

УДК: 618.1-006.04-085.849.1-06-037

В. С. Іванкова<sup>1</sup>✉, Е. А. Дьоміна<sup>2</sup>, Т. В. Хруленко<sup>1</sup>, Л. М. Барановська<sup>1</sup>, О. А. Главін<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний інститут раку, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна<sup>2</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ПРОМЕНЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ ПІСЛЯ РАДІОТЕРАПІЇ ХВОРИХ ОНКОГІНЕКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

Стрімкий розвиток радіотерапевтичної техніки, впровадження в практику нанотехнологій променевої терапії (ПТ), урахування принципів радіобіології забезпечує підведення запланованої дози до обсягу мішені при мінімальному опроміненні здорових тканин зі збереженням гарантії якості ПТ. Отже, подальший розвиток ПТ полягає не тільки у втіленні нових технологій в променеву практику, але й у інтенсивному розвитку радіаційної медицини та клінічної радіобіології.

**Мета:** пошук оптимальних моделей високоенергетичної (HDR, high dose rate) брахітерапії (БТ) з використанням джерела <sup>192</sup>Ir у порівнянні з ефектами еталонного гамма-випромінювання <sup>60</sup>Co, тим самим, з метою підвищення ефективності хіміопроменевої терапії (ХПТ) хворих онкогінекологічного профілю (ОГП) з мінімальними променевими навантаженнями на критичні органи і тканини в оточенні пухлинного вогнища. Радіобіологічне дослідження має на меті визначення доцільності використання трансмембранного потенціалу та інтенсивності напрацювання активних форм кисню у лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) хворих ОГП в якості предикторів радіочутливості немалігнізованих клітин з оточення пухлини або її ложа з метою мінімізації ускладнень при ПТ. Матеріали та методи. Проведено комплексне консервативне лікування 115 хворим II–III стадій, T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub>. Залежно від методу HDR БТ на тлі хіміосенсибілізуючих засобів були сформовані 3 групи. Для радіобіологічних досліджень використовували зразки крові 24 хворих ОГП до початку проведення ПТ та 18 умовно здорових осіб (група контролю).

**Результати.** Аналіз безпосередніх результатів ефективності використання джерел <sup>60</sup>Co або <sup>192</sup>Ir при HDR БТ показав, що позитивна відповідь пухлини у хворих досліджуваних груп після курсу ХПТ збільшилась на 16,6 % та 20,1 % порівнян із застосуванням <sup>60</sup>Co HDR при БТ. При аналізі місцевих реакцій у хворих основних груп променевої реакції II ступеня були відсутні. За результатами радіобіологічних досліджень встановлено, що рівень трансмембранного потенціалу у ЛПК хворих ОГП в 1,36 раза перевищував цей показник у групі УЗО.

**Висновки.** Таким чином, виникнення пізніх променевих ушкоджень залежить від точності індивідуального комп'ютерного планування та коректного відтворення запланованого курсу ПТ, від своєчасної корекції лікувальних програм, застосування комплексу раціональної медикаментозної профілактики, тяжкості патологічного процесу і супутньої патології, а також від використання виду HDR джерел випромінювання (<sup>192</sup>Ir і <sup>60</sup>Co). Зміни значень трансмембранного потенціалу та інтенсивності напрацювання активних форм кисню в ЛПК хворих ОГП у порівнянні з умовно здоровими особами та високі значення цих показників у ЛПК окремих хворих є підставою для їх визначення перед плануванням ПТ в якості додаткових показників, що характеризують можливість виникнення променевих ускладнень.

**Ключові слова:** HDR брахітерапія, джерела високої потужності дози <sup>192</sup>Ir та <sup>60</sup>Co.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2022. Вип. 27. С. 455–473. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-455-473

V. S. Ivankova<sup>1</sup>✉, E. A. Domina<sup>2</sup>, T. V. Khrulenko<sup>1</sup>, L. M. Baranovska<sup>1</sup>, O. A. Glavin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Institute, 33/43 Lomonosova st., Kyiv, 03022, Ukraine

<sup>2</sup>R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, 45 Vasylykivska st., Kyiv, 03022, Ukraine

## CONTEMPORARY APPROACHES TO PROGNOSTICATION AND MANAGEMENT OF PELVIC RADIATION INJURIES IN GYNECOLOGICAL CANCER PATIENTS

**Background.** Rapid development of radiotherapeutic techniques and implementation of radiation therapy (RT) nanotechnologies in practice, taking into account principles of radiobiology, ensures that the planned dose will be delivered to the target volume with minimal irradiation of healthy tissues while maintaining the guaranteed RT quality. Therefore, further advance of RT involves not only implementation of the new technologies in radiation practice, but also the intensive developments in fields of radiation medicine and clinical radiobiology.

**Objective:** search for optimal models of the high-energy (HDR – high dose rate) brachytherapy (BT) using the <sup>192</sup>Ir source in comparison with effects of the reference gamma radiation from <sup>60</sup>Co, thereby, to increase the effectiveness of chemoradiation therapy (CRT) of gynecological cancer patients (GCPs) with minimal radiation loads on critical organs and tissues in the tumor environment. The radiobiological study was aimed to determine the feasibility of using the transmembrane potential (TMP) and intensity of reactive oxygen species (ROS) production in peripheral blood lymphocytes (PBL) as predictors of radiosensitivity of non-malignant cells from the tumor environment or its bed in order to minimize the RT complications in GCPs.

**Materials and methods.** Patients (n = 115) with cancer stages II–III, T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> were managed with comprehensive conservative treatment. Three groups of patients were selected depending on the applied HDR BT method against a background of the administered chemosensitizing agents. Blood samples of GCPs (n = 24) before the RT initiation and of apparently healthy individuals (AHIs, i.e. the control group, n = 18) were taken for the radiobiological research.

**Results.** Review of the direct results of <sup>60</sup>Co or <sup>192</sup>Ir sources use in HDR BT and of the follow-up data showed the increased tumor positive response in the main study groups after CRT course by respectively 16.6 % and 20.1 % in comparison with <sup>60</sup>Co HDR BT administration. Concerning local reactions it was noted that grade II radiation reactions were almost absent in the main groups. According to the results of radiobiological studies, it was established that TMP level in PBL of GCPs was 1.36 times higher than in AHIs.

**Conclusions.** Thus, the emerging of late radiation injuries depended on the accuracy of individual computer planning and correct reproduction of the planned RT course, timely correction of treatment programs, use of a complex of rational medical prophylaxis, severity of tumor process and concomitant disorders, as well as on the used type of HDR radiation sources (<sup>192</sup>Ir and <sup>60</sup>Co). Changes in TMP values and intensity of ROS production in PBL of GCPs in comparison with AHIs, and the high values of these parameters in PBL of individual patients are a rationale to specify them as additional indicators characterizing the possibility of radiation complications before the RT planning.

**Key words:** HDR brachytherapy, <sup>192</sup>Ir and <sup>60</sup>Co high dose-rate sources.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2022;27:455-473. doi: 10.33145/2304-8336-2022-27-455-473*

### ВСТУП

Променева терапія (ПТ) є одним з основних методів лікування онкологічних новоутворень, причому її використання показано практично при будь-якій стадії захворювання (в оперованих – як компонент комбінованого лікування, у неоперованих – як самостійний метод або компонент комплексної терапії, а також як паліативний засіб у тих випадках, коли інші спеціальні

### INTRODUCTION

Radiation therapy (RT) is one of the essentially required tools in cancer management, and its administration is indicated at almost any stage of the disease, namely as a component of combined treatment upon surgery, as independent method or a component of complex therapy when surgery is not feasible, as well as palliative approach when

✉ Valentyna S. Ivankova, e-mail: [valentina\\_ivankova@ukr.net](mailto:valentina_ivankova@ukr.net)

методи лікування виявляються неприйнятними чи неефективними). Крім того, ПТ при певних локалізаціях і стадіях захворювання може бути альтернативою хірургічному лікуванню. У зв'язку зі зростанням частоти онкологічних захворювань, значною поширеністю пухлинного процесу при його виявленні, агресивністю перебігу, а також з органозберігаючим напрямком комбінованого лікування застосування ПТ на сьогодні значно збільшилось. Зараз у розвинутих індустріальних країнах ПТ щороку одержують близько 70–80 % всіх онкологічних хворих у вигляді основного чи комбінованого лікування [1, 2].

Бурхливий розвиток медичної техніки, створення і втілення в практику принципово нового обладнання для дистанційного і контактного опромінення, поява цілого спектру апаратів для високоточної візуалізації органів і тканин та сучасних комп'ютерних технологій для обробки даних обумовлюють технічну можливість досягнення стійкого вилікування і повноцінної реабілітації онкологічних хворих. Завдяки цьому застосування радіотерапії в онкології виходить на якісно новий рівень, що дозволяє значною мірою розширити показання, зокрема, до органозберігаючих операцій під «захистом» ПТ. Проте, різниця в технічному оснащенні і технологічному забезпеченні, передпроменевих етапах, проблеми уніфікації лікувального процесу і відтворення методик суттєво впливають на результати [3–5]. При такому стрімкому розвитку радіотерапевтичної техніки, впровадженні у практику нанотехнологій ПТ [5] вдається досягти конформності опромінення осередку. Максимальний успіх при опроміненні можливий лише тоді, коли в пухлині переважають процеси ушкодження, а в оточуючих її тканинах – відновлення. Біологічною основою використання ПТ в онкології є так званий терапевтичний інтервал, тобто різниця у ступенях ушкодження і відновлення пухлинної й нормальної тканини при однакових рівнях поглинених доз. Тому основна вимога клінічної радіології полягає у концентрації максимальної дози в патологічному осередку при мінімальному опроміненні нормальних тканин [1, 5, 6].

Застосування нових технологій і комп'ютерної техніки, врахування принципів радіобіології забезпечують підведення запланованої дози до обсягу мішені при мінімальному опроміненні здорових тканин зі збереженням гарантії якості ПТ. Отже подальший розвиток ПТ полягає не тільки у втіленні нових технологій у променеву практику, але й у інтенсивному розвитку радіаційної медицини та

other specific treatment methods are unacceptable or ineffective. Additionally, in certain localization and stage of cancer the RT can be an alternative to the surgical treatment. Use of RT has increased significantly nowadays given the rising incidence of cancer, often seen significant spread of tumor process when detected, cancer aggressiveness, as well as the organ-preserving trend in combined treatment. Currently about 70–80 % of all cancer patients in the developed industrialized countries receive RT yearly as primary or combined treatment [1, 2].

Rapid development of healthcare technology, creation and implementation into practice of fundamentally new equipment for remote and contact irradiation, emerging of a whole range of devices for the high-precision visualization of organs and tissues and modern computer technologies for data processing warrant the technical possibility of achieving the sustainable cure and complete rehabilitation of cancer patients. Thanks to this, the use of RT in cancer reaches a whole new level, which allows to expand significantly the indications, in particular, to organ-preserving operations under the «protection» of RT. However, the difference in technical equipment and technological support of pre-radiation stages of management, issues of unification of the treatment process and reproduction of methods significantly affect the outcome [3–5]. With such an intense development of radiotherapeutic techniques and implementation of RT nanotechnologies in practice [5] it is possible to achieve the conformity of focal exposure. The maximum success of therapeutic irradiation is possible only when damage events prevails in the tumor, while recovery occurs in the surrounding tissues. The so-called therapeutic interval, i.e. difference in the degree of tumor damage and restoration of normal tissue at the same absorbed radiation doses is the biological basis of RT use in oncology practice. Therefore, delivery of maximum doses to the focus of cancer process with minimal irradiation of normal tissues is the key requirement in clinical radiology [1, 5, 6].

Application of the new technologies and computer equipment with taking into account the principles of radiobiology ensure the delivery of planned dose to the target volume with minimal irradiation of healthy tissues while maintaining the guarantee of RT quality. Therefore, further development of RT involves not only implementation of new technologies in radiation practice, but also intensive

клінічної радіобіології. Проте, навіть з використанням найсучасніших можливостей радіотерапевтичної апаратури і дозиметричного планування неможливо уникнути променевих реакцій, особливо, місцевих, з боку прямої кишки і сечового міхура (20,0–80,0 %) [5, 6].

При ПТ хворих онкогінекологічного профілю (ОГП) у зону полів опромінення можуть потрапляти різні анатомічні структури: сечовий міхур, пряма кишка, вагіна, внутрішньотазова клітковина, судинно-нервові пучки і кістки тазу. Ізольовані uszkodження одного органу зустрічаються рідко, у більшості випадків вони мають поєднаний характер [5, 7, 8]. Причини розвитку променевих uszkodжень – помилки при плануванні і проведенні ПТ, коли застосовуються високі разові й сумарні дози, які перевищують толерантність здорових тканин до іонізуючого випромінювання. Труднощі дозиметричного планування обумовлені близьким розташуванням органів у малому тазі. Часто не враховуються особливості розподілу дози у суміжних зі злоякісним новоутворенням органах, крім того, у хворих існує індивідуальна чутливість тканин до ПТ [6, 7–19]. Токсичність ПТ погіршують раніше перенесені захворювання органів черевної порожнини, сечовивідних шляхів, а також хронічні захворювання (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба) [10, 17]. У таких хворих променеві uszkodження виникають частіше, ніж у хворих без патології (70 % проти 18,1 %) [9, 12, 13]. Так, при захворюваннях кишечника зростає частота променевих колітів. Хронічна патологія сечового міхура підвищує ризик формування променевих циститів [20]. Крім того, несприятливими факторами можуть бути попереднє оперативне лікування, а також повторне опромінення.

Що стосується патофізіології променевих uszkodжень, то при цьому утворюються вільні перекисні радикали, які порушують регенерацію uszkodжених клітин. Порушується мікроциркуляція у судинах слизової органу, утворюються тромби в дрібних судинах, що призводить до осередків ішемії, ерозій, язв, а в подальшому можливе формування нориці. Розвивається радіаційно-індукований фіброз. Це призводить до того, що стінки судин, ніби затиснені в «каркас» фіброзу, стають нееластичними, при травматизації не спадаються. Клінічно це проявляється у вигляді кровотеч, аж до профузних, які важко піддаються лікуванню [5–7].

За характером проявів променеві uszkodження поділяють на загальні та місцеві. До показників загальної токсичності належать: ступінь мієлосупресії, вміст печінкових ферментів і показників згортання

progress in the fields of radiation medicine and clinical radiobiology. However, even with the use of the most modern capabilities of radiotherapeutic equipment and dosimetry planning, it is impossible to avoid radiation reactions, especially local ones from rectum and bladder (20.0–80.0 %) [5, 6].

Providing RT to the gynecological cancer patients (GCPs), various anatomical structures may fall into the radiation field zone, e.g. bladder, rectum, vagina, intrapelvic tissue, neurovascular bundles, and pelvic bones. Isolated injuries of a single organ are rare, while in most cases they are combined [5, 7, 8]. Errors in RT planning and providing, when the delivered single and total doses exceed the tolerance of healthy tissues to ionizing radiation are the reasons for development of radiation injuries. Difficulties in dosimetry planning occur due to the close location of organs in pelvis. Peculiarities of dose distribution in organs adjacent to the malignant neoplasm are often not taken into account, and there is also individual tissue sensitivity to RT in GCPs [6, 7–19]. RT toxicity is worsened by the past diseases of abdominal organs, urinary tract, as well as concomitant chronic diseases (diabetes mellitus, arterial hypertension) [10, 17]. In such patients the radiation damage occurs more often than in patients with no other diseases (70 % vs. 18.1 %) [9, 12, 13]. This way, the incidence of radiation colitis increases with intestinal diseases. Chronic bladder disorders increase the risk of radiation cystitis [20]. In addition, any previous surgical treatment, as well as repeated irradiation can be the unfavorable factors here.

As for pathophysiology of radiation damage, in this case free peroxide radicals are formed disrupting the regeneration of the damaged cells. Vascular microcirculation in mucous membrane becomes disturbed with small vessel thrombosis, which leads to occurrence of ischemic foci, erosions, ulcers, and possible formation of fistula in future. The radiation-induced fibrosis develops. All that leads to the pattern when walls of blood vessels, as if squeezed into the «carcass» of fibrosis, become inelastic and do not collapse when traumatized. Clinically it manifests as a bleeding up to the profuse one, which is difficult to treat [5–7].

According to the nature of manifestations the radiation damages can be general and local. Markers of general toxicity include the degree of myelosuppression, content of liver enzymes and



крові, динаміка рівня білірубину, креатиніну та сечовини у сироватці крові, а також виразність таких симптомів, як нездужання, нудота, блювання. Локальна токсичність характеризується частотою і проявами дерматитів, циститів, ректитів, епітеліїтів [5, 9, 10, 13].

За терміном виникнення місцеві токсичні прояви поділяють на ранні і пізні променеві реакції та ушкодження. Ранні променеві мукозити розвиваються у процесі ПТ та/або в найближчі 90–100 діб після її закінчення, тому що, як свідчать результати радіобіологічних досліджень, це є максимальний термін відновлення сублетально ушкоджених клітин. Вони носять функціональний характер і часто бувають оборотними. Більшість із них проходять протягом найближчих 4 міс. Частота ранніх променевих ушкоджень складає 69–84 % [5, 6, 13]. Поділ місцевих променевих ушкоджень на ранні і пізні має клінічне значення, зважаючи на різний патогенез їх виникнення та підходи до лікування. Ранні променеві реакції є наслідком впливу іонізуючого випромінювання на генетичний апарат неушкоджених пухлинним процесом клітин, уповільнення репаративних процесів і функціональних розладів, насамперед, порушення кровообігу. Подібні реакції мають, зазвичай, тимчасовий і оборотний характер. Більш вразливими є радіочутливі активно регенеруючі тканини [5, 7, 16–18].

Пізні променеві ушкодження формуються не раніше 3 міс. після закінчення лікування і часто набувають хронічного перебігу. Виникнення такої патології дещо прогнозоване і пов'язане з використанням високих сумарних доз опромінення, необхідних для ерадикації пухлини [5, 9]. Важливо, щоб частота розвитку таких патологічних змін не перевищувала допустимого рівня (5 %), визначеного рекомендаціями ВООЗ. При цьому не повинно бути тяжких ушкоджень, які можуть призвести до інвалідності чи смерті пацієнта. Пізні променеві ушкодження кишки зустрічаються у 1–15 %, ушкодження уретри, сечового міхура – у 15–27 % випадків. Тоді необхідне комплексне лікування для покращення якості життя пацієнта [5–7, 9, 19].

У механізмі розвитку пізніх променевих ушкоджень лежать порушення кровоносних і лімфатичних судин. Внаслідок глибоких гістохімічних і гістологічних змін пізні місцеві променеві ускладнення мають тенденцію до прогресування. З часом зростає ймовірність розвитку променевих ушкоджень, для яких характерним є тривалий торпідний клінічний перебіг [5–7, 21–23].

blood coagulation parameters, time pattern of serum bilirubin, creatinine, and urea levels, as well as severity of such symptoms as malaise, nausea, and vomiting. Local toxicity is characterized by the incidence and manifestations of dermatitis, cystitis, proctitis, and epitheliitis [5, 9, 10, 13].

According to the time of occurrence, local toxic manifestations are selected into early and late radiation reactions and injuries. Early radiation mucositis develops during the RT and/or in the next 90–100 days upon its completion, because it is the maximum period of recovery of sublethally damaged cells as evidenced by the results of radiobiological studies. Local toxic manifestations are functional in nature being often reversed. Most of them take place within next 4 months. Incidence of early radiation injuries is 69–84 % [5, 6, 13]. Separation of local radiation injuries into early and late ones is of clinical importance, given the different pathogenesis of their occurrence and approaches in management. Early radiation reactions are a consequence of the impact of ionizing radiation on genetic apparatus of cells not damaged by the tumor process, slowing down of reparative processes, and functional disorders, primarily blood circulation abnormalities. Such reactions are usually temporary and reversible. Actively regenerating radiosensitive tissues are more vulnerable here [5, 7, 16–18].

Late radiation damages manifest no earlier than 3 months after the completed treatment and often are of a chronic course. Occurrence of such disorders is somewhat predicted and is associated with the use of high total radiation doses required for tumor eradication [5, 9]. It is important to provide the incidence of such reactions not exceeding the permissible level of 5 % according to the WHO recommendations. At the same time, there should be no serious injuries that could lead to disability or death of the patient. Late radiation damage to the intestine occurs in 1–15 %, damage to the urethra and bladder – in 15–27 % of patients. In such cases a complex treatment is required to improve the patient's quality of life [5–7, 9, 19].

There are disorders of blood and lymphatic vessels in pathogenesis of the late radiation damage. Late local radiation complications tend to progress as a result of deep histochemical and histological changes. Over time, the probability of radiation damage, which is characterized by a long torpid clinical course, increases [5–7, 21–23].

Важливим фактором, що призводить до пошкодження клітин і тканин за дії іонізуючого випромінювання є надлишкове утворення активних форм кисню (АФК), яке спостерігається як внаслідок його прямої дії, так і в результаті наступної модифікації про- та антиокисних процесів. Доведено, що дозозалежне пошкодження лімфоцитів периферичної крові (ЛПК) людини (поява дицентричних хромосом та мікроядер) після опромінення зразків крові корелює з розвитком окисного стресу [24]. Найважливішими мішенями, що зазнають радіаційних пошкоджень в цитоплазмі, є мітохондрії. З метою зниження променевих навантажень на нормальні тканини необхідно забезпечити уникнення мітохондріальних дисфункцій, які поряд з підвищеною генерацією АФК порушують енергетичні, синтетичні та сигнальні процеси в мітохондріях, посилюють розвиток окисного стресу [25–27]. За дії радіації спостерігається тимчасове зростання частки мітохондрій з високим трансмембранним потенціалом (ТМП), а падіння його корелює зі зростанням апоптотичної загибелі клітин [28, 29]. Слід відмітити, що значення ТМП можуть корелювати зі змінами властивостей клітин. Показано, що  $CD8^+$  Т-лімфоцити з низьким ТМП характеризуються поліпшеним метаболізмом, більшою тривалістю життя та підвищеною протипухлинною активністю [30], а за результатами модельного дослідження виявлено, що зниження ТМП є показником радіорезистентності ракових клітин [31].

Отже, значний інтерес представляє можливість використання показників ТМП та інтенсивності напруження АФК для оцінки радіочутливості немалігнізованих клітин з оточення пухлини з метою прогнозу розвитку ускладнень при ПТ онкологічних хворих. Враховуючи високу радіочутливість крові, саме такий об'єкт дослідження надає змогу моделювати чутливість здорових клітин, що попадають в зону терапевтичного опромінення.

Радіобіологічне дослідження має на меті визначення доцільності використання ТМП та інтенсивності напруження АФК у ЛПК онкогінекологічних хворих в якості предикторів радіочутливості немалігнізованих клітин з оточення пухлини або її ложа з метою мінімізації ускладнень при ПТ. А оскільки пошук засобів прогнозування і лікування променевих ускладнень при хіміопроменевій терапії (ХПТ) хворих ОГП є надзвичайно актуальною і, на жаль, до сьогодні не вирішеною проблемою, наше дослідження присвячене удосконаленню терапії пацієнтів з цією патологією за рахунок мультифакторного підхо-

The excessive formation of reactive oxygen species (ROS) is an important factor leading to the damage of cells and tissues under the action of ionizing radiation. It is observed both as a result of direct radiation impact and subsequent modification of pro- and antioxidant processes. It has been proven that dose-dependent damage to human peripheral blood lymphocytes (PBL) through the appearance of dicentric chromosomes and micronuclei after irradiation of blood samples correlates with the development of oxidative stress [24]. Mitochondria are the most important targets of radiation damage in cytoplasm. In order to reduce the radiation load on normal tissues it is necessary to ensure the avoidance of mitochondrial dysfunction, which, along with the increased generation of ROS, disrupt mitochondrial energy, synthetic, and signaling processes and exacerbate the development of oxidative stress [25–27]. Under the influence of radiation a temporary increase in the proportion of mitochondria with high transmembrane potential (TMP) is observed, while the TMP drop correlates with increased apoptotic cell death [28, 29]. It should be noted that TMP values may correlate with changes in cell properties. It has been shown that  $CD8^+$  T-lymphocytes with low TMP are characterized by the improved metabolism, longer life span and increased antitumor activity [30]. A decrease in TMP is indicative of radioresistance of cancer cells according to the results of a model study [31].

Therefore, it is of great interest to use the TMP values and intensity level of ROS production to assess the radiosensitivity of non-malignant cells from tumor environment in order to predict the development of RT complications in cancer patients. Given the high radiosensitivity of blood, use of this type of research object makes it possible to model the sensitivity of healthy cells that fall into the therapeutic radiation (TR) zone.

The radiobiological study was aimed at determining the expediency to use the values of TMP and intensity of ROS production in PBL of GCPs as predictors of radiosensitivity of non-malignant cells in tumor environment or its bed in order to minimize the RT complications. And since the search for tools of predicting and treating the radiation complications during chemoradiation therapy (CRT) of GCPs is extremely urgent and, unfortunately, still unsolved problem, our research was devoted to improving the therapy of such patients through multifactorial approach to the treatment

ду до лікувального процесу та визначенню предикторів виникнення променевих ускладнень [32–34].

## МЕТА

Пошук оптимальних моделей високоенергетичної (HDR – high dose rate, вище 12 Гр/год) брахітерапії (БТ) з використанням джерела  $^{192}\text{Ir}$  у порівнянні з ефектами еталонного гамма-випромінювання  $^{60}\text{Co}$ , тим самим, з метою підвищення ефективності хіміопрменевої терапії (ХПТ) хворих онкогінекологічного профілю (ОГП) з мінімальними променевими навантаженнями на критичні органи і тканини в оточенні пухлинного вогнища. Радіобіологічне дослідження має на меті визначення доцільності використання трансмембранного потенціалу (ТМП) та інтенсивності напрацювання активних окисню (АФК) у лімфоцитах периферичної крові (ЛПК) хворих ОГП в якості предикторів радіочутливості немалігнізованих клітин з оточення пухлини або її ложа з метою мінімізації ускладнень при ПТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Підвищення ефективності лікування, розширення меж курабельності, покращення показників виживаності і якості життя онкологічних хворих більшість дослідників пов'язують з розширенням показань до багатокомпонентного лікування, з включенням до програми хіміотерапії та хірургічних втручань радикального і надрадикального обсягу. Проте недостатній облік токсичності цитостатиків, що застосовуються, формальні принципи планування та реалізація ПТ в режимах, розроблених для принципово інших клінічних ситуацій, можуть сприяти зниженню ефективності проведеного багатокомпонентного лікування. З метою пошуку нових підходів до планування променевого лікування для зниження його токсичності, підвищення ефективності радіотерапії хворих ОГП, вибіркового захисту оточуючих пухлинне вогнище здорових органів і тканин, зниження їхньої радіочутливості, в Національному інституті раку розробляються методики (HDR – high dose rate, вище 12 Гр/год) брахітерапії (БТ) з використанням джерел іонізуючого випромінювання іридію-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ) порівняно з джерелом кобальт-60 ( $^{60}\text{Co}$ ). Поєднана променева терапія (ППТ) була проведена 115 хворим з вторинними пухлинами у малому тазі та вагіні, в анамнезі яких було лікування з приводу раку шийки матки (РШМ) – 63 хворих, або захворювання на рак тіла матки (РТМ) – 52 пацієнтки.

Переважає кількість хворих мали місцевопоширений пухлинний процес у малому тазі (II–III стадії,

process with determining predictors of occurrence of radiation complications [32–34].

## OBJECTIVE

Search for optimal models of the high-energy (HDR – high dose rate over 12 Gy/h) brachytherapy (BT) using the  $^{192}\text{Ir}$  source in comparison with effects of the reference gamma radiation from  $^{60}\text{Co}$ , thereby, to increase the effectiveness of chemoradiation therapy (CRT) of gynecological cancer patients (GCPs) with minimal radiation loads on critical organs and tissues in the tumor environment. The radiobiological study was aimed to determine the feasibility of using the transmembrane potential (TMP) and intensity of reactive oxygen species (ROS) production in peripheral blood lymphocytes (PBL) as predictors of radiosensitivity of non-malignant cells from the tumor environment or its bed in order to minimize the RT complications in GCPs.

## MATERIALS AND METHODS

The majority of researchers associate increase in effectiveness of treatment, widening extent of curability, and improvement of survival rates and quality of life of cancer patients with the broadening of indications for multicomponent treatment with inclusion of surgical interventions of radical and ultraradical extent and chemotherapy into the protocol. However the incomplete consideration of toxicity of the administered cytostatic agents, formal principles of RT planning and implementation of regimens developed for the almost different clinical situations can contribute to reduced effectiveness of the conducted multicomponent treatment. Procedures of the high dose rate (above 12 Gy/hour) brachytherapy (HDR BT) using the ionizing radiation sources of iridium-192 ( $^{192}\text{Ir}$ ) compared to the cobalt-60 ( $^{60}\text{Co}$ ) sources were developed at the National Cancer Institute in order to find the new approaches in radiation treatment planning to reduce its toxicity and increase radiotherapy effectiveness in GCPs, selectively protect healthy organs and tissues surrounding the tumor focus, and decrease their radiosensitivity. The combined radiation therapy (comboRT) was administered to the patients with secondary tumors in pelvis and vagina (n = 115) with a history of either cervical cancer (CC, n = 63) or uterine corpus cancer (UCC, n = 52) treatment among them.

The majority of patients had locally advanced pelvic cancer (stages II–III, T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sup>0</sup>). Clinical



T<sub>2-3</sub>N<sub>0-1</sub>M). Клінічний діагноз у всіх хворих підтверджений результатами гістологічного дослідження. У більшості випадків у пацієнтів, вторинний рак у яких виник після РШМ, був виявлений плоскоклітинний, а у хворих після РТМ – аденокарцинома.

Залежно від джерела і режиму опромінення при контактній ПТ всі хворі були розподілені на дві основні групи та групу порівняння. Такий розподіл хворих здійснювали шляхом випадкових чисел. Перша (I) основна група – 38 хворих ОГП, яким проводили конформну ПТ за стандартною методикою [на ділянку малого тазу разовою осередковою дозою (РОД) 2,0 Гр до сумарної осередкової дози (СОД) 30–40 Гр, з урахуванням дози опромінення попереднього променевого лікування] і HDR БТ джерелами <sup>192</sup>Ir за режимом опромінення: РОД 3 Гр × 2 рази на тиждень, до СОД 24 Гр за 8 фракцій на тлі використання хіміорадіомодифікуючих засобів – фторафур перорально 400 мг × 2 рази на добу протягом всього курсу ППТ та цисплатин 50 мг 1 раз на тиждень внутрішньовенно крапельно № 4–6, до СД 200–300 мг.

II основна група – 34 онкогінекологічних хворих, яким проводили конформну ПТ за стандартною методикою, з урахуванням попереднього променевого лікування і HDR БТ джерелами <sup>192</sup>Ir за режимом опромінення: РОД 6 Гр × 1 раз на тиждень, до СОД 24 Гр за 4 фракції на тлі використання хіміорадіомодифікуючих засобів – фторафур перорально 400 мг × 2 рази на добу протягом всього курсу ППТ і цисплатин 50 мг 1 раз на тиждень внутрішньовенно крапельно № 4–6 до СД 200–300 мг.

III група порівняння – 43 пацієнтки, яким проводили конформну ПТ за стандартною методикою (з урахуванням попереднього променевого лікування) і HDR БТ джерелами <sup>60</sup>Co за режимом опромінення: 6 Гр × 1 раз на тиждень, до СОД 30–36 Гр за 5–6 фракцій на тлі використання таких самих хіміорадіомодифікуючих засобів.

Курс поєднаного променевого лікування усім хворим ОГП проводили за два етапи, методом конформного опромінення первинного пухлинного осередку і зон його регіонарного поширення та контактної ПТ, мішенню якої було безпосередньо пухлинне вогнище. Променеве лікування здійснювали після попереднього проведення топометричної підготовки хворих до опромінення.

При плануванні курсу ППТ враховували показання і протипоказання до HDR БТ, а також підведену дозу опромінення при попередній радіотерапії.

diagnosis of all patients was confirmed by the results of histopathological studies. In most cases the squamous cell carcinoma was detected in the cases of secondary cancer after CC and adenocarcinoma was found in the cases with UCC in a history.

Depending on the source and mode of irradiation during the contact RT, all patients were selected in the two main groups and a comparison group. Patients were distributed per groups through the random numbers approach. Main group I included the GCPs (n = 38) receiving a conformal RT according to the standard methodology i.e. on the area of lower pelvis with a single focal dose (SFD) of 2.0 Gy to a total focal dose (TFD) of 30–40 Gy, taking into account the radiation dose of previous radiation treatment, and a HDR BT from <sup>192</sup>Ir sources according to the irradiation regime of a SFD 3 Gy twice a week up to a TFD 24 Gy in 8 fractions together with administration of chemoradiomodifying agents, namely Ftorafur® orally 400 mg BID during the entire course of comboRT and cisplatin 50 mg once a week via intravenous fluid drip (4–6 infusions up to the 200–300 mg total dose).

Main group II included the GCPs (n = 34) receiving a conformal RT according to the standard methodology, taking into account previous radiation treatment, and a HDR BT from <sup>192</sup>Ir sources according to irradiation regimen with a SFD 6 Gy once a week up to a TFD 24 Gy in 4 fractions together with administration of chemoradiomodifying agents, such as Ftorafur® orally 400 mg BID during the entire course of comboRT and cisplatin 50 mg once a week via intravenous fluid drip (4–6 infusions up to the 200–300 mg total dose).

Comparison group (group III) included patients (n = 43) receiving a conformal RT according to the standard methodology (taking into account previous radiation treatment) and a HDR BT from <sup>60</sup>Co sources via the irradiation regimen of 6 Gy once a week up to SFD 30–36 Gy in 5–6 fractions together with administration of the same chemoradiomodifying agents.

The course of combined radiation treatment for GCPs was provided in two stages by the method of a conformal irradiation of the primary tumor center and zones of its regional distribution, and the method of a contact RT with tumor focus as its direct target. Radiation treatment was administered after the preliminary topometric preparation of patients.

When planning comboRT course the indications and contraindications for HDR BT were reviewed, as well as the radiation dose delivered during previous radiotherapy.



Для радіобіологічних досліджень використовували зразки крові 24 онкогінекологічних хворих (середній вік 61,4 року) та 18 умовно здорових осіб ((УЗО), група контролю, середній вік 46,6 року). У більшості обстежених хворих визначено G2 (75,0 %) і G3 (20,8 %) ступені диференціювання пухлини. У 97,7 % випадків кров отримували до проведення ПТ. Для частини зразків крові проводили рентгенівське тест-опромінення в дозах 0,5; 1,0; 2,0 та 3,0 Гр.

Лімфоцити крові виділяли з використанням ГІСТОПАК-1077 HYBRI-MAX (BioReagent) згідно з рекомендаціями виробника [35] та підраховували кількість клітин за стандартною методикою [36]. Фінальна концентрація клітин у PBS (фосфатно-сольовий буфер рН 7,4) складала 1,0 млн/мл.

Визначення ТМП у лімфоцитах проводили з використанням барвника JC-1 згідно з інструкцією [37,38] з деякими модифікаціями [39]. Флуоресценцію ( $\lambda_{ex} = 485$  нм,  $\lambda_{em} = 528$  нм та 590 нм) вимірювали на рідері Sinergy NT (США) та підраховували ТМП за співвідношенням флуоресценції на довжинах хвиль 590 нм та 528 нм.

Визначення генерування АФК у ЛПК проводили з використанням флуоресцентного зонду дихлорофлуоресцеїн-діацетату (DCFH DA) за методикою [40] з деякими модифікаціями [39]. Флуоресценцію ( $\lambda_{ex} = 485$  нм,  $\lambda_{em} = 528$  нм) вимірювали на рідері Sinergy NT. Результати перераховували у мілімолях H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на 1000 клітин за год (мМ/тис. кл./год) згідно з калібрувальною кривою.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програм «MS Excel» та «OriginPro 2019». Для оцінки наявності достовірної різниці між окремими групами використовували t-критерій Student і критерій Mann-Whitney. Відмінності вважали достовірними за  $p \leq 0,05$  [41].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після курсу ППТ проведено аналіз безпосередніх результатів досліджуваних хворих ОГП за ступенем регресії первинного пухлинного вогнища та наявності/відсутності токсичних проявів лікування. Регресію пухлини визначали, згідно з рекомендаціями ВООЗ, за динамікою клінічних показників пухлинного процесу у зіставленні з даними, отриманими за допомогою сучасних засобів візуалізації (комплексне сонографічне обстеження, комп'ютерна томографія, магнітно-ядерно-резонансна томографія).

Згідно з отриманими результатами, відгук на проведену антинеопластичну терапію безпосередньо після завершення курсу лікування (сумар-

Blood samples from the GCPs ( $n = 24$ , average age 61.4 years) and apparently healthy individuals in the control group (AHIs,  $n = 18$ , average age 46.6 years) were taken for radiobiological assay. In most of patients the grades of tumor differentiation G2 (75.0 %) and G3 (20.8 %) were identified. In 97.7 % of cases the blood samples were taken before RT. The X-ray test irradiation (TI) in doses of 0.5, 1.0, 2.0, and 3.0 Gy was performed for some blood samples.

Blood lymphocytes were isolated using the HISTOPAK-1077 HYBRI-MAX (BioReagent) according to the manufacturer's recommendations [35]. Cell count was achieved according to the standard method [36]. Final concentration of cells in PBS (phosphate-buffered saline, pH 7.4) was 106 in 1 ml.

The TMP in lymphocytes was assayed using JC-1 dye according to the instructions [37, 38] with some modification [39]. Fluorescence ( $\lambda_{ex} = 485$  nm,  $\lambda_{em} = 528$  nm and 590 nm) was measured on the Sinergy NT reader (USA). The TMP was calculated by the fluorescence at wavelengths of 590 nm and 528 nm.

Generation of ROS in PBL was measured using the dichlorofluorescein diacetate (DCFH DA) fluorescent probe according to the method [40] with some modification [39]. Fluorescence ( $\lambda_{ex} = 485$  nm,  $\lambda_{em} = 528$  nm) was measured on the Sinergy NT reader. Results were calculated in mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> per 1000 cells per hour (mM/thousand cells/h) following the calibration curve.

Statistical analysis of results was carried out using the «MS Excel» and «OriginPro 2019» software. The Student t test and the Mann-Whitney U test were applied to assess the significant difference between individual groups. Difference was considered significant at the  $p \leq 0.05$  values [41].

## RESULTS AND DISCUSSION

After the accomplished comboRT course the immediate results in GCPs were analyzed in respect of regression of primary tumor focus and presence or absence of toxic effects of the treatment. Tumor regression was determined in accordance with WHO recommendations judging from the time pattern of clinical parameters of tumor process aligned with the advanced imaging data (complex sonographic examination, computer tomography, magnetic resonance imaging).

According to obtained results the response to anti-neoplastic therapy immediately after the completed course of treatment (integral positive effect) was

ний позитивний ефект) був більш виражений у хворих досліджуваних груп. Так, позитивна відповідь пухлини (повна + часткова регресія) у онкогінекологічних хворих після повного курсу збільшилась на 13,9 % в I досліджуваній групі та на 16,3 % в II групі з використанням джерел  $^{192}\text{Ir}$  у порівнянні із застосуванням джерел  $^{60}\text{Co}$  при БТ. Після тримісячного спостереження в динаміці – позитивна відповідь пухлини зареєстрована у 66,3 % пацієнток, що входили до I групи та у 69,8 % з II групи і в групі порівняння – 49,7 %, що на 16,6 % і 20,1 % було більше, ніж в контрольній групі. При динамічному спостереженні упродовж 6 місяців ознак прогресування пухлинного процесу у жодної хворої не виявлено.

При радіотерапії органів малого таза в зону опромінення попадають «критичні» органи і тканини (сечовий міхур, пряма кишка, вагіна, внутрішньотазова клітковина), які мають обмежену толерантність, у зв'язку з чим можуть виникати променеві реакції й ушкодження. Тому нами була оцінена можлива токсичність розроблених методик.

Для аналізу та оцінки променевих ушкоджень найбільш клінічно прийнятною і поширеною класифікацією є класифікація радіотерапевтичної онкологічної групи разом з Європейською організацією з дослідження та лікування раку (RTOG/EORTC, 1995), доповнена критеріями Кооперативної групи дослідників. На відміну від інших, ця класифікація передбачає реєстрацію всіх ранніх і пізніх проявів токсичності лікування [5–8, 32–34].

Як зазначалось, згідно з рекомендаціями Міжнародної комісії з радіаційного захисту частота променевих ускладнень не має перевищувати 5 %. Недопустимими є токсичні прояви лікування IV–V ступеня [5, 42–45].

Характеристика проявів місцевої токсичності консервативної терапії у онкогінекологічних хворих представлена в табл. 1. Профілактика променевих ушкоджень полягала в раціональному просторово-дозиметричному плануванні, виборі обґрунтованих дозовочасових співвідношень, особливо при застосуванні високих разових і сумарних доз, які перевищують толерантність здорових тканин до іонізуючого випромінювання з метою уникнення помилок при плануванні і проведенні ПТ.

Зважаючи на велику ймовірність збільшення місцевої та загальної токсичності лікування онкогінекологічних хворих за розробленими технологіями, нами були визначені комплекси медикаментозної профілактики та лікування побічних ефектів цитостатичної терапії. Профілактика променевих ушкоджень полягала також у місцевій і системній терапев-

more pronounced in patients of the main study groups. Thus, positive response of tumor (full + partial regression) in cancer patients after the full course increased by 13.9 % in group I and by 16.3 % in group II where the  $^{192}\text{Ir}$  sources were used in comparison with the use of  $^{60}\text{Co}$  sources in BT. After a three-month follow-up a positive tumor response was registered in 66.3 % of patients in group I and in 69.8 % in group II, which was for 16.6 % and 20.1% more than in control group (49.7 %). No signs of progression of the tumor process were found in any patient during the follow-up for 6 months.

In radiotherapy of pelvic organs the «critical» organs and tissues with limited tolerance (bladder, rectum, vagina, intrapelvic cellular tissue) fall into irradiation zone, which may cause the radiation reactions and damage. Therefore, we assessed possible toxicity of the developed methods.

Classification of the Radiotherapy Oncology Group together with the European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC, 1995), supplemented by criteria of the Cooperative Group of Researchers is the most commonly used and clinically acceptable for the analysis and assessment of radiation injuries. Unlike others, this classification involves registration of all early and late manifestations of the treatment toxicity [5–8, 32–34].

As has been mentioned the incidence of radiation complications should not exceed 5 % according to the recommendations of the International Commission on Radiation Protection. Toxic manifestations of treatment grade IV–V are unacceptable [5, 42–45].

Characterization of manifestations of local toxicity of conservative therapy in GCPs is presented in Table 1. Prevention of radiation damage consisted in rational spatial and dosimetric planning, choice of justified dose-time ratios, especially when applying high single and total doses that exceed the tolerance of healthy tissues to ionizing radiation in order to avoid errors in planning and conducting the RT.

Given high probability of the increased local and general toxicity of GCPs treatment using the developed technologies, we have identified the complexes of drug prevention and treatment of side effects of cytostatic therapy. Prevention of radiation damage also included local and systemic therapeutic prophylaxis. For prevention and treat-

**Таблиця 1**

**Характеристика ранніх місцевих променеви реакцій під час консервативного лікування хворих залежно від застосованого методу брахітерапії**

**Table 1**

**Characterization of early local radiation reactions on conservative treatment of patients depending on the administered brachitherapy method**

Реакції та ускладнення Reactions and complications	Групи хворих залежно від методик БТ / Groups of patients depending on BT methodology		
	I основна група ( <sup>192</sup> Ir HDR БТ) РОД = 3 Гр × 2 рази /тижд. Main group I ( <sup>192</sup> Ir HDR BT) SFD = 3 Gy twice a week	II основна група ( <sup>192</sup> Ir HDR БТ) РОД = 6 Гр × 1 раз /тижд. Main group II ( <sup>192</sup> Ir HDR BT) SFD = 6 Gy once a week	III група порівняння ( <sup>60</sup> Co HDR БТ) РОД = 6 Гр × 1 раз /тижд. Comparison group (III) ( <sup>60</sup> Co HDR BT) SFD = 6 Gy once a week
	N = 38	N = 34	N = 43
	Кількість хворих, n та (%) Number of patients, n (%)	Кількість хворих, n та (%) Number of patients, n (%)	Кількість хворих, n та (%) Number of patients, n (%)
<b>Епідерміти / епітеліти наприкінці курсу ППТ ♦ Epidermitis / epitheliitis at the end of combORT</b>			
I ступеня / Grade I	14 (36,8 ± 6,7) / 14 (36,8 ± 6,7)	13 (38,2 ± 7,5) / 14 (41,2 ± 8,6)	23 (53,5 ± 7,6) / 24 (55,8 ± 6,7)
II ступеня / Grade II	3 (7,9 ± 8,4) / 3 (7,9 ± 8,4)	3 (8,8 ± 6,2) / 3 (8,8 ± 6,2)	6 (13,9 ± 5,8) / 9 (20,9 ± 8,1)
III ступеня / Grade III	–	–	–
IV ступеня / Grade IV	–	–	–
Епідерміти / Epidermitis: $p_{1-k} = 0,052$ ; $p_{2-k} = 0,010$ Епітеліти / Epitheliitis: $p_{1-k} = 0,052$ ; $p_{2-k} = 0,0003$			
<b>Ректити / ентероколіти ♦ Proctitis / enterocolitis</b>			
I ступеня / Grade I	7 (18,4 ± 5,7) / 3 (7,9 ± 8,4)	7 (20,6 ± 7,3) / 3 (8,8 ± 6,2)	12 (27,9 ± 7,9) / 6 (13,9 ± 5,8)
II ступеня / Grade II	3 (7,9 ± 8,4) / 3 (7,9 ± 8,4)	3 (8,8 ± 6,2) / 3 (8,8 ± 6,2)	9 (20,9 ± 8,1) / 6 (13,9 ± 5,8)
III ступеня / Grade III	–	–	–
IV ступеня / Grade IV	–	–	–
Ректити / Proctitis: $p_{1-k} = 0,028$ ; $p_{2-k} = 0,021$ Ентероколіти / Enterocolitis: $p_{1-k} = 0,014$ ; $p_{2-k} = 0,0003$			
<b>Цистити ♦ Cystitis</b>			
I ступеня	7 (18,4 ± 5,7)	7 (20,6 ± 7,3)	16 (37,2 ± 5,7)
II ступеня	3 (7,9 ± 8,4)	3 (8,8 ± 6,2)	9 (20,9 ± 8,1)
III ступеня	–	–	–
IV ступеня	–	–	–
$p_{1-k} = 0,0001$ ; $p_{2-k} = 0,01$			

тичній профілактиці. З метою профілактики та лікування ми застосовували терапію супроводу, яка включала: антиеметики, дезінтоксикаційну, гемостимулюючу і симптоматичну терапію в процесі хіміопроменевого та променевого лікування. У наших спостереженнях не відзначено токсичних проявів лікування, що перевищили II ступінь токсичності.

Суттєвих змін гемограми периферичної крові, показників біохімічного аналізу крові, аналізу сечі, а також і при рентгенологічних, сонографічних та ендоскопічних дослідженнях, що відображають функціональний стан печінки, нирок, кісткового мозку, не було відзначено. Значної нейтропенії та тромбоцитопенії не відзначено. Але незначна нудота і поодинокі епізоди блювання, ентероколіти, лейкопенія I–II ступеня, інтоксикаційний синдром, випадки сукровичних, кров'яних виділень, пов'язаних з відторгненням великих ділянок карциноматозно зміненої тканини, протягом усього курсу ХПТ, спостерігалися у значної біль-

ment we used an accompanying therapy, which included antiemetics, detoxification, hemostimulating and symptomatic therapy in the course of chemoradiation and radiation treatment. There were no toxic manifestations of treatment that exceeded grade II of toxicity in our observations.

There were no significant changes in hemogram of peripheral blood, blood biochemistry tests, urinalysis, as well as in X-ray, sonographic and endoscopic data reflecting the liver, kidney, and bone marrow functions. No significant neutropenia and thrombocytopenia were noted. However, minor nausea and isolated episodes of vomiting, enterocolitis, grade I–II leukopenia, intoxication syndrome, cases of sanioserous and/or blood-tinged secretions associated with rejection of large areas of carcinomatosly changed tissue during the entire course of CRT were observed in the vast majority (up to 44.1 %)

шості (до 44,1 %) хворих усіх досліджуваних груп. Після завершення лікування протягом 3–4 тижнів стан хворих нормалізувався. Проявів пізньої загальної токсичності при обстеженні до 6 місяців після лікування не спостерігали у жодної хворої.

Що стосується місцевих променеви реакцій, то частіше при опроміненні малого тазу виникають променеві цистити. Таким хворим рекомендована протизапальна, гемостатична, вазоактивна, знеболювальна, протинабрякова, імуномодуюча, антиоксидантна і фіброзолітична терапія (інстиляції в сечовий міхур з антибіотиками, дексаметазоном, лідокаїном, трентал або актовегін, системна антибактеріальна терапія) [46–48].

В останні роки при променеви циститах інтенсивно вивчається нова група розчинів для інстиляції, здатних зміцнювати тканинний каркас стінки сечового міхура, тим самим створюючи умови для самостійного відновлення фізіологічних бар'єрних властивостей уротелію. Одними з найбільш часто вживаних представників цього класу лікарських засобів є препарати гіалуронової кислоти, яка входить до складу уротелію, бере участь у процесі проліферації клітин і є основою сполучної тканини, забезпечуючи цілісність та основні фізико-хімічні властивості власної пластинки слизової оболонки і підслизової основи, тим самим запобігає пошкодженню і забезпечує відновлення всіх компонентів слизової оболонки сечового міхура [46–49]. Крім інстиляції сечового міхура препаратами гіалуронату натрію пацієнткам проводили лікувальні жирові мікроклізми з вітамінними сумішами,

При аналізі місцевих реакцій на цитотоксичну терапію досліджуваних хворих з боку критичних органів, було відмічено, що у хворих основних груп, яким БТ проводилась з використанням джерел  $^{192}\text{Ir}$  в порівнянні із застосуванням  $^{60}\text{Co}$ , променеві реакції II ступеня практично були відсутні, особливо в групі пацієнок, БТ яким проводилась за режимом РОД 3 Гр  $\times$  2 рази на тиждень. Місцеві мукозити верхньої третини піхви I ступеня у вигляді гіперемії слизової спостерігались у переважної більшості хворих усіх груп. Плівчасті епітеліти піхви (II ступінь токсичності) дещо частіше відмічали у хворих з обтяженим анамнезом при БТ джерелами  $^{60}\text{Co}$ . Під час лікування пацієнткам проводили санацію піхви за допомогою антибактеріальних препаратів, що давало змогу продовжити курс променевого лікування до його завершення.

of patients in all study groups. The condition of patients normalized within 3–4 weeks upon treatment completion. No manifestations of late general toxicity were observed in any patient at the check-ups within up to 6 months after treatment.

As for local radiation reactions the radiation cystitis occurs more often upon pelvic irradiation. Such patients were recommended the anti-inflammatory, hemostatic, vasoactive, analgesic, anti-edematous, immunomodulatory, antioxidant, and fibrolytic therapy, i.e. instillations with antibiotics, dexamethasone, lidocaine, trental or actovegin into the urinary bladder and systemic antibacterial therapy [46–48].

In recent years, a new group of drugs administering via instillation and capable of strengthening the tissue carcass of the bladder wall have been intensively tested in radiation cystitis acting through the independent restoration of physiological barrier properties of urothelium. Preparations of hyaluronic acid are among the most frequently used representatives of this class. Hyaluronic acid being in the content of urothelial tissue is involved in cellular proliferation and is an essential component of connective tissue, ensuring integrity and basic physicochemical properties of the mucous membrane and submucosal coat. Accordingly the administration of hyaluronic acid preparations prevents damage and ensures restoration of all components of the mucous membrane of urinary bladder [46–49]. In addition to instillation in urinary bladder with sodium hyaluronate preparations the therapeutic fat microenemas with vitamin mixtures were administered to the patients.

In the analysis of local reactions to cytotoxic therapy in study subjects from the side of critical organs it was noted that in the patients of main groups whom a BT was administered using  $^{192}\text{Ir}$  sources the grade II radiation reactions were practically absent in comparison with the use of  $^{60}\text{Co}$  sources. It was especially evident in the group of patients whom a BT was administered according to the regimen of 3 Gy twice a week. The grade I local mucositis of the upper third of vagina of in a form of mucosal hyperemia was observed in the vast majority of patients in all groups. Membranous epitheliitis of vagina (grade II toxicity) was noted somewhat more often in patients with a burdened history of BT with  $^{60}\text{Co}$  sources. During treatment the vaginal sanitation was administered to the patients using antibacterial drugs, which made it possible to continue the radiation treatment until its completion.



Променеві цистити I та II ступеня спостерігались переважно у жінок похилого віку та у пацієнок з хронічною супутньою патологією. Ранніх променевих ректитів II ступеня у процесі ППТ не виявлено. Збільшення кількості та проявів місцевої токсичності з боку прямої кишки відмічено у хворих, які страждали на цукровий діабет, особливо при застосуванні  $^{60}\text{Co}$ . Загострення хронічного геморою та явища ентероколіту зустрічались рідко і розвивались, в основному, на тлі конформної ПТ. Через 3 місяці після лікування у 4,5 % хворих групи з обтяженим анамнезом було діагностовано пізній ерозивний цистит. У 6,7 % хворих з тієї ж групи виявлені ознаки променевого ерозивного проктиту. Жодного випадку токсичності III–V ступеня не було відмічено. Прояви місцевих променевих реакцій з боку «критичних» органів і тканин компенсувалися проведенням лікувальних заходів профілактики променевих місцевих мукозитів, включаючи препарати гіалуронової кислоти, і не призвели до порушення режиму лікування. Всім пацієнткам призначали адекватну терапію супроводу при проведенні ППТ.

За період спостереження за хворими, який складав від 12 до 36 місяців, не спостерігалось жодного випадку променевих реакцій вище II ступеня або променевих ускладнень, таких як ректовагінальні або везиковагінальні нориці, променеві виразки, дерматофіброз.

За результатами радіобіологічних досліджень встановлено, що рівень ТМП у ЛПК хворих ОГП складав  $(19,54 \pm 3,23)$  ум. од., що в 1,36 раза перевищувало цей показник у групі УЗО –  $(14,33 \pm 3,44)$  ум. од. Різниця між обстеженими групами хворих і здорових жінок була недостовірною через високу варіабельність показника – коефіцієнт варіації для цих груп відповідно складав 0,793 та 0,831. Для обох груп у 16–18 % випадків спостерігався підвищений ТМП, що перевищував значення середнього показника групи порівняння більш ніж у 2 рази. Підвищення ТМП у лімфоцитах хворих не призводило до зростання продукції АФК, навпаки, вона була зниженою в 1,5 раза ( $p \leq 0,05$ ;  $(13,51 \pm 1,64)$  мМ/тис. кл./год порівняно з  $(20,36 \pm 3,04)$  мМ/тис. кл./год в УЗО. Індивідуальна варіабельність цього показника також була високою – коефіцієнт варіації для контрольної та дослідної груп складав відповідно 0,616 та 0,581.

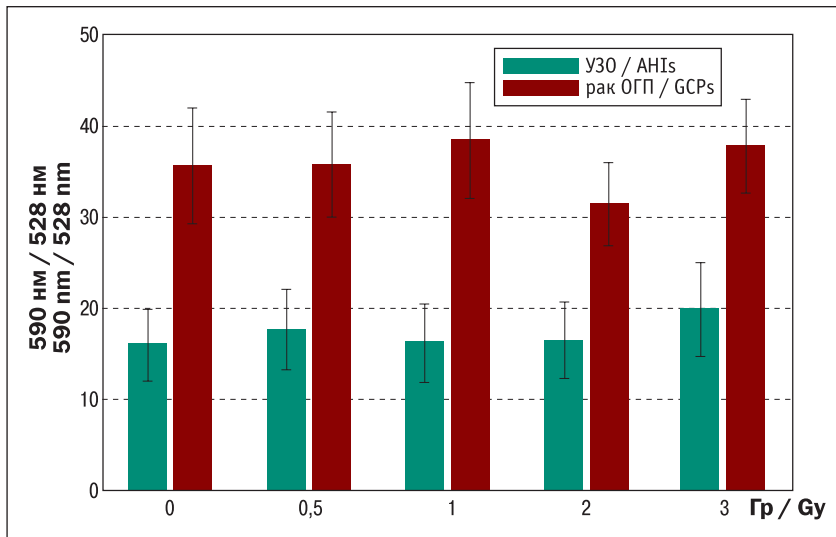
Для визначення доцільності використання значень показників ТМП та напрацювання АФК у ЛПК в якості предикторів радіочутливості немалігнізованих клітин при плануванні ПТ досліджено їхні зміни у відповідь на рентгенівське тест-опромінення зраз-

Radiation cystitis grade I and II was observed mainly in elderly women and in cases of chronic comorbidities. Early radiation proctitis grade II was not detected along the comboRT. Increase in the number and manifestations of local toxicity from the side of rectum was noted in patients suffering diabetes mellitus, especially when using the  $^{60}\text{Co}$  sources. Exacerbation of chronic hemorrhoids and phenomena of enterocolitis were rare and developed mainly against the background of conformal RT. Late erosive cystitis was diagnosed in 4.5 % of patients 3 months after treatment in the subgroup with a compromised medical history. Signs of radiation erosive proctitis were evident in 6.7 % of patients from the same subgroup. No single case of grade III–V toxicity was noted. Manifestations of local radiation reactions on the side of «critical» organs and tissues were compensated by the implementation of preventive measures against local radiation mucositis, namely the hyaluronic acid preparations were administered. Therefore no violation of treatment regimen took place. Adequate supporting therapy was prescribed to all patients during the comboRT.

There were no cases of radiation reactions higher than grade II or radiation complications, such as rectovaginal or vesicovaginal fistulas, radiation ulcers, or dermatofibrosis during 12 to 36 months of survey.

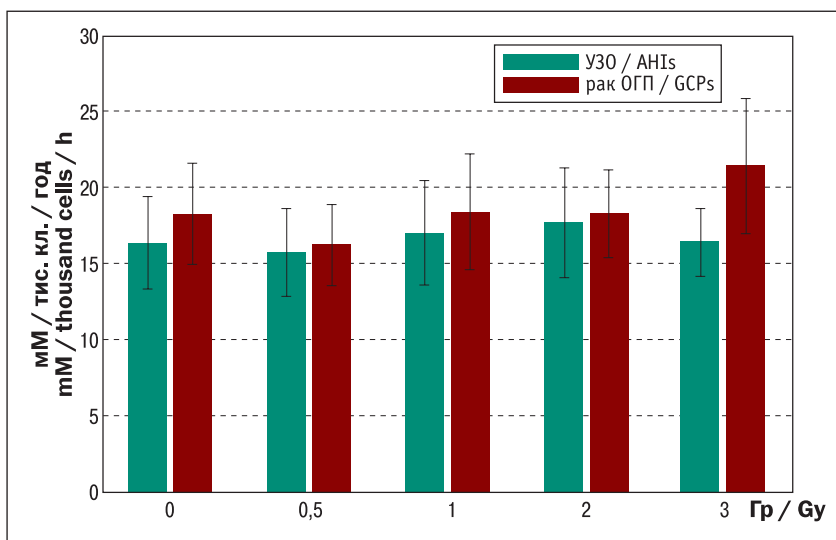
According to the results of radiobiological studies it was established that the PBL TMP values in GCPs were  $(19.54 \pm 3.23)$  U, being 1.36 times higher than in AHIs group –  $(14.33 \pm 3.44)$  U. Difference between the examined groups of patients and healthy women was unreliable due to the high variability of parameter as the coefficient of variation for these groups was 0.793 and 0.831 respectively. For both groups the elevated TMP values were observed in 16–18 % of cases, which exceeded the average value in comparison group by more than 2 times. Increase in PBL TMP values did not lead to increased ROS production. On the contrary, it was reduced by 1.5 times ( $p \leq 0.05$ ) featuring  $(13.51 \pm 1.64)$  mM/thousand cells/h vs.  $(20.36 \pm 3.04)$  mM/thousand cells/hour in AHIs. The individual variability of this parameter was also high, as the coefficient of variation for the control and main groups was 0.616 and 0.581 respectively.

To estimate the expediency of using the values of PBL TMP and ROS production as predictors of non-malignant cell radiosensitivity in the RT planning, their change in response to the blood samples'



**Рисунок 1.** ТМП у ЛПК хворих на рак ОГП та УЗО за рентгенівського тест-опромінення зразків крові

**Figure 1.** PBL TMP in GCPs and AHIIs upon TI of blood samples



**Рисунок 2.** Продукція АФК у ЛПК хворих на рак ОГП та УЗО за рентгенівського тест-опромінення зразків крові

**Figure 2.** PBL ROS production in GCPs and AHIIs upon TI of blood samples

ків крові. Рентгенівське опромінення в діапазоні доз 0,5–3,0 Гр не призводило до значних змін ТМП (рис. 1) та інтенсивності напрацювання АФК (рис. 2) у ЛПК як у випадку онкогінекологічних хворих, так і жінок групи порівняння. Можна лише відмітити тенденцію до зростання напрацювання АФК в 1,17 раз за опромінення крові хворих у дозі 3,0 Гр.

## ВИСНОВКИ

1. Виникнення пізніх променевих ушкоджень залежить від точності передпроменевої топометричної підготовки, коректності індивідуального комп'ютерного планування та коректного відтворення запланованого курсу променевої терапії, тяжкості патологічного процесу і супутньої патології, а також від використання виду високоенергетичних джерел випромінювання ( $^{192}\text{Ir}$  і  $^{60}\text{Co}$ ).
2. Комплекс місцевих і системних терапевтичних профілактичних заходів, своєчасна корекція лікувальних програм, медикаментозна профілактика, включаючи препарати гіалуронової кислоти, а також динамічний моніторинг як під час хіміопроменевої

TI was studied. The X-ray irradiation in the dose range of 0.5–3.0 Gy resulted in neither significant changes in TMP (Fig. 1) nor in ROS production intensity (Fig. 2) in PBL both in GCPs and women of the comparison group. One can only note a tendency towards a 1.17-fold increase in the ROS production after blood irradiation at a dose of 3.0 Gy.

## CONCLUSIONS

1. Onset of the late radiation injuries depends on accuracy of pre-radiation topometric preparation, correctness of individual computer planning, correct implementation of the planned course of radiation therapy, severity of cancer disease process, comorbidities, as well as the type of used high-energy radiation sources ( $^{192}\text{Ir}$  and  $^{60}\text{Co}$ ).
2. The complex of local and systemic therapeutic preventive measures, timely correction of treatment programs, drug prophylaxis, including hyaluronic acid preparations, as well as the follow-up both during chemoradiotherapy and after

терапії, так і після закінчення лікування онкогінекологічних хворих, забезпечують ефективно проведення поєднаної променевої терапії і не призводять до порушення режиму лікування. Консервативна терапія променевих ушкоджень органів малого тазу сприяє покращенню якості життя пацієнток.

3. Отримані радіологічні дані свідчать про неможливість використання значень трансмембранного потенціалу та інтенсивності напрацювання активних форм кисню у лімфоцитах периферичної крові у короткочасному тесті з використанням тест-опромінення крові в якості предикторів радіочутливості немалігнізованих клітин з оточення пухлини при променевої терапії онкогінекологічних хворих.

4. Зміни значень трансмембранного потенціалу та інтенсивності напрацювання активних форм кисню у лімфоцитах периферичної крові хворих онкогінекологічного профілю у порівнянні з умовно здоровими особами та високі значення цих показників у лімфоцитах периферичної крові окремих хворих є підставою до їх визначення перед плануванням променевої терапії в якості додаткових показників, що характеризують можливість виникнення променевих ускладнень.

the end of treatment of cancer patients, ensure the effective implementation of the combined radiation therapy with no violation of treatment regimen. Conservative therapy of radiation damage to the pelvic organs improves the quality of life of patients.

3. The obtained radiological data indicate inexpediency of using the transmembrane potential values and intensity of production of reactive oxygen species in peripheral blood lymphocytes in a short-term test of blood irradiation as predictors of non-malignant cell radiosensitivity in tumor environment during radiation therapy of gynecological cancer patients.

4. Changes of transmembrane potential and intensity of production of reactive oxygen species in peripheral blood lymphocytes of the cancer patients compared to the apparently healthy individuals, and high values of these parameters in peripheral blood lymphocytes of some patients are the rationale for their assay before planning the radiation therapy as additional parameters reflecting the possibility of radiation complications.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Современные методики лучевой терапии / И. И. Минайло, О. И. Воробейчикова, Н. А. Артемова, В. В. Синайко. *Український радіологічний журнал*. 2009. Т. 3. С. 320–322.
2. Кравец О. А., Марына Л. А., Нечушкин М. И. Результаты лучевой терапии рака шейки матки. *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2010. Т. 21, № 1. С. 12–16.
3. Image-guided 3 R optimized brachytherapy in full-dose chemoradiation programs of advanced cervical cancer primary treatment / J. M. Kreynina, V. A. Titova, L. N. Shevchenko et al. *J. Am. Brachytherapy*. 2011. Vol. (4): 46–47.
4. Виноградов В. М. Перспективные методики лучевой терапии. *Практическая онкология*. 2007. Т. 8, № 4. С. 194–203.
5. Пасов В. В., Курпешева А. К. Осложнения и повреждения органов и тканей при лучевой терапии. *Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 962–990.
6. Сычева И. В. Лечение лучевых повреждений органов малого таза после лучевой терапии рака предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018. Т. 17, № 3. С. 64–71. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71.
7. Профилактика и лечение ранних лучевых осложнений гидрогелевым материалом с деринатом у больных со злокачественными новообразованиями женских половых органов / А. В. Бойко, Е. А. Дунаева, Л. В. Демидова и др. *Онкология*. 2016. Т. 5, № 6. С. 5–11. <https://doi:10.17116/onkolog2016565-11>.

## REFERENCES

1. Minailo II, Vorobeychikova OI, Artemova NA, Sinaiko W. [Modern methods of radiation therapy]. *Ukr Radiol J*. 2009;3:320-322. Russian.
2. Kravets OA, Maryina LA, Nechushkin MI. [Results of radiation therapy for cervical cancer]. *Vestnik of RONTs nam. N.N. Blokhin RAMS*. 2010;21(1):12-16. Russian.
3. Kreynina JM, Titova VA, Shevchenko LN, Shipilova AN, Kokoncov DA. Image-Guided 3 R optimized brachytherapy in full-dose chemoradiation programs of advanced cervical cancer primary treatment. *J Am Brachytherapy*. 2011;4:46-47.
4. Vinogradov VM. [Promissory methods of radiation therapy]. *Prakticheskaya Oncologija*. 2007;8(4):194-203. Russian.
5. Pasov W, Kurpesheva AK. [Complications and damage to organs and tissues during radiation therapy]. *Fundamentals of Radiation Diagnosis and Therapy: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. p. 962-990. Russian.
6. Sycheva IV. [Treatment of radiation damage to the pelvic organs after radiation therapy for prostate cancer]. *Siberian Journal of Oncology*. 2018;17(3):64-71. doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-3-64-71. Russian.
7. Boyko AV, Dunaeva EA, Demidova LV, Korobkova AY, Dubovetskaya OB, Melnikova WY. [Prevention and treatment of early radiation complications induced by a hydrogel material with derinat in patients with malignant neoplasms of female genital organs]. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(6):5-11. doi:10.17116/onkolog2016565-11. Russian.

8. Сычева И. В., Пасов В. В. Лучевые повреждения органов малого таза после лечения ранних стадий рака предстательной железы (обзор литературы). *Радиация и риск*. 2014. Т. 23, № 4. С. 99–115.
9. Бурковская В. А. Радиационные (лучевые) поражения кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013. Т. 203, № 4. С. 18–24.
10. Гончарик И. И. Радиационный (лучевой) колит и энтерит. *Военная медицина*. 2010. № 4. С. 119–121.
11. Johnston M. J., Robertson G. M., Frizelle F. A. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. *Dis. Colon. Rectum*. 2003. Vol. 46, no. 2. P. 247–259. doi: 10.1097/01.DCR.0000050451.16169.59.
12. Kennedy G. D., Heise C. P. Radiation colitis and proctitis. *Clin. Colon. Rectal Surg.* 2007. Vol. 20, no. 1. P. 64–72. doi: 10.1055/s-2007-970202.
13. Pasov V., Boyko I., Sycheva I., Kurpesheva A. Radiation injuries with prostate cancer after interstitial radiation therapy with sealed I-125 sources and concurrent radiation therapy. *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21, no. 8. P. 303.
14. Rustagi T., Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17, no. 41. P. 4554–4562. doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4554.
15. Eddi R., Depasquale J. R. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis: a case report and review of literature. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2013. Vol. 6, no. 1. P. 69–76. doi: 10.1177/1756283X12456895.
16. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat / B. G. Vanneste, L. Van De Voorde, R. J. de Ridder et al. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2015. Vol. 30, no. 10. P. 1293–1303. doi: 10.1007/s00384-015-2289-4.
17. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding / J. P. Weiner, A. T. Wong, D. Schwartz et al. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, no. 31. P. 6972–6986. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.6972.
18. Hanson B., MacDonald R., Shaukat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Dis. Colon. Rectum*. 2012. Vol. 55, no. 10. P. 1081–1095. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182587aef.
19. Пасов В. В., Терехов О. В., Постнов Ю. Г. Общие принципы реабилитации больных с поздними лучевыми повреждениями мочевого пузыря. *III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010»*. М., 2010. 321 с.
20. Do N. L., Nagle D., Poylin V. Y. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2011. P. 917–941. doi: 10.1155/2011/917941.
21. Терапевтичне опромінення хворих онкогінекологічного профілю та можливість прогнозу променевиx ускладнень / В. С. Іванкова, В. М. Михайленко, Е. А. Дьоміна та ін. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. 29, № 2. С. 34–51. doi: 10.46879/ukroj.2.2021.34-51.
22. Харченко В. П., Каприн А. Д., Метких А. В. Лучевая диагностика урологических осложнений у больных раком шейки матки, пере-
8. Sycheva IV, Pasov W. [Radiation damage to the pelvic organs after treatment of early stages of prostate cancer (literature review)]. *Radiation and Risk*. 2014;23(4):99-115. Russian.
9. Burkovskaya VA. [Radiation (radiation) damage to the intestines]. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2013;203(4):18-24. Russian.
10. Goncharik II. [Radiation colitis and enteritis]. *Military Medicine*. 2010;4:119-121. Russian.
11. Johnston MJ, Robertson GM, Frizelle FA. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(2):247-259. doi: 10.1097/01.DCR.0000050451.16169.59.
12. Kennedy GD, Heise CP. Radiation colitis and proctitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(1):64-72. doi: 10.1055/s-2007-970202.
13. Pasov V, Boyko I, Sycheva I, Kurpesheva A. Radiation injuries with prostate cancer after interstitial radiation therapy with sealed <sup>125</sup>I sources and concurrent radiation therapy. *Ann Oncol*. 2010;21(8):303.
14. Rustagi T, Mashimo H. Endoscopic management of chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(41):4554-4562. doi: 10.3748/wjg.v17.i41.4554.
15. Eddi R, Depasquale JR. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis: a case report and review of literature. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):69-76. doi: 10.1177/1756283X12456895.
16. Vanneste BG, Van De Voorde L, de Ridder RJ, Van Limbergen EJ, Lambin P, van Lin EN. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1293-1303. doi: 10.1007/s00384-015-2289-4.
17. Weiner JP, Wong AT, Schwartz D, Martinez M, Aytaman A, Schreiber D. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2016;22(31):6972-6986. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.6972.
18. Hanson B, MacDonald R, Shaukat A. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(10):1081-1095. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182587aef.
19. Pasov W, Terekhov OV, Postnov YuG. [General principles of rehabilitation of patients with late radiation injuries of the bladder]. *III Eurasian Congress on Medical Physics and Engineering «Medical Physics – 2010»*. М., 2010:321. Russian.
20. Do NL, Nagle D, Poylin VY. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:917941. doi: 10.1155/2011/917941.
21. Ivankova VS, Mikhailenko VM, Domina EA, Khrulenko TV, Baranovska LM, Grinchenko OO. [Therapeutic assessment of ailments of oncogynecological profile and the possibility of predicting changes]. *Ukr Radiol Oncol J*. 2021;29(2):34-51. doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.34-51. Ukrainian.
22. Kharchenko VP, Kaprin AD, Metkikh AV. [Radiation diagnosis of urological complications in patients with cervical cancer under-



- несших комбинированное лечение. *Вопросы онкологии*. 2007. Т. 53, № 4. С. 445–447.
23. Pajic J., Rovcanin B. Ionizing radiation-induced genotoxic and oxidative damage in peripheral lymphocytes and plasma of healthy donors. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2021. Vol. 863–864. P. 503313. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503313.
  24. Azzam E. I., Jay-Gerin J. P., Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Letters*. 2012. Vol. 327, no. 1–2. P. 48–60. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.
  25. Gaziev A. I., Abdullaev S., Podlutsky A. Mitochondrial function and mitochondrial DNA maintenance with advancing age. *Biogerontology*. 2014. Vol. 15, no. 5. P. 417–438. doi: 10.1007/s10522-014-9515-2.
  26.  $\alpha$ -Mangostin reduced the viability of A594 cells in vitro by provoking ROS production through downregulation of NAMPT/NAD / Y. Y. Ding, J. J. Luan, Y. Fan et al. *Cell Stress and Chaperones. An Integrative Journal of Stress Biology, Medicine and the Environment*. 2020. Vol. 25, no. 1. P. 163–72. doi: 10.1007/s12192-019-01063-2.
  27. Targeted nuclear irradiation with an X-ray microbeam enhances total JC-1 fluorescence from mitochondria / K. Kaminaga, R. Hamada, N. Usami et al. *Radiat. Res*. 2020. Vol. 194, no. 5. P. 511–518. doi: 10.1667/RR15110.1.
  28. Caffeic acid attenuates irradiation-induced hematopoietic stem cell apoptosis through inhibiting mitochondrial damage / X. Wang, W. Liao, J. Chen et al. *Exp. Cell Res*. 2021. Vol. 409, no. 2. P. 112934. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112934.
  29. Membrane potential identifies cells with enhanced stemness for cellular therapy / M. Sukumar, J. Liu, G. U. Mehta et al. *Cell Metabolism*. 2016. Vol. 23, no. 1. P. 63–76. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.002.
  30. Decreased mitochondrial membrane potential is an indicator of radioresistant cancer cells / Y. Kuwahara, K. Tomita, M. H. Roudkenar et al. *Life Sciences*. 2021. Vol. 286. P. 120051. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120051.
  31. Application of brachytherapy in chemoradiation of secondary vaginal cancer using different sources of radiation / V. S. Ivankova, L. M. Baranovska, L. V. Matviyevska, T. V. Khrulenko. *J. World of Medicine and Biology*. 2019. Vol. 4, no. 70. P. 76–82.
  32. Iridium-192 radiotherapy benefits in the management of gynecological tumors / V. S. Ivankova, E. A. Domina, T. V. Khrulenko et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol*. 2020. Vol. 25. P. 569–578. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-569-578.
  33. Effects of brachytherapy on cytogenetic parameters and oxidative status in peripheral blood lymphocytes of gynecologic cancer patients / V. S. Ivankova, E. A. Domina, T. V. Khrulenko et al. *Exp. Oncol*. 2021. Vol. 43, no. 3. P. 242–246. doi: 10.32471/exp-oncol.2312-8852.vol-43-no-3.16514.
  34. Product Information Histopaque®-1077 Hybri-Max™ (H8889) URL: [https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product\\_Information\\_Sheet/2/h8889pis.pdf](https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/2/h8889pis.pdf).
  - going combined treatment]. *Problems of Oncology*. 2007;53(4): 445-447. Russian.
  23. Pajic J, Rovcanin B. Ionizing radiation-induced genotoxic and oxidative damage in peripheral lymphocytes and plasma of healthy donors. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2021;863-864:503313. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503313.
  24. Azzam El, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. *Cancer Letters*. 2012;327(1-2):48-60. doi: 10.1016/j.canlet.2011.12.012.
  25. Gaziev AI, Abdullaev S, Podlutsky A. Mitochondrial function and mitochondrial DNA maintenance with advancing age. *Biogerontology*. 2014;15(5):417-38. doi: 10.1007/s10522-014-9515-2.
  26. Ding YY, Luan JJ, Fan Y, Olatunji OJ, Song J, Zuo J.  $\alpha$ -Mangostin reduced the viability of A594 cells in vitro by provoking ROS production through downregulation of NAMPT/NAD. *Cell Stress and Chaperones. An Integrative Journal of Stress Biology, Medicine and the Environment*. 2020;25(1):163-72. doi: 10.1007/s12192-019-01063-2.
  27. Kaminaga K, Hamada R, Usami N, Suzuki K, Yokoya A. Targeted nuclear irradiation with an X-ray microbeam enhances total JC-1 fluorescence from mitochondria]. *Radiation Research*. 2020; 194(5):511-8. doi: 10.1667/RR15110.1.
  28. Wang X, Liao W, Chen J, Wu Y, Liu C, Chen S, et al. Caffeic acid attenuates irradiation-induced hematopoietic stem cell apoptosis through inhibiting mitochondrial damage. *Experimental Cell Research*. 2021;409(2):112934. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112934.
  29. Sukumar M, Liu J, Mehta GU, Patel SJ, Roychoudhuri R, Crompton JG, et al. Membrane potential identifies cells with enhanced stemness for cellular therapy. *Cell Metabolism*. 2016;23(1):63-76. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.002.
  30. Kuwahara Y, Tomita K, Roudkenar MH, Roushandeh AM, Uru-shihara Y, Igarashi K, et al. Decreased mitochondrial membrane potential is an indicator of radioresistant cancer cells. *Life Sciences*. 2021;286:120051. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120051.
  31. Ivankova VS, Baranovska LM, Matviyevska LV, Khrulenko TV. Application of brachytherapy in chemoradiation of secondary vaginal cancer using different sources of radiation. *J World of Medicine and Biology*. 2019;4 (70):76-82.
  32. Ivankova VS, Domina EA, Khrulenko TV, Baranovska LM, Grinchenko OO. Iridium-192 radiotherapy benefits in the management of gynecological tumors. *Probl Radiac Med and Radiobiol*. 2020;25:569-578. doi: 10.33145/2304-8336-2020-25-569-578.
  33. Ivankova VS, Domina EA, Khrulenko TV, Makovetska LI, Baranovska LM, Hrinchenko OO. Effects of brachytherapy on cytogenetic parameters and oxidative status in peripheral blood lymphocytes of gynecologic cancer patients. *Exp Oncol*. 2021;43(3):242-246. /doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16514.
  34. Product Information Histopaque®-1077 Hybri-Max™ (H8889) Available from: [https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product\\_Information\\_Sheet/2/h8889pis.pdf](https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/2/h8889pis.pdf).

35. Бокуняева Н. И., Золотницкая Р. П. Справочник по клиническим лабораторным методам исследований. М. : Медицина, 1975. 384 с.
36. Sivanzade F., Bhalerao A., Cucullo L. Analysis of the mitochondrial membrane potential using the cationic JC-1 dye as a sensitive fluorescent probe. *Bio-protocol*. 2019. Vol. 9, no. 1. P. pii: e3128. doi:10.21769/BioProtoc.3128 (www.bio-protocol.org/e3128).
37. MitoPT<sup>®</sup> JC-1 Assay Manual. ImmunoChemistry Technologies, LLC. #F18-911-8-G, 8 p. URL: www.immunochemistry.com.
38. Метформін як модифікатор окисного стану периферичної крові та життєздатності лімфоцитів людини під дією іонізуючого випромінювання / О. А. Главін, Е. А. Дьоміна, В. М. Михайленко та ін. *Онкологія*. 2020. Т. 226 № 1–2. С. 84<sup>®</sup>91. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8855.
39. Electromagnetic noise inhibits radiofrequency radiation-induced DNA damage and reactive oxygen species increase in human lens epithelial cells / K. Yao, W. Wu, K. Wang et al. *Molecular Vision*. 2008. Vol. 14. P. 964–9.
40. Лакин Г. Ф. Биометрия. Москва: Высшая школа, 1990. 352 с.
41. Радіотерапія онкогінекологічних хворих в умовах сучасних технологій / В. С. Іванкова, Е. А. Дьоміна, Л. Т. Хруленко та ін. *Клінічна онкологія*. 2021. Т. 11, № 3–4. С. 1–5. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28535.
42. Характер радиационных повреждений организма при лучевой терапии рака шейки матки / Р. В. Ставицкий, Г. А. Паньшиш, В. А. Титова и др. *Вопросы онкологии*. 2009. Т. 55, № 2. С. 201–204.
43. Datta, N. R., Samiei M., Bodis, S. Radiotherapy infrastructure and human resources in Europe – present status and its implications for 2020. *Eur. J. Cancer*. 2014. Vol. 50, no. 15. P. 2735–2743. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.012.
44. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced cervical cancer / X. Wang, R. Liu, B. Ma et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010. Vol. 7. P. 2.
45. Трёхмерное планирование брахитерапии / О. А. Кравец, Ю. В. Андреева, О. В. Козлов, М. И. Нечушкин. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2010; 55 (1): 24–30.
46. Пасов В. В., Терехов О. В., Постнов Ю. Г. Общие принципы реабилитации больных с поздними лучевыми повреждениями мочевого пузыря. *III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010»*. М., 2010. С. 321.
47. Tolerance and efficacy of preoperative intracavitary HDR brachytherapy in IB and IIA cervical cancer / B. Biais, S. Kellas-Slecza, M. Fijaikowski et al. *J. Contemp. Brachyther*. 2009. No. 1. P. 38–44.
48. Shao Y., Lu G. L., Shen Z. J. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int*. 2012. Vol. 109. P. 691–694.
35. Bokunyaeva NI, Zolotnitskaya RP. [Handbook of Clinical Laboratory Research Methods]. Moscow: Medicine; 1975. 384 p. Russian.
36. Sivanzade F, Bhalerao A, Cucullo L. Analysis of the mitochondrial membrane potential using the cationic JC-1 dye as a sensitive fluorescent probe. *Bio-protocol*. 2019;9(1):e3128. doi: 10.21769/BioProtoc.3128 (www.bio-protocol.org/e3128).
37. MitoPT<sup>®</sup> JC-1 Assay Manual. ImmunoChemistry Technologies, LLC. #F18-911-8-G, 8 p. Available from: www.immunochemistry.com.
38. Glavin OA, Domina EA, Mikhailenko VM, Makovetska LI, Druzhyna MO, Hrinchenko OO. [Metformin as a modifier of the oxidative status of peripheral blood and the viability of human lymphocytes under the influence of ionizing radiation]. *Oncology*. 2020;22(1-2):84-91. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8855. Ukrainian.
39. Yao K, Wu W, Wang K, Ni S, Ye P, Yu Y, et al. Electromagnetic noise inhibits radiofrequency radiation-induced DNA damage and reactive oxygen species increase in human lens epithelial cells. *Molecular Vision*. 2008;14:964-9.
40. Lakin GF. [Biometrics]. Moscow: Vysshaya shkola; 1990. 352 p. Russian.
41. Ivankova VS, Domina EA, Khrulenko TV, Baranovska LM, Grinchenko OO. [Radiotherapy of oncogynecological patients in the conditions of modern technologies]. *Clinical Oncology*. 2021;11(3-4):1-5. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.43-3.28535. Ukrainian.
42. Stavitsky RV, Panshish GA, Titova VA, et al. [The nature of radiation damage to the body during radiation therapy for cervical cancer]. *Issues of Oncology*. 2009;55(2):201-204. Russian.
43. Datta NR, Samiei M, Bodis S. Radiotherapy infrastructure and human resources in Europe – present status and its implications for 2020. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2735-2743. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.012.
44. Wang X, Liu R, Ma B, Yang K, Tian J, Jiang L, et al. High dose rate versus low dose rate intracavity brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; 7:CD007563. doi: 10.1002/14651858.CD007563.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD007563.
45. Kravets OA, Andreeva YuV, Kozlov OV, Nechushkin MI. [Three-dimensional planning of brachytherapy]. *Medical Radiology and radiation safety*. 2010;55(1):24-30. Russian.
46. Pasov W, Terekhov OV, Postnov YuG. [General principles of rehabilitation of patients with late radiation injuries of the bladder]. *III Eurasian Congress on Medical Physics and Engineering «Medical Physics – 2010»*. Moscow; 2010. p. 321. Russian.
47. Biais B, Kellas-Slecza S, Fijaikowski M, Raczek-Zwierzycza K. Tolerance and efficacy of preoperative intracavitary HDR brachytherapy in IB and IIA cervical cancer. *J Contemp Brachyther*. 2009;(1):38-44.
48. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int*. 2012;(109):691-694.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Іванкова Валентина Степанівна** – доктор медичних наук, професор, завідувач науково-дослідного відділення радіаційної онкології, Національний інститут раку, м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0003-0216-3551

**Дьоміна Емілія Анатоліївна** – доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна, ORCID: 0000-0002-9313-8185

**Хруленко Тетяна Валеріївна** – кандидат медичних наук, лікар з променевої терапії відділення клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії, Національний інститут раку, м. Київ, Україна

**Барановська Лідія Михайлівна** – кандидат медичних наук, завідувач відділення клінічної радіоонкології з блоком брахітерапії, Національний інститут раку, м. Київ, Україна

**Главін Олексій Анатолійович** – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу біологічних ефектів іонізуючого та неіонізуючого випромінювання, Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Valentyna S. Ivankova** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Radiation Oncology Department, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine, ORCID: 0000-0003-0216-3551

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

**Tetyana V. Khrulenko** – Candidate of Medical Sciences, Radiation Therapist, Department of Clinical Radiooncology with Brachytherapy Unit, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

**Lidiia M. Baranovska** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Clinical Radiooncology with Brachytherapy Unit, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

**Oleksiy A. Glavin** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Department of Biological Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

*Стаття надійшла до редакції 17.05.2022*

*Received: 17.05.2022*