 7% від дози на пухлину.

Дослідження [50] аберацій хромосом проводили у 20 хворих на рак легенів, які отримували  $^{60}\text{Co}$  гамма-терапію. Кров відбирали до початку лікування та протягом наступних 5 тижнів упродовж ПТ. Доза на тиждень складала 10 Гр. У всіх пацієнтів спостерігали вірогідне збільшення аберантних клітин та аберацій

хромосом у порівнянні зі значеннями до лікування. Найвища частота аберацій хромосом була відзначена наприкінці п'ятого тижня курсу ПТ. Це дослідження показало, що ПТ має значний ефект для збільшення аберацій хромосом, які є дуже чутливими біомаркерами при вивченні цього ефекту.

Автори [51] використовували у своєму дослідженні авторадіографічний аналіз аберацій хромосом та *hprt*-мутацій для визначення часу появи і стійкості підвищених частот *hprt*-варіантів і дицентриків у 12 пацієнтів (5 хворих на рак шийки матки, 2 хворих на рак сечового міхура, 1 — на рак легенів, 1 — на рак товстої кишки, 1 — на рак передміхурової залози, 1 — на рак ендометрія та 1 хворого з пухлиною голови та ший), які отримували рентгенотерапію. Забір крові у хворих здійснювали до лікування, з різними тижневими інтервалами під час лікування і після ПТ. Було виявлено, що тільки після 3-го і 4-го тижнів лікування у всіх пацієнтів відзначено вірогідно збільшені частоти *hprt*-варіантів у порівнянні з цитогенетичним аналізом, за допомогою якого вже після 1 тижня ПТ було продемонстровано значне збільшення частки клітин з дицентричними аберациями хромосом.

У дослідження [52] були залучені 22 пацієнтки, хворі на рак грудної залози, які отримували після хірургічного втручання ПТ за допомогою рентгенівського опромінення з потужністю 6 МеВ. Зразки крові були отримані до ПТ, після приблизно половини сеансів і наприкінці лікування по досягненні дози 50 Гр. Хромосомні аберації в лімфоцитах периферичної крові вивчали з використанням хімічно індукованої передчасної хромосомної конденсації (РСС) в поєднанні з FISH-методом. Променева терапія призвела до значного збільшення рівня хромосомних аберацій. При цьому спостерігали велику міжіндивідуальну варіабельність, проте вона не була пов'язана з розміром поля, хіміотерапією або виживаністю пацієнтів. Автори зазначають, що хромосомні аберації в лімфоцитах наприкінці лікування були значно вище у групі пацієнтів, яким не видаляли лімфатичні вузли перед променевим лікуванням, ніж у групі пацієнтів, яким за допомогою хірургічного втручання було видалено більше 10 лімфатичних вузлів. Тобто кількість лімфатичних вузлів, що потрапили до поля опромінення, є важливим фактором, який впливає на вихід радіаційно-індукованих аберацій хромосом у хворих на рак грудної залози.

Променева терапія за допомогою лінійного прискорювача є відносно новим методом у порівнянні із традиційною гамма-терапією. Проте вже існують дані з вивчення ефектів ПТ при цьому режимі променевого лікування.

Так, у пацієнта з лімфомою Ходжкіна в ході променевої терапії на лінійному прискорювачі (15 МеВ фотони) [53] аналізували структурні аберації хромосомного типу. Протягом всієї ПТ співвідношення дицентриків, ацентриків та центричних кілець становило 37:14:1. Розподіл дицентриків і ацентриків був наддисперсним і негативним біноміальним. Вихід

аберацій, які аналізували під час променевого лікування, найкраще описує лінійно-квадратична функція з негативним квадратичним членом. По досягненні СОД близько 20 Гр відсоток клітин з хромосомними абераціями збільшувався приблизно до 48–65% і на цьому рівні залишався постійним до кінця терапії.

Автори [20] проводили дослідження протягом 36 місяців, беручи зразки периферичної крові онкологічних пацієнтів до лікування, через 8 тижнів, а далі через 5, 8, 12, 18, 24, 30, 36 місяців після ПТ на лінійному прискорювачі. За допомогою FISH-аналізу спостерігали значне зниження частоти транслокацій через деякий час після ПТ у пацієнтів із семіноюю, герміноюю та неходжкінською лімфоною. Тому автори дійшли висновку, що реципрокні транслокації після часткового опромінення не можна вважати стабільними із часом. При ретроспективному оцінюванні дози слід враховувати часозалежний спад частоти аберацій.

У дослідження [54] було включено дві групи пацієнтів — хворих на рак простати (60–73 роки) і рак ендометрія (61–81 рік), яким проводили променево-терапію із використанням фотонів з потужністю 10 MeV від лінійного прискорювача. Для аналізу дицентриків зразки крові пацієнтів отримували до, під час і наприкінці лікування. Середні дози на кістковий мозок для хворих на рак простати варіювалися від 2,8 до 4,2 Гр і для пацієнтів з раком ендометрія від 12,8 до 14, 8 Гр. Вихід аберації збільшувався з обсягом опромінення та середньою дозою на кістковий мозок.

У дослідження [34] було залучено 15 пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, яким робили повне опромінення тіла за допомогою лінійного прискорювача. Загальна доза 12 Гр за 2,5 дні була фракціонована у 2 або 3 добові дози по 1,8 Гр. Зразки крові були отримані у пацієнтів до опромінення і після першої фракції 1,8 Гр. У пацієнтів до опромінення було виявлено 2% дицентриків і 1,1% транслокацій четвертої хромосоми. Після отримання першої фракції біологічно оцінена доза становила за класичним цитогенетичним аналізом 1,93 Гр, за FISH-аналізом — 2,06 Гр. Це добре узгоджувалося з дозою поглинутого випромінювання, обчисленою методом фізичної дозиметрії.

Останніми роками збільшилась інтенсивність досліджень у напрямку вивчення ефектів опромінення із використання часток з високою лінійною передачею енергії (протони, нейтрони, альфа-частинки, карбон-іони).

Наприклад, радіотерапія частинками, такими як протони та нейтрони, забезпечує новий перспективний метод лікування раку. Однак кількість досліджень щодо його ефективності і ризиків дуже обмежена [55]. Протонна ПТ застосовується для лікування лише деяких видів раку. Специфічні властивості ПТ протонами дають можливість променево-терапевту більш ефективно знизити ступінь опромінення прилеглих здорових тканин. Нейтронна радіотерапія часто використовується для лікування деяких пухлин, які є радіо-резистентними, тобто пухлин з підвищеною стійкістю до дії рентгенівської променевої терапії. Нейтрони

мають більший біологічний вплив на клітини, ніж інші види випромінювання. Але протонна та нейтронна терапія доступна тільки в декількох онкологічних центрах та клініках у світі.

Інший вид променевої терапії, а саме за допомогою іонів карбону, з успіхом використовується в лікуванні пухлин більше десяти років в Японії та Німеччині. Карбон-терапія показана для лікування глибоко розташованих укорінених пухлин, оскільки вона забезпечує максимальну дозу в кінці пробігу, і, крім того, це опромінення має підвищену радіобіологічну ефективність у порівнянні з низькою ЛПЕ [56].

У зв'язку із відносною новизною та обмеженістю використання опромінення від джерел із високою ЛПЕ, чимало авторів у своїх роботах із вивчення ефектів опромінення частинками з високою ЛПЕ виконують дослідження *in vitro* в культурах клітин. При цьому спектр показників, які аналізували, є досить різноманітним.

Автори [55], використовуючи мікроядерний аналіз, охарактеризували реакцію лімфоцитів периферичної крові людини, отриманих від здорових донорів, на опромінення протонами із потужністю 60 MeV *in vitro* в діапазоні 0–4 Гр. Вивчали мітотичний індекс і пошкодження ДНК, порівнюючи з рентгенівським опроміненням. Проліферативна активність лімфоцитів була обернено пропорційною до дози опромінення для обох типів випромінювання. Проте, на відміну від рентгенівського, опромінення протонами приводило до вищого індексу проліферації при більш низьких дозах 0,75 і 1,0 Гр. Протони більш ефективні при індукції мікроядер у дозах вище 1,75 Гр у порівнянні з рентгенівським опроміненням. Криві «доза–ефект» для частоти мікроядер найкраще описуються кубічною моделлю для протонів, тоді як для рентгенівського опромінення функція була лінійною. Відмінності в енергетичному спектрі і внутрішньоклітинному розподілі енергії між типами випромінювання також очевидні, виходячи з розподілу кількості мікроядер у *двоядерних* клітинах.

Методом РСС (передчасна конденсація хромосом) [57] оцінювали аберації хромосом, викликані кількома дозами альфа-частинок (2,7 MeV) у лімфоцитах периферичної крові людини. Лімфоцити піддавали радіаційному впливу у діапазоні від 0 до 2,5 Гр. Частота вільних парних фрагментів була вищою за рівень центричних кілець. Розподіл дицентриків і вільних парних фрагментів був наддисперсним, але це було не так виражено для центричних кілець. Отримані криві «доза–ефект» добре вкладались у лінійну залежність. Було висунуто припущення, що для пошкоджених клітин після опромінення альфа-частинками виникає більше труднощів при досягненні мітозу, ніж для клітин, після впливу гамма-опромінення. Після опромінення з високою ЛПЕ загальний рівень аберацій хромосом лінійно зростав із дозою, при цьому спостерігали більшу індукцію дицентриків і вільних парних фрагментів по відношенню до гамма-опромінення.

Існує думка щодо значних міжіндивідуальних відмінностей радіочутливості у населення в цілому,

які можуть істотно впливати на клінічні наслідки променевої терапії. Тому зустрічаються роботи, автори яких ставили за мету не тільки вивчення ефектів, що виникають унаслідок опромінення частинками з високою ЛПЕ, а безпосередньо намагалися виявити різницю між опроміненням з низькою та високою ЛПЕ.

Так [12], наводять дані розподілу дицентриків і ацентричних фрагментів, які спостерігали при культивуванні лімфоцитів людини після рентгенівського, гамма- і нейтронного опромінення. Аналіз показав, що розподіл дицентриків для зазначених видів опромінення відповідав статистиці Пуассона, але для нейтронів, більш високих енергій, спостерігали і наддисперсність.

Науковці [58] оцінювали ступінь відмінностей між дією карбон-іонів і гамма-опроміненням в дозі 2 Гр на лімфоцити периферичної крові здорових осіб. Рівень двониткових розривів ДНК оцінювали за допомогою аналізу хромосомних аберацій із використанням TC-FISH-методу. Було визначено відносну ефективність опромінення карбон-іонами у порівнянні з гамма-опроміненням при індукції двониткових розривів ДНК у діапазоні доз від 0,2 до 15 Гр. Опромінення карбон-іонами у дозі 2 Гр було втричі ефективнішим для індукції двониткових розривів ДНК відносно гамма-опромінення. Аналіз радіочутливості в інших дозах (0,2–15 Гр) показав залежність біологічної ефективності опромінення від дози. На думку авторів, ці результати можуть мати клінічне застосування, оскільки радіаційно-індуковані пошкодження ДНК формують аберації хромосом і геномну нестабільність, що може серйозно вплинути на здоров'я людини після дії радіації, зокрема на появу вторинних злоякісних пухлин.

На жаль, опубліковано небагато робіт стосовно дослідження ефектів опромінення *in vivo* за дії опромінення з високою ЛПЕ, ніж під час опромінення з низькою ЛПЕ. Результати таких досліджень можуть бути використані для біологічної дозиметрії, оскільки дуже мало відомо про вплив часткового опромінення тіла важкими іонами. Інколи в цих роботах дослідження *in vivo* супроводжуються експериментами *in vitro*.

У досить ранній роботі [59] проаналізували співвідношення «доза–ефект» для хромосомних аберацій після опромінення *in vitro* лімфоцитів людини безконтактним пучком нейтронів з енергією 15,0 MeV. У роботі [60] представлені перші дані про аберації хромосом у пацієнтів з ректальною карциномою та саркомою нижніх кінцівок, терапевтично опромінені швидкими нейтронами. Їх порівнюють з даними дозової залежності в експерименті *in vitro*.

У клінічному дослідженні [56] карбон-терапією поєднували із традиційною радіаційною терапією модульованої інтенсивності (РТМІ) для лікування хворих на рак передміхурової залози. Паралельно проводили дослідження з вивчення аберацій хромосом у лімфоцитах крові цих пацієнтів. Це дозволило порівняти вплив опромінення карбон-іонами *in vivo* зі РТМІ. Одна група пацієнтів отримувала виключно променеве лікування карбон-іонами, іншу групу хворих піддавали дії поєднаної променевої терапії (за

карбон-терапією виконували РТМІ). Зразки крові відбирали у кожного пацієнта до, під час, в кінці і через рік після ПТ. Проведено експерименти з опромінення *in vitro*. Аналіз здійснювали за допомогою FPG-та mFISH-забарвлення. Кількість аберацій, виявлених у лімфоцитах пацієнтів із раком передміхурової залози, збільшувалася під час курсу терапії і незначно зменшувалася протягом першого року після лікування. Не було виявлено помітної різниці між пацієнтами, які отримували поєднану ПТ, і пацієнтами, які отримували тільки РТМІ. Крім того, в дослідження були включені хворі на рак передміхурової залози з більшим полем опромінення за дії РТМІ. Лімфоцити цих пацієнтів показали значно більшу кількість аберацій під час курсу терапії, а також через рік після лікування, що свідчить про важливий вплив розміру поля опромінення на індукований вихід аберацій хромосом. Проте відмінностей між якостями випромінювання на хромосомному рівні автори не спостерігали.

Слід зазначити, що існує багато робіт, автори яких концентрували свою увагу на вивченні непрямих (опосередкованих) ефектів впливу радіаційного випромінювання.

Автори [61] розподілили пацієнтів на групи з різними локалізаціями пухлин — три з них із лімфомою Ходжкіна, семіноюю яєчка та раком гортані, тоді як четверту групу склали поодинокі випадки з іншими онкопатологіями (рак грудної залози, сечового міхура, яєчників, гіпофіза, носа, пухлинами кишківника). Завдяки цьому, незважаючи на широкий загальний діапазон СОД — від 35 до 80 Гр, у всіх групах, окрім останньої, СОД після ПТ були майже однакові. Проводячи дослідження на кількох часових точках, автори аналізували не лише аберації хромосомного типу, а й аберації хроматидного типу. Водночас рівень клітин із нестабільними абераціям хромосомного типу продемонстрував спочатку підйом, а потім стійкий спад, частота клітин, що містили лише аберації хроматидного типу, протягом дослідження залишалася низькою. У наступні роки не спостерігалось підвищення рівня будь-яких типів абераційних клітин і, отже, немає жодних припущень про те, що радіаційне опромінення викликало стійкий або пізній прояв стану геномної нестабільності.

Припущення про те, що індукція геномної нестабільності може відігравати певну роль у радіаційному канцерогенезі та спадковому захворюванні, підштовхнуло до дослідження нестабільності хромосом у зв'язку з променевою терапією при наявності онкозахворювання у дитинстві. У подальших своїх дослідженнях, здійснюючи цитогенетичний аналіз у клітинах першого мітозу від дорослих, що отримували ПТ у дитинстві, та їх нащадків, автори [62] виявили таку ж картину, що і в попередніх дослідженнях. Так, статистично значуще збільшення частоти дицентриків у групі дорослих після променевого лікування у дитинстві в порівнянні з контрольною групою було пов'язано з залишковим ефектом минулої ПТ. Проте рівень аберацій хроматидного типу, найбільш пов'язаних з постійною нестабільністю, не збільшувався. Таким

чином, не було жодних доказів того, що опромінення кісткового мозку призвело до нестабільності, яка передавалася нащадкам. Частоти всіх типів аберацій були значно нижчими в групі нащадків порівняно з контрольною групою, крім дицентриків, для яких зниження не досягло статистичної значущості. Нижча частота у нащадків не дає жодних ознак того, що нестабільність проходить через зародок до соматичних клітин нащадків. Таким чином, у цьому дослідженні геномна нестабільність не була пов'язана з ПТ у тих, хто отримував таке лікування, і не виявлено, що це трансгенераційний радіаційний ефект.

За останнє десятиріччя набув розвитку пошук нових біомаркерів опромінення, які можуть виступати предикторами виникнення ускладнень у нормальних тканинах після ПТ. Проте ці високовартісні дослідження у галузях геноміки та протеоміки ще не дозволяють зробити висновки щодо наявності таких біомаркерів. Як вказано в аналітичних оглядах досліджень генетичних профілів у пацієнтів, яким проводилося променеве лікування, незважаючи на повідомлення про позитивні результати, досить часто зустрічаються роботи, де не вдається повторити результати попередніх досліджень [63, 64]. Пошук біомаркерів опромінення здійснюється також у дослідженнях з аварійної біологічної дозиметрії. Поряд із нестабільними і стабільними абераціями хромосом проводиться оцінка інформативності мікроядерного тесту [65], гамма-H2AX-локусів [66–69], ідентифікація мікро-РНК біомаркерів [70] та пошук генів та метаболітів, чутливих до дії радіації [71–73]. Так, наприклад [72], проводили гамма-опромінення та опромінення альфа-частинками і вивчали експресію генів у р53-дефіцитних клітинах Т-лімфоми людини для ідентифікації надійних генів, які б демонстрували значні зміни їх експресії, що давало б можливість розрізняти якість радіації. До теперішнього часу такі дослідження проводяться на різних модельних об'єктах при дії різних джерел та енергій опромінення [74], і їхні результати ще не дозволяють дійти однозначних висновків щодо інформативності цих тестів. Слід також відзначити, що для адекватної оцінки радіаційного впливу на генетичний апарат людини від опромінення різної енергії необхідно додержуватись однакових чи дуже близьких протоколів досліджень, що, як правило, може бути виконано в рамках однієї роботи чи циклу робіт. Зазначене вище стосується також і дослідження цитогенетичних ефектів нерівномірного опромінення *in vitro*. Роботи з вивчення мікроядер, гамма-H2AX-локусів, хромосомних аберацій у лімфоцитах онкологічних пацієнтів при опроміненні *in vitro* спрямовані зазвичай на пошук ознак нестабільності генома, підвищеної радіочутливості хромосомного апарату або спроб пов'язати цитогенетичні зміни із променевими реакціями у нормальних тканинах [38, 75–82]. Результати цих досліджень є досить суперечливими, тому ми вважаємо, що для з'ясування ефектів гострого тотального та локального опромінення у діапазоні терапевтичних доз необхідні подальші клінічні та експериментальні роботи.

Таким чином, роботи з цитогенетичних ефектів променевої терапії можливо розподілити на три групи за метою та перспективними напрямками досліджень, а саме: 1) роботи, спрямовані на вирішення біодозиметричних задач у інтерпретації цитогенетичних даних при частковому фракціонованому опроміненні людини; 2) дослідження пошкоджувального впливу радіації на лімфоцити залежно від локалізації пухлин, джерел, типу та схем променевого лікування; 3) пошук цитогенетичних предикативних маркерів індивідуальної радіочутливості та розвитку ранніх та віддалених променевих ушкоджень. Виділено велику групу робіт з вивчення непрямих ефектів радіаційного впливу, цілі яких перекликаються з цілями другої та третьої груп.

Зі збільшенням поглинутої дози динаміка радіаційно-індукованих ушкоджень хромосом у онкологічних хворих, як правило, не носить монотонного та адитивного характеру зростання частоти аберацій з кожною отриманою фракцією променевого лікування. Неможливість в експериментах *in vitro* повною мірою відтворити всі процеси, що мають місце при локальному фракціонованому терапевтичному опроміненні, зумовлює необхідність вивчення закономірностей реалізації цитогенетичних ефектів *in vivo* у онкологічних хворих при дистанційній ПТ [49, 83, 84].

Фактором, який ускладнює оцінку генетичних наслідків ПТ, є відсутність уніфікованості у методологічних підходах та інтерпретації даних досліджень. Ще одним фактором є використання різних джерел іонізуючої радіації при проведенні променевого лікування у схожих за діагнозом групах пацієнтів. Важливим є врахування міждонорської варіабельності як при первинному обстеженні, так і при вивченні цитогенетичної картини при променевому лікуванні в динаміці [39, 85–87]. Так, не існує єдиної точки зору на те, чи відрізняються від спонтанного рівня цитогенетичні показники у хворих до початку лікування. Поряд із цим необхідно визначити критерії для зіставлення досліджень різних авторів, наприклад, при фракціонованому опроміненні не враховували пошкодження в мультиаберагантних клітинах, використовуючи для аналізу власне їх кількість [86]. Як вже зазначалося, і суттєво відрізняються реакції тканин на радіаційний вплив залежно від коефіцієнта відносної біологічної ефективності опромінення (тобто від типу іонізуючого опромінення), що в першу чергу відтворюється в кількості цитогенетичних маркерів опромінення — обмінних аберацій хромосом. Результати попередніх досліджень, які провела наша лабораторія, виявили розвиток прямого ураження хромосомного апарату клітин нормальних тканин у пацієнтів під час дистанційної променевої терапії пухлин деяких локалізацій [22, 23, 88, 89]. Виникає необхідність вивчення впливу різних схем на перебіг цитогенетичних ефектів при променевій терапії. Крім того, нез'ясованим залишається питання межі рівня ураженості генома залежно від обсягів опромінення в ході накопичення дози у процесі променевого лікування. Для вирішення цього питання існує потреба у проведенні подальшого наукового пошуку із комбінацією досліджень *in vivo* та *ex vivo*.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Martin C. J.* The radiobiology/radiation protection interface in healthcare / C. J. Martin, D. G. Sutton, C. M. West, E. G. Wright // *J. Radiol. Prot.* — 2009. — Vol. 29, N 2A. — P. A1–A20.
2. *Steel G. G.* The significance of radiobiology for radiotherapy / G. G. Steel // *Basic Clinical Radiobiology* / Ed. by Steel G. — London : Arnold-OUP, 1997. — P. 1–7.
3. *Biological estimation of dose in hemi-body irradiation of cancer patients by cytogenetic analysis* / S. Senthambichelvan, G. S. Pant, G. K. Rath et al. // *Health Physics Society.* — 2008. — Vol. 94, N 2. — P. 112–117.
4. *Planned and unplanned gaps in radiotherapy: the importance of gap position and gap duration* / K. Skladowski, M. Law, B. Maciejewski, G. Steel // *Radiother. Oncol.* — 1994. — Vol. 30, N 2. — P. 109–120.
5. *Гродзинський Д. М.* Радіобіологія / Д. М. Гродзинський. — Київ : Либідь, 2000. — 448 с.
6. *Chambers D. B.* The current status of biological dosimeters / D. B. Chambers, H. A. Phillips; eds.: I. A. Gusev, A. K. Guskova, F. A. Mettler // *Medical management of radiation accidents.* — New York, Washington (USA) : CRC Press, 2001. — P. 507–518.
7. *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies.* — Vienna : International Atomic Energy Agency, 2011. — 229 p.
8. *Bender M. A.* Cytogenetic research in radiation biology / M. A. Bender // *Stem Cells.* — 1995. — Vol. 13. — P. 172–181.
9. *Kaplan M. I.* Perpetuating radiation-induced chromosomal instability / M. I. Kaplan, C. L. Limoli, W. F. Morgan // *Radiat. Oncol. Invest.* — 1997. — Vol. 5. — P. 124–128.
10. *Baverstock K.* Radiation-induced genomic instability: a paradigm-breaking phenomenon and its relevance to environmentally induced cancer / K. Baverstock // *Mutat. Res.* — 2000. — Vol. 454. — P. 89–109.
11. *Biological Consequences of Radiation-induced DNA Damage : Relevance to Radiotherapy* / M. E. Lomax, L. K. Folkes, P. O'Neill et al. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* — 2013. — Vol. 25, N 10. — P. 578–585.
12. *Edwards A. A.* Radiation induced chromosome aberrations and the Poisson distribution / A. A. Edwards, D. C. Lloyd, R. J. Purrott // *Radiat. Environ. Biophys.* — 1979. — Vol. 16. — P. 89–100.
13. *Lloyd D. C.* Chromosome aberrations in human lymphocytes: effect of radiation quality, dose, and dose rate / D. C. Lloyd, A. A. Edwards; eds.: T. Ishihara, M. Sasaki // *Radiation-induced chromosome damage in man.* — NY (USA) : A. R. Liss, 1983. — P. 23–49.
14. *Sasaki M.* Radiation-induced chromosome aberrations in man / M. Sasaki, R. E. Ottoman, A. Norman // *Radiology.* — 1963. — Vol. 81. — P. 652–656.
15. *Reciprocal translocations in patients with testicular seminoma before and after radiotherapy* / H. Schmidberger, P. Virsik-Koepp, M. Rave-Frank et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2001. — Vol. 50, N 4. — P. 857–864.
16. *Chromosomal aberrations induced by chemotherapy and radiotherapy in lymphocytes from patients with breast carcinoma* / J. D. Legal, R. De Crevoisier, E. Lartigau et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 52, N 5. — P. 1186–1195.
17. *Residual chromosomal damage after radiochemotherapy with and without amifostine detected by 24-color FISH* / A. Kuechler, M. Dreidax, S. U. Pigorsch et al. // *Strahlenther. Onkol.* — 2003. — Vol. 179, N 7. — P. 493–498.
18. *Cytogenetic effects of radiotherapy: frequency and types of chromosome aberrations* / L. Barrios, M. R. Caballin, R. Miro et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1990. — Vol. 19. — P. 371–375.
19. *Tawn E. J.* Persistence of translocation frequencies in blood lymphocytes following radiotherapy: implications for retrospective radiation biodosimetry / E. J. Tawn, C. A. Whitehouse // *J. Radiol. Prot.* — 2003. — Vol. 23. — P. 423–430.
20. *Time-course of radiation-induced chromosomal aberrations in tumor patients after radiotherapy* / I. Muller, H. Geinitz, H. Braselmann et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 63, N 4. — P. 1214–1220.
21. *Cytogenetic damage in lymphocytes of patients undergoing therapy for small cell lung cancer ovarian carcinoma* / A. Padjas, D. Lesisz, A. Lankoff et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 209. — P. 183–191.
22. *Цитогенетичні ефекти у осіб з онкогінєкологічними захворюваннями в процесі променевого лікування* / Н. О. Мазник, В. А. Вінніков, О. А. Міхановський та ін. // *Укр. радіол. журн.* — 2002. — Т. X, вип. 1. — С. 32–36.
23. *Динаміка in vitro цитогенетичних ушкоджень у лімфоцитах крові хворих на рак тіла матки після радіотерапії* / Н. О. Мазник, В. А. Вінніков, О. А. Міхановський та ін. // *Укр. радіол. журн.* — 2004. — Т. XII, вип. 3. — С. 266–277.
24. *Динаміка загальних цитогенетичних показників у хворих на рак тіла матки до термінів 12–24 місяці після променевої терапії* / Н. О. Мазник, В. А. Вінніков, О. Е. Ірха та ін. // *Укр. радіол. журн.* — 2008. — Т. XVI, вип. 1. — С. 20–26.
25. *Evaluation of Cytogenetic Alterations in Peripheral Blood Lymphocytes of Esophageal Cancer Patients Treated with Radiotherapy or Chemoradiotherapy using Cytokinesis-Blocked Micronucleus Assay* / S. E. Minaei, H. Mozdarani, M. Motazakker et al. // *Acta Med. Iran.* — 2016. — Vol. 54, N 1. — P. 9–14.
26. *Cytogenetic assessment of heterogeneous radiation doses in cancer patients treated with fractionated radiotherapy* / S. Roch-Lefevre, F. Pouzoulet, A. L. Giraudet et al. // *Br. J. Radiol.* — 2010. — Vol. 83. — P. 759–766.
27. *A dose-response curve for biodosimetry from a 6 MV electron linear accelerator* / M. M. P. Lemos-Pinto, M. Cadena, N. Santos et al. // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2015. — Vol. 48, N 10. — P. 908–914.
28. *Cytogenetic Analysis on the Yields of Chromosomal Aberrations Induced by the Scattered Doses of  $\gamma$ -Radiation* / S. B. Kadam, S. K. Shyama, M. K. P. Kumar et al. // *J. Nucl. Med. Radiat. Ther.* — 2016. — Vol. 7. — P. 270.
29. *Sreedevi B.* Chromosome aberration analysis in radiotherapy patients and simulated partial body exposures: biological dosimetry for non-uniform exposures / B. Sreedevi, B. S. Rao, H. Nagaraj, N. K. Pal // *Radiat. Prot. Dosim.* — 2001. — Vol. 94, N 4. — P. 317–322.
30. *Norman A.* The frequency of dicentrics in human leukocytes irradiated in vivo and in vitro / A. Norman, R. E. Ottoman, M. Sasaki, A. B. Velmell // *Radiol.* — 1964. — Vol. 83. — P. 108–110.
31. *Chromosome aberrations following partial- and whole-body X-irradiation in man. Dose response relationships* / K. E. Buckton, A. O. Langlands, P. G. Smith et al.; eds.: H. J. Evans, W. M. Court Brown, A. S. Mc Lean // *Human Radiation Cytogenetics.* — Amsterdam : North-Holland Publishing Company, 1967. — P. 122–135.

32. *Comparison of the chromosome damage and its dose response after medical whole-body exposure to  $^{60}\text{Co}$  g-rays and irradiation of blood in vitro* / E. Schmid, M. Bauchinger, E. Bunde et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1974. — Vol. 26. — P. 31–37.
33. *Dose-effect relationship for in vivo and in vitro induction of dicentric aberrations in blood lymphocytes of children* / A. Leonard, I. Baltus, E. D. Leonard et al. // *Radiat. Res.* — 1995. — Vol. 141. — P. 95–98.
34. *Biological dosimetry after total body irradiation (TBI) for hematologic malignancy patients* / J. Dossou, E. Lartigau, R. M'Kacher et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 46, N 1. — P. 123–129.
35. *Matsubara S. Dose-response relationship of lymphocyte chromosome aberrations in locally irradiated persons* / S. Matsubara, M. S. Sasaki, T. Adachi // *J. Radiat. Res.* — 1974. — Vol. 15. — P. 189–196.
36. *Sasaki M. S. Use of lymphocyte chromosome aberrations in biological dosimetry: possibilities and limitations* / M. S. Sasaki; eds.: Ishihara T., Sasaki M // *Radiation-induced chromosome damage in man.* — NY (USA) : A. R. Liss, 1983. — P. 585–604.
37. *Buckton K. E. Chromosome aberrations in patients treated with X-irradiation for ankylosing spondylitis* / K. E. Buckton; eds.: T. Ishihara, M. Sasaki // *Radiation-induced chromosome damage in man.* — NY (USA) : A. R. Liss, 1983. — P. 491–511.
38. *Spontaneous and radiation-induced chromosomal instability and persistence of chromosome aberrations after radiotherapy in lymphocytes from prostate cancer patients* / A. Hille, H. Hofman-Hu., E. Ku et al. // *Radiat. Environ. Biophys.* — 2010. — Vol. 49. — P. 27–37.
39. *Цитогенетические нарушения в клетках экспериментальных животных и человека при действии ускоренных заряженных частиц и космического излучения* / Б. С. Федоренко, С. В. Ворожцова, В. Н. Герасименко и др. // *Физика элементарных частиц и атомного ядра.* — 1999. — Т. 30, № 2. — С. 469–526.
40. *Sasaki M. S. Chromosomal biodosimetry by unfolding a mixed Poisson distribution: a generalized model* / M. S. Sasaki // *Int. J. Radiat. Biol.* — 2003. — Vol. 79, N 2. — P. 83–97.
41. *Biodosimetry using chromosome aberrations in human lymphocytes* / S. Senthamizhchelvan, G. S. Pant, G. K. Rath et al. // *Radiat. Prot. Dosim.* — 2007. — Vol. 123, N 2. — P. 241–245.
42. *Мазник Н. О. Цитогенетичні ефекти в лімфоцитах людини при гамма-опроміненні in vitro в діапазоні високих доз* / Н. О. Мазник, Т. С. Сипко, В. А. Вінніков // *Укр. радіол. журн.* — 2011. — Т. XIX, вип. 1. — С. 59–68.
43. *Intercellular distribution of cytogenetic changes detected by chromosome painting in irradiated blood lymphocytes of cancer patients* / R. Arutyunyan, P. Martus, S. Neubauer et al. // *Exp. Oncology.* — 1998. — Vol. 20. — P. 223–228.
44. *Оценка целесообразности применения биологической дозиметрии на основе анализа хромосомных aberrаций в лимфоцитах крови больных раком легкого при терапевтическом фракционированном  $\gamma$ -облучении* / И. К. Хвостунов, Л. В. Курсова, Н. Н. Шепель и др. // *Радиационная биология. Радиэкология.* — 2012. — Т. 52, № 5. — С. 467–480.
45. *Vinnikov V. A. Delayed chromosomal instability in lymphocytes of cancer patients after radiotherapy* / V. A. Vinnikov, N. A. Mazyk, D. C. Lloyd // *Int. J. Radiat. Biol.* — 2010. — Vol. 86, N 4. — P. 271–282.
46. *Lymphocyte chromosome aberrations in patients undergoing radiation therapy for mammary carcinoma* / A. Leonard, L. Fabry, M. Lemaire et al. // *Acta Radiol. Oncol.* — 1983. — Vol. 22. — P. 429–431.
47. *Chromosome aberrations induced in patients treated with telecobalt therapy for mammary carcinoma* / J. L. Antoine, G. B. Gerber, A. Leonard et al. // *Radiat. Res.* — 1981. — Vol. 86. — P. 171–177.
48. *Unstable chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from patients with cervical uterine cancer following radiotherapy* / S. P. Magnata, I. Serafim, J. Netto et al. // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* — 2002. — Vol. 48, N 7. — P. 809–811.
49. *Mean dose to lymphocytes during radiotherapy treatments* / M. E. Brandan, M. A. Perez-Pastenes, P. Ostrosky-Wegman et al. // *Health Phys. Society.* — 1994. — Vol. 67, N 4. — P. 326–329.
50. *Cavusoglu K. Chromosomal aberrations induced by radiotherapy in lymphocytes from patients with lung cancer* / K. Cavusoglu, S. C. Arica, I. Bokesoy, C. Kurtman // *J. Environ. Biol.* — 2009. — Vol. 30, N 1. — P. 7–10.
51. *Comparison of Hprt Variant Frequencies and Chromosome Aberration Frequencies in lymphocytes From Radiotherapy and Chemotherapy Patients: A Prospective Study* / M. M. Ammenheuser, W. W. Au, Jr. E. B. Whorton et al. // *Environ. Mol. Mutagen.* — 1991. — Vol. 18. — P. 126–135.
52. *Lymph nodes in the irradiated field influence the yield of radiation-induced chromosomal aberrations in lymphocytes from breast cancer patients* / V. d'Alesio, R. Pacelli, M. Durante et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2003. — Vol. 57, N 3. — P. 732–738.
53. *Diener A. The induction of chromosome aberrations during the course of radiation therapy for morbus Hodgkin* / A. Diener, G. Stephan, T. Vogl, J. Lissner // *Radiat. Res.* — 1988. — Vol. 114, N 3. — P. 528–536.
54. *Chromosomal aberration in peripheral lymphocytes and doses to the active bone marrow in radiotherapy of prostate cancer* / E. Gershkevitch, G. Hildebrandt, U. Wolf et al. // *Strahlenther. Onkol.* — 2002. — Vol. 178, N 1. — P. 36–42.
55. *Response of human lymphocytes to proton radiation of 60 MeV compared to 250 kV X-rays by the cytokinesis-block micronucleus assay* / J. Miszczyk, K. Rawojc, A. Panek et al. // *Radiother. Oncol.* — 2015. — Vol. 115, N 1. — P. 128–134.
56. *Chromosome Aberrations in Lymphocytes of Prostate Cancer Patients Treated with IMRT and Carbon Ions* / C. Hartel, C. Fournier, P. Hessel et al. // *Radioprot.* — 2008. — Vol. 43, N 5. — P. 52–53.
57. *Analysis of  $\alpha$ -particle-induced chromosomal aberrations by chemically-induced PCC. Elaboration of dose-effect curves* / R. Puig, M. Pujol, L. Barrios et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 2016. — Vol. 92, N 9. — P. 493–501.
58. *Comparison of Individual Radiosensitivity to  $\gamma$ -Rays and Carbon Ions* / G. Shim, M. D. Normil, I. Testard et al. // *Front. Oncol.* — 2016. — Vol. 6. — P. 137.
59. *Bauchinger M. Chromosome aberrations in human lymphocytes after irradiation with 15,0-MeV neutrons in vitro. I. Doserresponse relation and RBE* / M. Bauchinger, E. Schmid, G. Rimpl, H. Kuhn // *Mutat. Res.* — 1975. — Vol. 27. — P. 103–109.

60. *Radiation-induced* chromosome damage in patients after tumor therapy with 14 MeV, DT neutrons / E. Schmid, J. Dresch, M. Bauchinger et al. // *Int. J. Radiat. Biol.* — 1980. — Vol. 38, N 6. — P. 691–695.
61. *Tawn E. J.* Sequential chromosome aberration analysis following radiotherapy — no evidence for enhanced genomic instability / E. J. Tawn, C. A. Whitehouse, F. A. Martin // *Mutat. Res.* — 2000. — Vol. 465. — P. 45–51.
62. *Chromosome* analysis in childhood cancer survivors and their offspring—no evidence for radiotherapy-induced persistent genomic instability / E. J. Tawn, C. A. Whitehouse, J. F. Winther et al. // *Mutat. Res.* — 2005. — Vol. 583, N 2. — P. 198–206.
63. *Andreassen C. N.* Can risk of radiotherapy-induced normal tissue complications be predicted from genetic profiles? / C. N. Andreassen // *Acta Oncologica.* — 2005. — Vol. 44. — P. 801–815.
64. *Andreassen C. N.* Genetic variants and normal tissue toxicity after radiotherapy: A systematic review / C. N. Andreassen, J. Alsner // *Radiother. Oncol.* — 2009. — Vol. 92. — P. 299–309.
65. *HUMN* project initiative and review of validation, quality control and prospects for further development of automated micronucleus assays using image cytometry systems / M. Fenech, M. Kirsch-Volders, A. Rossnerova et al. // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* — 2013. — Vol. 216, N 5. — P. 541–552.
66. *Evaluation* of the Gamma-H2AX Assay for Radiation Biodosimetry in a Swine Model / M. Moroni, D. Maeda, M. H. Whitnall et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2013. — Vol. 14, N 7. — P. 14119–14135.
67. *Zahnreich S.* Biodosimetry Based on  $\gamma$ -H2AX Quantification and Cytogenetics after Partial- and Total-Body Irradiation during Fractionated Radiotherapy / S. Zahnreich, A. Ebersberger, B. Kaina, H. Schmidberger // *Radiat. Res.* — 2015. — Vol. 183, N 4. — P. 432–446.
68. *A prospective* study on histone  $\gamma$ -H2AX and 53BP1 foci expression in rectal carcinoma patients: correlation with radiation therapy-induced outcome / C. S. Djuzenova, M. Zimmermann, A. Katzer et al. // *BMC Cancer.* — 2015. — Vol. 15. — P. 856.
69. *Measurement* of complex DNA damage induction and repair in human cellular systems after exposure to ionizing radiations of varying linear energy transfer (LET) / Z. Nikitaki, V. Nikolov, I. V. Mavragani et al. // *Free Radic. Res.* — 2016. — Vol. 50, suppl. — P. S64–S78.
70. *Identification* of sensitive serum microRNA biomarkers for radiation biodosimetry / N. K. Jacob, J. V. Cooley, T. N. Yee et al. // *PLoS. One.* — 2013. — Vol. 8, N 2. — P. e57603.
71. *New tool* for biological dosimetry: reevaluation and automation of the Gold standard method following telomere and centromere staining / R. M'kacher, E. E. L. Maalouf, M. Ricoul et al. // *Proceed. of 41st Annual Meeting of the European Radiation Research Society (ERR2014)*, 14–19 September 2014. — Rhodes (Greece), 2014. — P. 47.
72. *Unverricht-Yeboah M.* Gene expression analysis after exposure to <sup>125</sup>I-iododeoxyuridine, gamma-rays and alpha-particles / M. Unverricht-Yeboah, U. Giesen, E. Pomplun, R. Kriehuber // *Proceed. of 41st Annual Meeting of the European Radiation Research Society (ERR2014)*, 14–19 September 2014. — Rhodes (Greece), 2014. — P. 52.
73. *Quantifying* murine bone marrow and blood radiation dose response following <sup>18</sup>F-FDG PET with biomarkers / G. Manning, K. Taylor, P. Finnon et al. // *Proceed. of 11th International Symposium on Chromosomal Aberrations (ISCA11)*, 12–14 September 2014. — Rhodes (Greece), 2014. — P. 33.
74. *Friedland W.* Track structure based modelling of chromosome aberrations after photon and alpha-particle irradiation / W. Friedland, P. Kundrat // *Mutat. Res.* — 2013. — Vol. 756, N 1–2. — P. 213–223.
75. *Relationship* between in vitro chromosomal radiosensitivity of peripheral blood lymphocytes and the expression of normal tissue damage following radiotherapy for breast cancer / J. B. P. Barber, W. Burrill, A. R. Spreadborough et al. // *Radiother. Oncol.* — 2000. — Vol. 55. — P. 179–186.
76. *Individual* Radiosensitivity Measured with Lymphocytes May Predict the Risk of Acute Reaction after Radiotherapy / K. Borgmann, U. Hoeller, S. Nowack et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — Vol. 71, N 1. — P. 256–264.
77. *Residual* DNA and chromosomal damage in ex vivo irradiated blood lymphocytes correlated with late normal tissue response to breast radiotherapy / M. L. K. Chua, N. Somaiah, R. A'Hern et al. // *Radiother. Oncol.* — 2011. — Vol. 99, N 3. — P. 362–366.
78. *Chromosomal* radiosensitivity and acute radiation side effects after radiotherapy in tumour patients — a follow-up study / R. Huber, H. Braselmann, H. Geinitz et al. // *Radiat. Oncol.* — 2011. — Vol. 6. — P. 32–39.
79. *Radiation-induced* micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes is correlated with normal tissue damage in patients with cervical carcinoma undergoing radiotherapy / M. Widel, S. Jedrus, B. Lukaszczyk et al. // *Radiat. Res.* — 2003. — Vol. 159. — P. 713–721.
80. *van Vugt M.* Inhibition of the DNA damage response to sensitize cervical cancer cells for platinum-based chemoradiation / M. van Vugt // *Proceed. of the 42nd Conference of the European Radiation Research Society (ERR 2016)*, 4–8 September 2016. — Amsterdam (Netherlands), 2016. — P. 24.
81. *Preclinical* and early clinical experience with PARP inhibition and radiotherapy / M. Verheij, R. de Haan, B. van Triest et al. // *Proceed. of the 42nd Conference of the European Radiation Research Society (ERR 2016)*, 4–8 September 2016. — Amsterdam (Netherlands), 2016. — P. 32.
82. *High-throughput* Screens for Targets to Modify Radiosensitivity / W.G. McKenna, R. Prevo, R. J. Muschel et al. // *Proceed. of the 42nd Conference of the European Radiation Research Society (ERR 2016)*, 4–8 September 2016. — Amsterdam (Netherlands), 2016. — P. 33.
83. *The calculation* of the dose to lymphocytes in external beam radiation therapy / K. E. Ekstrand, R. L. Dixon, S. Plunkett et al. // *Radiat. Res.* — 1981. — Vol. 85. — P. 399–407.
84. *Ekstrand K. E.* Lymphocyte chromosome aberrations in partial-body fractionated radiation therapy / K. E. Ekstrand, R. L. Dixon // *Phys. Med. Biol.* — 1982. — Vol. 27, N 3. — P. 407–411.

85. Дьоміна Е. А. Закономірності утворення аберацій хромосом у соматичних клітинах людини залежно від дози опромінення / Е. А. Дьоміна, О. М. Ворошук // Вісн. Укр. т-ва генетиків і селекціонерів. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 166–175.

86. Анализ поврежденный хромосом в лимфоцитах больных лимфогранулематозом после проведения химио- и лучевой терапии / Н. И. Рябенко, В. А. Насонова, Э. В. Фесенко и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. — 2008. — Т. 48, № 2. — С. 146–152.

87. Monitoring translocations by M-FISH and three-color FISH painting techniques: a study of two radiotherapy patients / F. Pouzoulet, S. Roch-Lefevre, A. L. Giraudet et al. // J. Radiat. Res. — 2007. — Vol. 48. — P. 425–443.

88. Вінніков В. А. Цитогенетичні ефекти в лімфоцитах периферичної крові хворих на рак грудної залози під час променевого лікування. I. Варіабельність індивідуальної динаміки рівня аберацій / В. А. Вінніков, Н. О. Мазник, Т. С. Сипко, Н. Д. Пшенічна // Укр. радіол. журн. — 2012. — Т. XX, вип. 2. — С. 136–140.

89. Вінніков В. А. Цитогенетичні пошкодження у хворих на раки жіночих статевих органів під час променевої терапії. II. Порівняння генотоксичності різних схем опромінення / В. А. Вінніков, Н. О. Мазник, Т. С. Сипко, Н. Д. Пшенічна // Укр. радіол. журн. — 2013. — Т. XXI, вип. 3. — С. 267–277.

Стаття надійшла до редакції 22.12.2017.

Т. С. СЫПКО, Н. А. МАЗНИК

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

### ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОТ РАЗНЫХ ИСТОЧНИКОВ ОБЛУЧЕНИЯ

**Реферат.** Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы с описанием существующих цитогенетических методов анализа, используемых в исследованиях по влиянию лучевой терапии от разных источников облучения на нормальные ткани. Показано, что работы по цитогенетическим эффектам лучевой терапии можно разделить на три группы по цели и перспективным направлениям исследований: 1) работы, направленные на решение биодозиметрических задач в интерпретации цитогенетических данных при частичном и фракционированном облучении человека; 2) изучение повреждающего воздействия радиации на лимфоциты в зависимости от локализации опухолей, источников, типа и схем лучевого лечения; 3) поиск цитогенетических предикативных маркеров индивидуальной радиочувствительности и развития ранних и отдаленных лучевых повреждений. Выделена довольно большая группа работ по изучению не-прямых эффектов радиационного воздействия, цели которых перекликаются с целями второй и третьей групп. Обсуждаются некоторые методологические аспекты цитогенетических исследований в области излучений с различными энергиями.

**Ключевые слова:** аберации хромосом, лучевая терапия, биодозиметрия, немишенные эффекты, качество и энергия излучения, обзор.

T. S. SYPKO, N. A. MAZNYK

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

### CYTOGENETIC DAMAGES IN ONCOLOGICAL PATIENTS DUE TO EXTERNAL RADIATION THERAPY FROM DIFFERENT RADIATION SOURCES

**Summary.** The review of literature is presented with a description of the existing cytogenetic methods used in studies of the radiation therapy effects from different radiation sources in normal tissues. It was shown that publications devoted to cytogenetic effects of radiation therapy could be divided into three groups according to the research purposes and prospective areas of research: 1) solving biodosimetry tasks in the interpretation of cytogenetic data at partial and fractionated irradiation exposure in humans; 2) investigation of the radiation damages in lymphocytes depending on the localization of tumors, sources, type and schemes of radiation treatment; 3) search for cytogenetic predicative markers of individual radiosensitivity and early and late radiation injuries occurrence. There is large group of publications on the indirect radiation effects study with the aims similar to those of the second and third groups. Some of the methodological aspects of cytogenetic studies in area of different radiation energies are discussed.

**Keywords:** chromosome aberrations, radiation therapy, biodosimetry, nontargeted effects, quality and energy of radiation, review.

#### Контактна інформація:

Мазник Наталія Олександрівна  
д-р біол. наук, зав. лабораторії радіаційної цитогенетики  
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України»  
вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна  
тел.: +38 (057) 725-50-29