

Л.І. Маковецька¹,
Е.А. Дьоміна¹,
В.С. Іванкова²

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,

² Національний інститут раку МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова: окисно-відновний баланс, рак шийки матки, рак ендометрію, променева терапія, променеві ускладнення

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.03.200>

ПОРУШЕННЯ ОКИСНО-ВІДНОВНОГО БАЛАНСУ НЕМАЛІГНІЗОВАНИХ КЛІТИН ПЕРВИННИХ ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

Захворювання онкогінекологічного характеру у жінок є однією з глобальних проблем охорони здоров'я як в Україні, так і у всьому світі. Невід'ємною частиною лікування таких хворих є променева терапія, наслідком якої є розвиток ранніх та віддалених побічних ускладнень з боку тканин і органів з оточення опроміненої пухлини. Першопочатковою ланкою у реалізації променевих ускладнень є порушення окисно-відновного балансу, що передують формуванню генетичної нестабільності клітин. **Мета:** дослідити зміни показників окисно-відновного балансу у крові онкогінекологічних хворих до початку проведення протипухлинної терапії у якості прогностичних маркерів променевих уражень. **Об'єкт і методи:** дослідження проведено на зразках периферичної крові 30 хворих на рак шийки матки (РШМ) і 38 хворих на рак ендометрію (РЕ) та 33 умовно здорових осіб. Хворі проходили лікування у Національному інституті раку МОЗ України. Визначали інтенсивність генерування супероксидного аніон-радикала ($O_2^{\bullet-}$) лімфоцитами периферичної крові (ЛПК), про-антиоксидантне співвідношення (ПАС) у гемолізаті методами індукованої хемілюмінісценції та вміст малонового діальдегіду (МДА) у плазмі крові спектрофотометричним методом. **Результати:** аналіз результатів дослідження показників окисно-відновного балансу у крові онкогінекологічних хворих встановив, що немалігнізовані клітини з оточення пухлини ще до початку проведення протипухлинної терапії є функціонально зміненими. Виявлено достовірне підвищення в 1,69 та 1,53 рази інтенсивності генерування $O_2^{\bullet-}$ у ЛПК, в 2,73 та 3,22 разів вмісту МДА у плазмі крові і в 1,37 та 1,34 разів ПАС у гемолізаті крові хворих на РШМ та РЕ, відповідно, що свідчить про посилення прооксидантних процесів і, отже, зниження антиоксидантного захисту організму. Зареєстровано широку варіабельність значень досліджуваних показників, що вказує на необхідність персоналізованого підходу до планування та проведення променевого лікування онкологічних хворих. **Висновки:** отримані дані свідчать про порушення окисно-відновного балансу у немалігнізованих клітинах з оточення пухлини у первинних онкогінекологічних хворих, що є передумовою розвитку ранніх та віддалених променевих ускладнень після протипухлинного лікування. Результати дають підставу вважати за доцільне проведення визначення досліджуваних показників до початку курсу протипухлинної терапії в якості прогностичних біомаркерів опромінення з метою прогнозу ступеня тяжкості ушкодження здорових тканин та персоналізації лікувальних заходів онкогінекологічних хворих.

Захворювання онкогінекологічного характеру, зокрема у жінок репродуктивного віку, є однією з глобальних проблем охорони здоров'я як в Україні, так і у всьому світі [1, 2]. Променева терапія (ПТ) є невід'ємною частиною переважної більшості протоколів лікування онкогінекологічних хворих. Однак, у результаті високого променевого навантаження при відносно невеликому об'ємі тканин малого тазу і радіочутливості су-

міжних органів (сечовий міхур, пряма кишка) терапевтичне опромінення вражає як пухлинні, так і здорові тканини, викликаючи короткострокові і тривалі побічні ефекти [3–6]. Спостерігаються значні ускладнення в органах малого тазу, як то цистити, ректити, проктити. Самим небезпечним є розвиток вторинних радіаційноіндукованих пухлин. Автори у своїх публікаціях зазначають, що 5–10 % опромінених хворих мають важкі побічні

реакції, навіть за умови конформної стратегії ПТ та опромінення на сучасному високотехнологічному обладнанні [7, 8].

Цитотоксичні ефекти, що виникають внаслідок ПТ багато у чому зумовлені саме окисним стресом, що є наслідком порушення окисно-відновного балансу. Дія іонізуючої радіації, як відомо, викликає утворення активних форм кисню (АФК: супероксидний аніон-радикал ($O_2^{\bullet}$), пероксид водню, гідроксильний радикал та ін.), що при дисфункції антиоксидантної системи призводять до окисного пошкодження ліпідів, білків, молекул ДНК та спричиняють зміни мембранної проникності, протеолітичної деградації, пошкодження та формування нестабільності геному і, таким чином, призводять до мутагенезу та злоякісного перетворення клітин. Тому дослідження стану окисно-відновного балансу у клітинах онкологічних хворих, порушення якого передують формуванню генетичної нестабільності клітин та реалізації променевих ускладнень з боку здорових тканин із оточення опроміненої пухлини є на сьогодні актуальним при проведенні біомоніторингу стану здоров'я онкологічних хворих для оцінки реакції-відповіді на ПТ.

Давно визнано, що серед пацієнтів існує суттєва різниця у частоті та тяжкості реакцій здорових тканин на ПТ. Автори у своїх роботах зазначають, що це, у першу чергу, обумовлено розбіжностями у генетичному фоні, епігенетичних змінах та подальших ефектах на експресію РНК та білків, відмінностями мікросередовища та системної відповіді на радіацію [8, 9]. Це призводить до збільшення інтересу щодо розуміння генетичної та біологічної основи індивідуальної радіочутливості, яку необхідно враховувати з метою мінімізації побічних наслідків опромінення немалігнізованих клітин пацієнток, у тому числі найбільш радіочутливих клітин циркулюючого пулу крові, вже при плануванні курсу ПТ; а також розробки прогностичних тестів для використання у клініці.

Результати комплексних біодозиметричних досліджень, виконаних нами раніше, дозволили виділити біохімічні релевантні показники радіочутливості крові хворих на рак ендометрію (РЕ) [10]. Базовими критеріями для визначення таких показників були лінійний характер дозової залежності та реакція на малі дози опромінення. Методологія дослідження базувалася на алгоритмі реалізації променевих ефектів у немалігнізованих клітинах онкологічних хворих шляхом розвитку окисного стресу та генетичної нестабільності [11]. Було встановлено, що основним релевантним прогностичним біохімічним показником радіочутливості здорових немалігнізованих клітин із оточення пухлини є вміст малонового діальдегіду (МДА). У якості додаткових прогностичних біомаркерів при променевому лікуванні хворих ви-

явлені показники інтенсивності генерування $O_2^{\bullet}$ та про-антиоксидантного співвідношення (ПАС). У сукупності визначення рівня цих показників дозволить оцінити стан окисно-відновного балансу у крові, порушення якого призводить до подальших генетичних змін і вказує на можливий розвиток пошкоджень внаслідок хіміопроменевого лікування хворих.

Враховуючи вищенаведене, **метою роботи** було дослідити зміни показників окисно-відновного балансу у крові онкогінекологічних хворих до початку проведення протипухлинної терапії у якості прогностичних маркерів променевих уражень.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на зразках крові хворих онкогінекологічного профілю та умовно-здорових осіб (УЗО), які надали інформовану згоду на використання їх клінічних даних та біологічних матеріалів у наукових цілях відповідно до міжнародних етичних засад, що викладені в Гельсінській Декларації Всесвітньої медичної асоціації. Хворі перебували на лікуванні у Національному інституті раку МОЗ України.

Основну (I) групу дослідження складали первинні (до початку курсу протипухлинної терапії) хворі на рак шийки матки (РШМ) віком 30–73 роки (середній вік — 50,23 року). Групу порівняння (II група) становили первинні хворі на РЕ віком 33–73 роки (середній вік — 59,82 року); групу контролю (III група) — 33 УЗО віком 21–69 років (середній вік — 41,80 року).

Загальну клініко-патологічну характеристику хворих наведено у *табл. 1*. Зауважимо, що первинних хворих на РЕ було обстежено попередньо з метою визначення предикторів радіочутливості їх організму за умов тест-опромінення зразків крові [10].

З метою оцінки стану окисно-відновного балансу використовували комплекс біохімічних показників, що характеризують поступовий розвиток окисного стресу: інтенсивність генерування $O_2^{\bullet}$, вміст МДА і ПАС.

Зразки периферичної крові для досліджень збирали в стандартні стерильні пробірки Vacutainer об'ємом 6 мл із антикоагулянтom Li-гепарин і до початку використання зберігали при 3–5°C. Виділення лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) виконували на ГІСТОПАК-1077 HYBRI-MAX згідно інструкції виробника (BioReagent) [12]. Плазму крові отримували центрифугуванням протягом 15 хв при 1200 g при температурі 4°C. Гемолізат готували розведенням крові у 400 разів дистильованою водою: 20 мкл крові і 8 мл води.

Інтенсивність генерування $O_2^{\bullet}$ ЛПК оцінювали хемілюмінесцентним методом з використанням індикатора люцигеніну, який реагуючи з $O_2^{\bullet}$ висвічує кванти світла [13]. Вимірювання здійснювали

Клініко-патологічна характеристика хворих на рак ендометрію та рак шийки матки

Показник	Кількість хворих на РЕ		Кількість хворих на РШМ	
	п	%	п	%
Загальна кількість пацієнток	38	100,00	30	100,00
Вік хворих, роки				
Середній	59,82 ± 1,46		50,23 ± 2,18	
Діапазон віку	33–73		30–73	
Стадія за TNM				
I	33	86,84	12	40,00
II	3	7,89	15	50,00
III–IV	2	5,26	3	10,00
Наявність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли за TNM				
N _x	3	7,89	5	16,67
N ₀	34	89,47	13	43,33
N ₁	1	2,63	12	40,00
Гістологічний тип новоутворення				
Аденокарцинома	36	94,74	2	6,67
Плоскоклітинна карцинома	2	5,26	28	93,33
Ступінь диференціювання пухлинних клітин				
G ₁	1	2,63	1	3,33
G ₂	24	63,16	22	73,33
G _{2/3}	5	13,16	2	6,67
G ₃	8	21,05	5	16,67

на приладі AutoLumat LB 953 (Germany) з відповідно внесеними для цього корективами у методику [14]. Фіксували світлосуму реакції в імпульсах за 72 с (імп/72 с).

ПАС визначали у гемолізаті методом індукованої перексидом водню хемілюмінесценції з модифікаціями на приладі AutoLumat LB 953 (Germany) [14, 15]. Аналізували світлосуму реакції за 3 хв, що свідчить про співвідношення про- та антиоксидантів хімічних продуктів у досліджуваній пробі. Дані виражали в імпульсах за 180 с (імп/180 с).

Вміст МДА визначали у плазмі крові обстежених осіб методом [16], що базується на реакції утворення стійкого забарвленого триметилового комплексу з 2-тіобарбітуровою кислотою. Вимірювання проводили на спектрофотометрі Agilent 8453 (USA) при довжині хвилі 532 нм і ширині кварцевої кювети 1 см. Вміст МДА розраховували на підставі молярного коефіцієнта екстинції ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \times \text{моль}^{-1}$) та перераховували на кількість білка. Визначення білка у плазмі крові проводили за методом Greenberg [17].

Статистичну обробку результатів вимірювань та порівняння середніх і індивідуальних значень проводили згідно [18] з використанням програм “MS Excel” та “OriginPro 2019”. Для оцінки наяв-

ності достовірної різниці між окремими групами використовували *t*-критерій Student. Відмінності вважали достовірними за $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пусковим механізмом порушень окисно-відновного балансу є утворення АФК. Генерація АФК у клітинах включає одноетапне відновлення молекулярного кисню з утворенням $\text{O}_2^{\bullet-}$, який трансформується у H_2O_2 , що при дисфункції антиоксидантної системи внаслідок каскаду перетворень призводить до появи дуже активного окисника — $\bullet\text{OH}$ -радикала. В свою чергу, $\bullet\text{OH}$ -радикал атакує біомолекули різної природи — білки, ліпіди, вуглеводи, нуклеїнові кислоти і, тим самим, запускає ланцюг вільнорадикального окиснення, що і призводить до порушення окисно-відновного балансу і формування окисного стресу [19]. Ці процеси індукують різноманітні генетичні зміни, включаючи розриви ланцюгів ДНК, хромосомні аномалії, модифікації окисної основи та клітинну трансформацію. Початковим ініціатором порушень за дії стресових чинників, зокрема такого потужного як іонізуюча радіація, є $\text{O}_2^{\bullet-}$.

Аналіз показника інтенсивності генерування $\text{O}_2^{\bullet-}$ у ЛПК онкогінекологічних хворих виявив його

підвищений рівень відносно значення у контрольній групі (рис. 1). Середнє значення показника у ЛПК пацієнток хворих на РШМ та РЕ, відповідно, становило $1262,36 \pm 117,56$ та $1146,09 \pm 148,42$ імп/72 с і достовірно перевищувало ($p \leq 0,05$) таке у здорових осіб в 1,69 та 1,53 раза. Зареєстровані зміни можуть вказувати на інтенсифікацію утворення АФК і зрушення редокс потенціалу в онкогінекологічних хворих у бік розвитку окисного стресу під впливом метаболізму пухлини. Окрім цього, слід відмітити значну варіабельність значень інтенсивності генерування $O_2^{\cdot-}$ у пацієнток. У I групі хворих показник коливався в межах 701,25–3109 імп/72 с (коефіцієнт варіації — 0,50), у II — 476–2349 імп/72 с (коефіцієнт варіації — 0,52). При цьому коефіцієнт варіації значень показника у III групі (контрольній) дорівнював 0,29.

Одержані результати щодо маркера окисного стресу — вмісту МДА, як вторинного продукту перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), у плазмі обстежених осіб свідчать про його значно високий рівень в онкогінекологічних хворих порівняно із середньогруповим значенням контрольної групи ($18,93 \pm 2,05$ мкМ/г білка). У хворих на РШМ він перевищував контрольне значення у 2,73 раза, а у пацієнток з РЕ — у 3,22 раза (рис. 2). Такі дані вказують на істотну інтенсифікацію процесів ПОЛ у системі крові хворих. При цьому виявлено значний діапазон показників у хворих з коливанням у пацієнток з РШМ від 18,37 до 87,80 мкМ/г білка (середнє значення — $51,72 \pm 6,13$ мкМ/г білка), з РЕ від 17,05 до 110,78 мкМ/г білка (середнє значення — $60,87 \pm 4,93$ мкМ/г білка).

На наступному етапі дослідження проведено аналіз даних показника ПАС, який свідчить про загальний баланс про- та антиоксидантів у периферичній крові. Порушення цього балансу внаслідок утворення вільних радикалів є одним із провідних механізмів формування структурно-функціональних ушкоджень і розвитку окисного стресу. Аналіз дозволив встановити достовірне підвищення ПАС у онкогінекологічних хворих в 1,37 та 1,34 раза, відповідно, у пацієнток з РШМ та РЕ, порівняно з середньогруповим значенням у УЗО ($17,07 \pm 0,69$ тис. імп/180с), що вказує на інтенсифікацію прооксидантних процесів у їх крові (рис. 3). Однак, варто відмітити, що індивідуальні значення ПАС у крові первинних хворих значно варіювали, як і у випадку решти досліджуваних показників. Коефіцієнт варіації у хворих на РШМ становив 0,52, а у хворих на РЕ — 0,43.

На основі проведеного аналізу отриманих результатів можна стверджувати про інтенсифікацію утворення АФК і порушення окисно-відновного балансу в напрямку посилення окисних процесів у периферичній крові онкогінекологічних хворих до початку проведення курсу протипухлинної терапії. Це слугує підґрунтям розвитку окисного стресу,

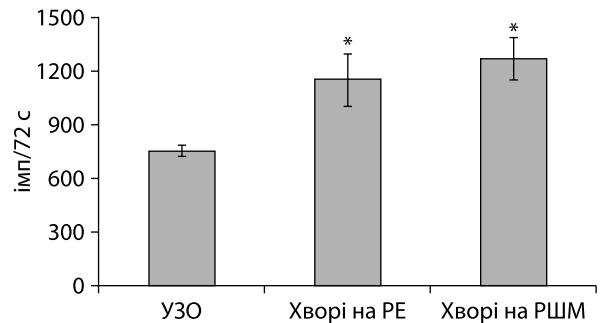


Рис. 1. Інтенсивність генерування супероксидного аніон-радикала у лімфоцитах периферичної крові онкогінекологічних хворих. * — $p \leq 0,05$ відносно групи умовно здорових осіб

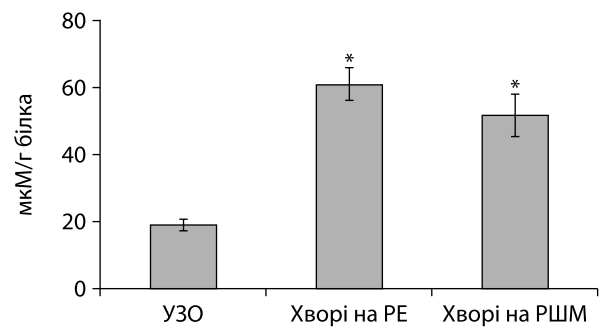


Рис. 2. Вміст МДА у плазмі крові онкогінекологічних хворих. * — $p \leq 0,05$ відносно групи умовно здорових осіб

наслідками якого є виникнення мутацій, дестабілізація геному, порушення функціонування та загибель клітин. Зауважимо, що суттєвої різниці за визначеними показниками між групами хворих на РШМ та РЕ не виявлено.

Отримані дані узгоджуються з даними літератури щодо інтенсифікації окисних процесів у крові первинних онкогінекологічних хворих. Дослідниками було відмічено підвищення процесів ПОЛ у крові хворих на РШМ, порівняно зі здоровими особами, які посилюються при прогресуванні росту пухлини [20]. Також більш значне посилення окисних процесів спостерігали при метастазу-

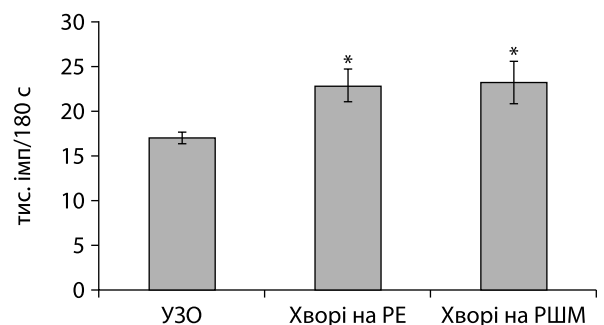


Рис. 3. Про-антиоксидантне співвідношення у гемолізаті крові онкогінекологічних хворих. * — $p \leq 0,05$ відносно групи умовно здорових осіб

чому РШМ [21]. Інші науковці зазначають про зниження антиоксидантної активності у сироватці крові на фоні збільшення вмісту МДА і роблять висновок про роль окисного стресу у патогенезі та прогресуванні РШМ [22–25]. Подібне зазначили М. Jelić et al. [26], базуючись на даних збільшення ПОЛ, змін антиоксидантного захисту і підвищення рівня 8-OHdG. Sharma et al. [27] у своїй роботі висловили припущення, що збільшення ПОЛ, викликаючи дегенерацію тканин, через кровообіг буде передаватися в інші тканини і органи, поширюючи процес вільнорадикального окиснення, тим самим, викликаючи у них окисні пошкодження. А також автори зазначили, що “прооксидантно-антиоксидантний профіль крові заслуговує на дослідження як маркерів відповіді на лікування, виживання та рецидивів захворювання у більших проспективних дослідженнях, які можуть пролити світло на їх можливе використання як предикторів хіміорадіочутливості пухлин шийки матки”.

Виявлені нами характерні метаболічні зміни у периферичній крові онкогінекологічних хворих вказують на те, що немалігнізовані клітини з оточення пухлини ще до початку проведення хіміо-променевої терапії є функціонально зміненими і, відповідно, модифікованими щодо їх радіочутливості. Отримані попередньо дані щодо реакції-відповіді досліджуваних показників на дію опромінення свідчать про залежність їх значень від дози (дослідження *in vitro*) [10]. Зокрема, при опроміненні зразків крові хворих на РЕ в дозі 2,0 та 3,0 Гр вміст МДА підвищувався в 1,47 та 1,74 раза, відповідно, що вказує на посилення окисних процесів. З цього випливає, що радіаційне навантаження на здорові клітини та тканини внаслідок терапевтичного опромінення провокуватиме реалізацію променевих пошкоджень. Окрім цього необхідно відмітити широку міжіндивідуальну варіабельність значень досліджуваних показників. Це свідчить про різний вихідний рівень окисного метаболізму хворих, а також індивідуальну реакцію організму на пухлинний процес та вказує на необхідність персоналізованого підходу до їх лікування.

Таким чином, визначені нами зміни окисних процесів у крові первинних онкогінекологічних хворих та аналіз попередньо отриманих і суміжних літературних даних вказують на загрозу виникнення ускладнень у тканинах і органах з оточення пухлини внаслідок терапевтичного опромінення.

Підсумовуючи результати дослідження і проаналізовану літературу, можна стверджувати про значущість досліджуваних показників як потенційних прогностичних маркерів променевих ускладнень в онкогінекологічних хворих. Проводячи їх визначення до початку опромінення, можна прогнозувати як немалігнізовані клітини з оточення пухлини будуть реагувати на ПТ, що дозволить виявляти пацієнток з високим ризиком промене-

вих ускладнень. Осіб, у яких параметри досліджуваних показників будуть вищі за отримані середньогрупові значення можна відносити до високої групи ризику розвитку променевих пошкоджень. Впровадження використаних методів у клінічну практику як супроводу під час і після терапевтичного лікування онкогінекологічних хворих дозволить моніторити реакцію організму пацієнток на опромінення, щоб запобігати радіаційному перенавантаженню і контролювати ефективність реабілітаційних заходів, що сприятиме підвищенню ефективності лікування і покращенню якості життя пацієнток.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено підвищення інтенсивності генерування $O_2^{\bullet}$ у ЛПК, вмісту МДА у плазмі крові і ПАС у гемолізаті, яке свідчить про посилення прооксидантних процесів та, відповідно, зниження антиоксидантного захисту організму і, таким чином, про порушення окисно-відновного балансу у немалігнізованих клітинах онкогінекологічних хворих, що є передумовою виникнення променевих ускладнень після протипухлинного лікування.

2. Виявлено широку варіабельність значень досліджуваних показників, що вказує на необхідність персоналізованого підходу до планування та проведення променевого лікування онкологічних хворих.

3. Результати дослідження дають підставу вважати за доцільне проведення визначення інтенсивності генерування $O_2^{\bullet}$ у ЛПК, вмісту МДА у плазмі крові і ПАС у гемолізаті до початку курсу протипухлинної терапії в якості прогностичних біомаркерів опромінення з метою прогнозу ступеня тяжкості ушкодження здорових тканин онкогінекологічних хворих та персоналізації лікувальних заходів пацієнток при їх терапевтичному опроміненні, що дозволить підвищити ефективність первинної індивідуальної профілактики виникнення вторинного раку радіаційного генезу.

Одержані дані відображають перший етап комплексних досліджень, спрямованих на прогноз, мінімізацію токсичності та запобігання віддалених наслідків дії радіації у здорових тканинах з оточення пухлини при виконанні протипухлинної терапії із залученням опромінення та хіміотерапії хворих на РШМ.

Робота виконана в рамках НДР “Дослідження впливу поєднаної променевої і хіміотерапії на генетичні та метаболічні зміни у лімфоцитах периферичної крові хворих на рак шийки матки” (№ держреєстрації 0121U113837).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Fedorenko ZP, Sumkina OV, Zub VO, et al. Cancer in Ukraine 2021-2022. Incidence, mortality, activities of the

- oncological service. Bull Natl Cancer Register of Ukr; Kyiv, 2023; (24): 148 p. (in Ukrainian).
2. World cancer report: Cancer research for cancer prevention. *Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW* (eds). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. 611 p. https://digitallibrary.in.one.un.org/TempPdfFiles/5932_1.pdf.
 3. **Domina EA, Dumansky YuV.** Medical and radiobiological aspects of radiation complications in patients with oncogynecological profile. *Oncology* 2018; **78** (4): 250–4. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.009>.
 4. **De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, et al.** Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers* 2019; **5**: 13. doi: 10.1038/s41572-019-0064-5.
 5. **Wang JS, Wang HJ, Qian HL.** Biological effects of radiation on cancer cells. *Military Med Res* 2018; **5**: 20. doi: 10.1186/s40779-018-0167-4.
 6. **Wei J, Wang B, Wang H, et al.** Radiation-induced normal tissue damage: oxidative stress and epigenetic mechanisms. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 3010342. doi: 10.1155/2019/3010342.
 7. **Kerns SL, Chuang KH, Hall W, et al.** Radiation biology and oncology in the genomic era. *Br J Radiol* 2018; **91** (1091): 20170949. doi:10.1259/bjr.20170949.
 8. **Greve B, Bölling T, Amler S, et al.** Evaluation of different biomarkers to predict individual radiosensitivity in an inter-laboratory comparison — lessons for future studies. *Plos One* 2012; **7** (10): e47185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047185>.
 9. **Domina E, Philchenkov A, Dubrovska A.** Individual Response to Ionizing Radiation and Personalized Radiotherapy. *Crit Rev Oncog* 2018; **23** (1–2): 69–92. doi: 10.1615/CritRevOncog.2018026308.
 10. **Domina EA, Makovetska LI, Druzhyna MO.** Relevant biochemical indices of blood radiosensitivity in gynecological cancer patients. *Probl Radiac Med Radiobiol* 2022; **27**: 235–41. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-216-233.
 11. **Druzhyna MO, Domina EA, Makovetska LI.** Metabolites of oxidative stress as predictors of the radiation and carcinogenic risks. *Oncology* 2019; **79** (2): 170–5. (in Ukrainian).
 12. Product Information Histopaque®-1077 Hybri-Max™ (H8889) (https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/2/h8889pis.pdf).
 13. **Liochev SI, Fridovich I.** Lucigenin (Bis-N-methylacridinium) as a mediator of superoxide anion production. *Arch Biochem Biophys* 1997; **337** (1): 115–20. doi: 10.1006/abbi.1997.9766.
 14. **Druzhyna MO, Makovetska LI, Glavin OA, et al.** The free-radical processes in peripheral blood of patients with benign breast disease. *Oncology* 2018; **78** (4): 250–4. (in Ukrainian).
 15. **Serkiz YaI, Druzhyna NA, Khrienko AP, et al.** The chemiluminescence blood at radiation exposure. Kyiv: Naukova Dumka, 1989. 176 p. (in Russian)
 16. **L'ovskaia EI, Volchegorskii IA, Shemiakov SE, Lifshits RI.** Spectrophotometric determination of lipid peroxidation end products. *Vopr Med Khim* 1991; **37** (4): 92–3. (in Russian).
 17. **Greenberg CS, Craddock PR.** Rapid single-step membrane protein assay. *Clin Chem* 1982; **28** (7): 1725–6.
 18. **Lakin GF.** Biometrics. Moscow: Publishing house “Vysshaya shkola”, 1990. 352 p. (in Russian).
 19. **Azzam EI, Jay-Gerin J-P, Pain D.** Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Lett* 2012; **327** (1–2): 48–60. doi:10.1016/j.canlet.2011.12.012.
 20. **Zahra K, Patel S, Dey T, et al.** A study of oxidative stress in cervical cancer — an institutional study. *Biochem Biophys Rep* 2021; **25**: 100881. doi: 10.1016/j.bbrep.2020.100881.
 21. **Chernikova NV, Goroshinskaya I, Frantsiyants EM, et al.** Intensity of free-radical reactions in metastasizing cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology. Meeting Abstract, 2021 ASCO Annual Meeting.* 2021; **39** (15 suppl): e17508. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e17508.
 22. **Shah S, Kalal BS.** Oxidative stress in cervical cancer and its response to chemoradiation. *Turk J Obstet Gynecol* 2019; **16** (2): 124–8. doi: 10.4274/tjod.galenos.2019.19577.
 23. **Demirci S, Ozsaran Z, Celik HA, et al.** The interaction between antioxidant status and cervical cancer: a case control study *Tumori* 2011; **97** (3): 290–5. doi: 10.1177/030089161109700306.
 24. **Grace JN, Narendhirakannan RT.** Detection and genotyping of high-risk HPV and evaluation of anti-oxidant status in cervical carcinoma patients in Tamil Nadu State, India—a case control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011; **12** (10): 2689–95. PMID: 22320976.
 25. **Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, et al.** Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *Int J Gynecol Cancer* 2019; **29** (4 suppl): A218. doi:10.1136/ijgc-2019-ESGO.362.
 26. **Jelić M, Mandić A, Kladar N.** Lipid peroxidation, antioxidant defense and level of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in cervical cancer patients. *J Med Biochem* 2018; **37** (3): 336–45. doi: 10.1515/jomb-2017-0053.
 27. **Sharma A, Rajappa M, Satyam A, Sharma M.** Oxidant/antioxidant dynamics in patients with advanced cervical cancer: correlation with treatment response *Mol Cell Biochem* 2010; **341** (1–2): 65–72. doi: 10.1007/s11010-010-0437-2.

VIOLATION OF THE REDOX BALANCE IN NON-MALIGNANT CELLS OF PRIMARY ONCOGYNECOLOGICAL PATIENTS

**L.I. Makovetska¹, E.A. Domina¹,
V.S. Ivankova²**

¹ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine,

² National Cancer Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. *Oncogynecological diseases in women are one of the global health problems, both in Ukraine and worldwide. An integral part of the treatment of such patients is radiation therapy, the consequence of which is the development of early and distant side complications from the tissues and organs surrounding the irradiated tumor. The initial link in the implementation of radiation complications is a violation of the redox balance that precedes the formation of genetic instability of cells. Aim: to investigate the changes in indicators of the redox balance in the blood of oncogynecological patients before*

the start of antitumor therapy as prognostic markers of radiation damage. **Object and methods:** the study was conducted on peripheral blood samples from 30 patients with cervical cancer (CC) and 38 patients with endometrial cancer (EC) as well as 33 conditionally healthy individuals. Patients received treatment at the National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine. The intensity of superoxide anion radical ($O_2^{\bullet-}$) generation by peripheral blood lymphocytes (PBL) and pro-antioxidant ratio (PAR) in hemolysate were determined by chemiluminescence-induced methods and malondialdehyde (MDA) content in blood plasma by spectrophotometric method. **Results:** the analysis of the study results of the indicators of redox balance in the blood of oncogynecological patients established that non-malignant cells surrounding the tumor, even before the start of antitumor therapy, are functionally altered. A significant increase in the intensity of $O_2^{\bullet-}$ generation in PBL by 1.69 and 1.53 times, a 2.73 and 3.22-fold increase in the MDA content in the blood plasma, and a 1.37 and 1.34-fold increase in PAR in the hemolysate of patients with CC and EC, respectively, was revealed. This indicates an enhancement of prooxidant processes and, therefore, a decrease in the body's antioxidant defense. A wide range of values for the studied parameters was registered, indicating the need

for a personalized approach to planning and conducting radiation therapy for cancer patients. **Conclusions:** the obtained data indicate a violation of the redox balance in non-malignant cells surrounding the tumor in primary oncogynecological patients, which is a prerequisite for the development of early and distant radiation complications after anticancer treatment. The results provide a basis to consider it expedient to determine the studied parameters before the start of the course of antitumor therapy as prognostic biomarkers of radiation to predict the severity of healthy tissue damage and the personalization of treatment measures for oncogynecological patients.

Keywords: redox balance, cervical cancer, endometrial cancer, radiation therapy, radiation complications.

Адреса для листування:

Маковецька Л.І.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: tsigun@ukr.net

Одержано: 11.10.2023