

*І.В. Болтіна  
О.П. Кравчук  
О.Я. Главацький*

*Інститут екологієни  
і токсикології ім. Л.І. Медведя  
МОЗ України*

*Інститут нейрохірургії  
ім. акад. А.П. Ромоданова  
АМН України, Київ, Україна*

**Ключові слова:** хворі, гліальні пухлини головного мозку, лімфоцити периферичної крові, аберації хромосом, анеуплоїдні клітини.

## ЧАСТОТА АБЕРАЦІЙ ХРОМОСОМ У ЛІМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ З ГЛІАЛЬНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

**Резюме.** *Визначено частоту аберацій хромосом та анеуплоїдних клітин у лімфоцитах периферичної крові у 17 хворих з гліальними пухлинами різного ступеня злоякісності. Як умовний контроль обстежено 2 групи жителів Києва, які заперечували контакт з мутагенними факторами: 25 хворих з соматичною патологією (за винятком онкопатології), обстежених до лікування, 19 практично здорових осіб. Виявлено, що частота аберацій хромосом та частота анеуплоїдних клітин відповідно складала: у хворих з відносно доброякісними пухлинами (7 осіб) —  $3,4 \pm 0,5$  та  $14,4 \pm 0,9\%$  відповідно, зі злоякісними (10 осіб) —  $4,8 \pm 0,5$  та  $22,0 \pm 0,9\%$ ; із соматичною патологією —  $2,7 \pm 0,2$  та  $9,2 \pm 0,3\%$ ; у практично здорових осіб —  $1,7 \pm 0,2$  та  $7,8 \pm 0,5\%$ . Встановлено статистично достовірне підвищення частоти аберацій хромосом та рівня анеуплоїдних клітин у лімфоцитах периферичної крові у хворих з гліальними пухлинами. Відзначено тенденцію до зростання цих показників залежно від ступеня злоякісності пухлини.*

### ВСТУП

Структурні та числові порушення каріотипу надають клітині нових біологічних властивостей, що впливає на клінічний перебіг пухлинного процесу [1, 2]. Вважається, що нестабільність геному соматичних клітин, індукована впливом на людину мутагенних факторів, є однією з причин канцерогенезу [3, 4].

Осіб, у яких встановлено підвищення частоти аберацій хромосом у соматичних клітинах, відносять до групи ризику розвитку онкопатології. Так, підвищення рівня аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові виявлено у пацієнтів із сімейним раковим синдромом [5, 6], хворих на рак молочної залози [3, 7, 8], сечового міхура [8], легені [3], щитовидної залози [3], шлунка [9]. Відомості про характеристику каріотипу соматичних клітин у хворих з пухлинами головного мозку в доступній нам літературі відсутні.

Метою роботи було визначення частоти та спектра аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові хворих з гліальними пухлинами головного мозку різного ступеня злоякісності, яких лікували в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 17 хворих з уперше встановленим діагнозом (7 з відносно доброякісними гліомами — I–II ступеня анаплазії (СтАн), 10 — зі злоякісними гліомами — III–IV СтАн). Середній вік пацієнтів — 40,6 року (від 17 до 61 року). Як умовний контроль обстежено 2 групи жителів Києва, які заперечували свідомий професійний чи побутовий контакт з му-

тагенними факторами: 1-ша — 25 хворих з соматичною патологією (за винятком онкопатології), госпіталізованих до клініки Інституту екологієни і токсикології ім. Л.І. Медведя. Середній вік — 34,8 року (від 21 до 60 років). Обстеження хворих проводили до початку лікування. До 2-ї групи включено 19 практично здорових осіб, середній вік яких — 32,9 року (від 25 до 60 років).

Лімфоцити культивували за загальноприйнятим методом Хангерфорда у модифікаціях протягом 52 год [10]. Досліджували клітини, які перебували у першому мітозі. Відбір метафазних пластинок, класифікація та метод обліку аберацій хромосом були загальноприйнятими [11]. Для цитогенетичного аналізу використовували метафазні пластинки без перехрестя хромосом, які містили  $46 \pm 2$  хромосоми. Враховували аберації хроматидного та хромосомного типу. Проводили аналіз зашифрованих препаратів, забарвлених рутинним методом. Аналізували не менше 100 метафаз у кожного пацієнта. Статистичну обробку проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з даних табл. 1, частота аберацій у хворих без онкопатології становила  $2,7 \pm 0,2\%$ , що збігається з даними інших дослідників, які обстежували пацієнтів групи клінічного контролю [12, 13]. Рівень аберацій хромосом у практично здорових осіб склав  $1,7 \pm 0,2\%$ , тобто знаходився в межах, характерних для показників, отриманих під час обстежень аналогічних груп населення України, Росії, Білорусії [14–19].

Таблиця 1

Частота аберацій хромосом  
у лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів обстежених груп

Група обстежених	Кількість обстежених	Кількість метафаз	Частота метафаз з абераціями (%)
Хворі з гліальними пухлинами I–II СтАн	7	1400	3,4 ± 0,5 (**)
III–IV СтАн	10	1900	4,8 ± 0,5***(***)
Хворі без онкопатології	25	8125	2,7 ± 0,2 (*)
Здорові особи	19	3355	1,7 ± 0,2

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; у круглих дужках наведена достовірність відносно показника у здорових осіб, поза дужками — відносно показника у хворих без онкопатології.

Частота аберацій хромосом в кожній з груп хворих з гліальними пухлинами була статистично достовірно вищою за аналогічні показники в обох групах умовного контролю. Відзначено тенденцію до підвищення відсотка аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові у цих хворих залежно від ступеня злоякісності гліом.

Кількість аберацій хромосом у всіх пацієнтів з нейроонкологічними захворюваннями перевищує 3%, що свідчить про навантаження на хромосомний апарат клітини і узгоджується з даними літератури щодо особливостей каріотипу лімфоцитів у хворих з іншими злоякісними пухлинами [3, 5–9].

Спектр аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові в обстежених пацієнтів представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Спектр аберацій хромосом у лімфоцитах периферичної крові

Група обстежених	Всього абераций	Хроматидні				Хромосомні			
		Одиночні фрагменти		Обміни		Парні фрагменти		Кільця, дицентрики	
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Хворі з гліальними пухлинами I–II СтАн	50	41	82,0	4	8,0	4	8,0	1	2,0
III–IV СтАн	94	65	69,1	13	13,8	9	9,5	7	7,4
Хворі без онкопатології	138	91	66,0	7	5,1	34	24,6	6	4,3
Здорові особи	58	35	60,4	2	3,4	21	36,2	0	0,0

Аналіз частоти основних типів аберацій хромосом виявив, що спектр зміщено в бік хроматидних аберацій. Втім слід зауважити, що у пацієнтів з нейроонкологічними захворюваннями цей відсоток значно вищий (90% — у групі хворих з гліомами I–II СтАн та 82,9% — III–IV СтАн), ніж у хворих без онкопатології (71,1%) та у здорових осіб (63,8%).

Частота хроматидних обмінів була вище у групі хворих з гліальними пухлинами: 8% — I–II СтАн та 13,8% — III–IV СтАн (5,1% у хворих без онкопатології та 3,4% — у здорових осіб).

Серед аберацій хромосомного типу переважають парні фрагменти. Їх кількість у 3 рази менше у пацієнтів з гліомами головного мозку, ніж у групах контролю: 8% при I–II СтАн та 9,5% — III–IV СтАн (24,6% у групі хворих без онкопатології та 36,2% — у здорових осіб).

На кільцеві та дицентричні хромосоми припадає відповідно 2 та 7,4% у групі хворих з гліомами та 0 і 4,3% — у групах контролю.

Таблиця 3

Частота анеуплоїдних клітин  
у лімфоцитах периферичної крові пацієнтів обстежених груп

Група обстежених	Кількість обстежених	Кількість метафаз	% анеуплоїдних клітин
Хворі з гліальними пухлинами I–II СтАн	7	1400	14,4 ± 0,9*
III–IV СтАн	10	1900	22,0 ± 0,9*(*)
Хворі без онкопатології	25	8125	9,2 ± 0,3
Здорові особи	19	3355	7,8 ± 0,5

\*  $p < 0,001$ ; у круглих дужках наведена достовірність відносно показника у хворих з гліомами I–II СтАн.

Проведено також аналіз частоти анеуплоїдних клітин у лімфоцитах периферичної крові (табл. 3).

Як видно з наведених даних, частота анеуплоїдних клітин у групі хворих з гліомами III–IV СтАн (22,0 ± 0,9%) була статистично достовірно вищою, ніж у групі хворих з відносно доброякісними пухлинами (14,4 ± 0,9%) та в групах умовного контролю (9,2 ± 0,3 та 7,8 ± 0,5%).

Отже, встановлено статистично достовірне підвищення частоти аберацій хромосом та рівня анеуплоїдних клітин у лімфоцитах периферичної крові у пацієнтів з гліальними пухлинами. При цьому відзначали тенденцію до підвищення цих показників залежно від ступеня злоякісності пухлини.

## ЛІТЕРАТУРА

- Олинич КД. Хромосоми при раке. Москва. Медицина, 1982. 232 с.
- Порядова-Лучник НА, Кузьмина ЕГ. Спонтанні хромосомні аберации в ракових клетках. Доказательство наличия в них скрытых поврежденных генетических структур. Радиационная биология. Радиология 1996; 36: 840–7.
- Дьоміна ЕА, Кіндзельский ЛП. Цитогенетична оцінка стану хромосом периферійних лімфоцитів у хворих на злоякісні лімфоми. Тези доповідей II з'їзду медичних генетиків України. Львів, 1995: 65.
- Ashby J. Chromosomal rearrangement and cancer. Environ Mutagenes 1983; 5 (2): 243.
- Bottomley RH, Trainer AL, Condit PT. Chromosome studies in a «cancer family» Cancer 1971; 28 (2): 519–28.
- Jacobs P, Court Brown E, Doll R. Distribution of human chromosome counts in relation to age. Nature 1961; 191 (4794): 1178–80.
- Ганина КП. Цитогенетическая диагностика в онкоморфологии. Киев: Наук думка, 1980. 174 с.
- Barrios L, Miro R, Cabalin MR, et al. Chromosome instability in bladder carcinoma patients. Cancer Genet Cytogenet 1990; 49 (1): 107–11.
- Lernia R, Magnani I, Doneda L, et al. Cytogenetic instability in a family with gastric cancer recurrence. Cancer Genet Cytogenet 1987; 27 (2): 299–310.
- Hungerford DA. Leucocytes cultured from small inocula of whole blood and preparation methaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. Stain Techn 1965; 40: 333–8.
- Захаров АФ, Бенюш ВА, Кулешов НП, Барановская ЛП. Хромосоми человека: Атлас. Москва: Медицина, 1982. 263 с.
- Пілінська МА, Дибський СС, Дибська ОВ. Цитогенетичний ефект в лімфоцитах периферичної крові дітей, що мешкають в деяких населених пунктах Овруцького району Житомирської області України, забруднених радіонуклідами. Цитология та генетика 1992; 26 (4): 10–4.
- Воробцова ИЕ, Колобаева СН, Воробьева МВ и др. Цитогенетическая характеристика детей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Вестн РАМН 1997; (7): 25–8.
- Бочков НП, Чеботарев АН. Наследственность человека и мутагены внешней среды. Москва: Медицина, 1989. 272 с.

15. Мазник НА, Винников ВА. Динамика цитогенетических эффектов в лимфоцитах периферической крови ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Цитология и генетика 1997; **31** (6): 41–6.

16. Бигалиев АБ, Краусс ЭВ. Цитогенетический мониторинг населения из экологически неблагополучных районов. Цитология и генетика 1992; **26** (1): 64–6.

17. Фролов ВМ, Пересадин НА, Сафонова ЕФ и др. Цитогенетические нарушения у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий на Чернобыльской АЭС и постоянно проживающих в регионах с неблагоприятной экологической обстановкой. Цитология и генетика 1993; **27** (4): 14–9.

18. Ганина КП, Полищук ЛЗ, Бучинская ЛГ и др. Цитогенетическое обследование лиц, подвергшихся радиационному воздействию в некоторых регионах Украины. Цитология и генетика 1994; **28** (3): 32–5.

19. Sinha A, Linsombe V, Gollaputi B, et al. The incidence of spontaneous cytogenetic aberrations in lymphocytes cultured from normal human for 48 and 72 h. Can J Genet And Cytol 1984; **26** (5): 528–31.

### CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH GLIAL TUMORS IN ENCEPHALON

*I.V. Boltina, O.P. Kravchouk, O. Ya. Glavatsky*

**Summary.** *The frequency of chromosomal aberrations and aneuploidy was analyzed in lymphocytes of peripheral*

*blood from 17 patients with glial tumors with various malignancy levels. As a conditional control, two groups from the Kyiv population were used that negated any contacts with mitogenic factors: the first subgroup (25 persons) consisted of patients with somatic pathologies (with exception for neoplasia) before treatment, the second subgroup (19 persons) consisted of practically healthy subjects. The following frequencies of chromosomal aberrations and aneuploidy were established: in the group of patients with rather benign tumors (7 persons) –  $3.4 \pm 0.5$  and  $14.4 \pm 0.9\%$ ; with gliomas (10 persons) –  $4.8 \pm 0.5$  and  $22.0 \pm 0.9\%$ ; in the group patients with somatic pathology (with exception for neoplasia) –  $2.7 \pm 0.2$  and  $9.2 \pm 0.3\%$ ; and in healthy subjects –  $1.7 \pm 0.2$  and  $7.8 \pm 0.5\%$ , respectively. Thus, a statistically reliable increase in the frequency of chromosomal aberrations and cell aneuploidy in peripheral blood lymphocytes is established with a trend towards increasing with the augmentation of the malignancy level.*

**Key Words:** patients, glial tumors of encephalon, peripheral blood lymphocytes, chromosomal aberrations, aneuploid cells.