

*І.І. Ганусевич
Л.М. Бубновська
А.І. Гончаренко
А.П. Бурлака*

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

Ключові слова: рак шлунка,
мікрооточення пухлини,
ожиріння, жирова тканина.

МІКРООТОЧЕННЯ ПУХЛИНИ ТА ІНДЕКС МАСИ ТІЛА ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА: ФОРМУВАННЯ ГРУП ЗА РИЗИКОМ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ

*Надмірна маса тіла та ожиріння часто супроводжуються розвитком тяжких супутніх захворювань. Зокрема, ожиріння підвищує ризик розвитку злоякісних пухлин та погіршує перебіг хвороби. **Мета:** виявити взаємозв'язок між низкою показників, що характеризують мікрооточення раку шлунка (РШ), та індексом маси тіла (ІМТ) з урахуванням віку і статі пацієнтів; визначити групи осіб, пухлини яких за особливостями мікрооточення характеризуються агресивним фенотипом. **Об'єкт і методи:** досліджено зразки пухлинної тканини 246 хворих на РШ з ожирінням та нормальною масою тіла. Використано методи ЕПР-спектрометрії, ³¹P ядерної магнітної резонансної спектроскопії, зимографії в поліакриламідному гелі, імуногістохімічні та статистичні. **Результати:** у пухлинах хворих з передожирінням/ожирінням (ІМТ >25 кг/м²) загалом переважають достовірно вищі пропухлинні значення показників мікрооточення порівняно з пухлинами пацієнтів з нормальною масою тіла (ІМТ ≤25 кг/м²). Але серед них вирізняється група жінок середнього віку з надмірною масою тіла, у пухлинах яких лише 2 показники мікрооточення мають пропухлинне значення. Водночас серед пацієнтів з нормальною масою тіла вирізняються групи чоловіків середнього віку та жінок похилого віку, у пухлинах яких половина визначених показників мають пропухлинне значення. У чоловіків похилого віку порівняно з жінками похилого та чоловіками середнього віку, незалежно від наявності ожиріння, мікрооточення РШ має більш агресивний характер. Протипухлинні значення показників мікрооточення пухлини переважають у чоловіків похилого віку з нормальною масою тіла. Найбільш агресивним (за кількістю пропухлинних характеристик) мікрооточенням вирізняється РШ у чоловіків середнього та жінок похилого віку з передожирінням/ожирінням. **Висновки:** наявність надмірної маси тіла у пацієнтів з онкологічними захворюваннями не призводить однозначно до пропухлинного впливу жирової тканини. Виявлення факторів пухлинного мікрооточення, асоційованих з ожирінням, дозволить формувати групи пацієнтів за ризиком несприятливого перебігу захворювання, покращити персоналізоване прогнозування та ефективність протипухлинної терапії.*

Ожиріння є однією з основних проблем громадської охорони здоров'я в ХХІ ст. Починаючи з 1980-х років, поширеність ожиріння у багатьох країнах Європейського регіону підвищилася в 3 рази, і наразі продовжує зростати значними темпами. Поширеність надлишкової маси тіла залишається високою як серед дорослих, так і серед дітей у всьому світі. За даними ВООЗ, у 2016 р. у 39% населення планети віком від 18 років (39% чоловіків і 40% жінок) відмічали надлишкову масу тіла, 13% (11% чоловіків і 15% жінок) — ожиріння. З 1975 до 2016 рр. кількість людей з ожирінням у світі зросла більш ніж утричі. Надмірна маса тіла і ожиріння, які раніше вважалися характерними для країн з високим рівнем доходу, наразі набу-

вають поширення в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, особливо в містах. Вагомість проблеми ожиріння визначається загрозою інвалідизації пацієнтів і зменшенням загальної тривалості життя у зв'язку з частим розвитком тяжких супутніх захворювань, зокрема серцево-судинних, цукрового діабету та раку [1–3].

Відомо, що ожиріння підвищує вірогідність виникнення злоякісних пухлин та погіршує перебіг захворювання. Надлишкова маса тіла відповідає за 14% смертності від раку у чоловіків і 20% — у жінок. Але такі закономірності значно залежать від багатьох інших факторів, а саме: типу і характеру ожиріння, статевого та вікового складу контингенту, локалізації пухлин, паління, менопау-

зи, особливостей лікування, зокрема гормонотерапії та ін. Зокрема, наявність ожиріння у людей похилого віку, порівняно з молодими, підвищує ризик розвитку низки різноманітних захворювань, зокрема і онкологічних [3, 4]. Важливо враховувати і особливості лікування, що застосовується для корекції надлишкової маси тіла. Зокрема відомо, що гіпокалорійна дієта, фізична активність, низка препаратів, хірургічні методи для зменшення маси тіла, асоційовані зі зниженням захворюваності на рак, здатні покращити якість життя та результати лікування онкологічних хворих. Нижнє (гіноїдне) ожиріння пов'язують із соціальними та етнічними факторами і (на відміну від центрального — андройдного) воно майже не впливає на ризик розвитку раку.

Крім того, жирові депо різної локалізації (наприклад підшкірне та вісцеральне) різняться за особливостями клітинного складу та ендокринною функцією, а відповідно — і за впливом на органи та тканини організму. Зокрема, пухлино-асоційовані адипоцити, що походять з вісцеральної жирової тканини, яка оточує пухлину, є джерелом енергії та адипокінів, що забезпечують її прогресування. Також вирізняють нормальне метаболічне ожиріння, для якого характерні нижчі показники запалення в крові, вищий рівень адипонектину, менш виражені показники ендотеліальної дисфункції та нижчий рівень смертності від раку [5, 6].

Таким чином, вивчення ожиріння в онкологічній клініці потребує як дослідження стану жирової тканини, так і оцінки її негативного впливу на функції органів та тканин. З цієї точки зору найважливішим видається вивчення впливу жирової тканини на пухлину. Визначення асоційованих з ожирінням (з урахуванням віку та статі хворих) факторів пухлинного мікрооточення надасть можливість виявлення пухлин з агресивним фенотипом та формування груп пацієнтів за ризиком несприятливого перебігу захворювання. У перспективі можливе використання таких показників у якості маркерів перебігу пухлинного процесу за наявності у пацієнтів надмірної маси тіла [7]. Такий підхід у майбутньому дозволить покращити персоналізоване прогнозування перебігу захворювання та ефективності протипухлинної терапії, що дозволить подовжити терміни життя хворих на рак.

Рак шлунка (РШ) належить до низки пухлин, що виникають та прогресують у місцях природного накопичення жирової тканини, які за умови ожиріння набувають характеристик хронічного запалення та метаболічного дисбалансу [8, 9]. На сьогодні в якості маркерів прогнозу перебігу РШ досліджено низку факторів пухлинного мікрооточення, серед яких рівень гіпоксії, кількість пухлино-асоційованих макрофагів, щільність мікросудин, активність матриксних металопротеїназ (ММП) [10–14].

Мета цього дослідження — виявити взаємозв'язки між низкою показників мікрооточення РШ та індексом маси тіла (ІМТ) з урахуванням віку і статі пацієнтів; визначити групи осіб, пухлини яких за особливостями мікрооточення характеризуються агресивним фенотипом.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено зразки пухлинної тканини (післяопераційний матеріал) 246 хворих (171 чоловік, 75 жінок) на первинний РШ, які перебували на лікуванні у Київському міському клінічному онкологічному центрі МОЗ України у період 2005–2017 рр. Хворі не отримували передопераційної хіміотерапії, були поінформовані про обстеження і дали згоду на його проведення.

Оцінити ступінь відповідності маси тіла людини її зросту і визначити, чи є маса тіла недостатньою, нормальною або зайвою, дозволяє ІМТ (табл. 1). Цей показник широко використовується в клінічній практиці з метою корекції методів лікування. ІМТ (кг/м²) розраховували за формулою [15]:

$$I = \frac{m}{h^2},$$

де:

- m — маса тіла, кг;
- h — зріст, м.

Таблиця 1

Інтерпретація показників ІМТ (відповідно до рекомендацій ВООЗ, 2006)

ІМТ, кг/м ²	Співвідношення маси тіла та зросту людини
≤16,0	Виявлений дефіцит маси тіла
16,0–18,5	Недостатня маса тіла
18,5–24,9	Нормальна маса тіла
25,0–29,9	Зайва маса тіла (передожиріння)
30,0–34,9	Ожиріння I ступеня
35,0–39,9	Ожиріння II ступеня
≥40,0	Ожиріння III ступеня (морбідне)

Необхідно зазначити, що у разі використання ІМТ у якості показника ступеня ожиріння потрібно враховувати деякі застереження. Так, при розвиненій мускулатурі високе значення ІМТ визначається не надмірною жировою, а значною м'язовою масою. Для коректного визначення ступеня ожиріння доцільно використовувати такі показники, як співвідношення жирової та м'язової маси, індекс центрального ожиріння, індекс об'єму тіла тощо. Крім того, класифікація ВООЗ не враховує стать та вік людини. У деяких роботах показано, що для чоловіків є нормальним ІМТ дещо вищий, ніж для жінок, а для людей середнього віку — дещо вищий, ніж для молодих людей та похилого віку. Причому ці норми різняться для окремих країн [16, 17]. Втім на сьогодні ІМТ є найбільш технічно доступним і найчастіше використовується в клінічній практиці для визначення ступеня ожиріння.

У зразках пухлинної тканини визначали показники, що характеризують мікрооточення РШ: швидкість генерування супероксидних радикалів (СР), активність ММП-2 та -9, експресію біл-

ка с-тус, рівень гіпоксії, щільність мікросудин (ЩМС); кількість ГФ1 α (гіпоксія-індукований фактор-1 α)- та адипонектинпозитивних клітин, пухлино-асоційованих адипоцитів (ПАА), пухлино-асоційованих макрофагів (ПАМ) і пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПЛ). На парафінових зрізах тканини РШ імуногістохімічним методом з використанням специфічних моноклональних антитіл (MkAb) (DakoCytomation, Данія; Sigma, США; Termoscientific, США) визначали кількість клітин, що мали відповідні маркери: CD8⁺ та CD45RO⁺ (ПЛ); CD34⁺ (ЩМС), CD68⁺ (ПАМ), адипонектин⁺ (АПН); Plin5⁺ (ПАА); ГФ-1 α ⁺- та с-тус⁺-клітини. Реакції було візуалізовано за допомогою полімер-пероксидазного методу (EnVision+/HRP, та 3,3-diaminobenzidin; DakoCytomation, Данія) з наступним забарвленням гематоксиліном Майєра. У якості негативного контролю використовували фосфатний буферний розчин як заміну первинних антитіл. CD⁺-клітини підраховували на 1000 клітин на кожному зрізі за збільшення $\times 400$ та виражали у вигляді відсотків. Під час підрахунку кількості CD34⁺ мікросудин (ЩМС) перераховували кількість мікросудин на 1 мм².

Активність ММП-2 та -9 визначали методом зимографії в поліакриламідному гелі (з додаванням желатину в якості субстрата) на основі SDS-електрофорезу білків [18]. Після відмивання гелю активні форми ММП-2 та -9 візуалізувалися у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, локалізація яких визначалася за стандартами молекулярної маси (Sigma, США) і відповідали молекулярній масі кожного із ферментів (72 та 92 kDa відповідно). Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом вимірювання площі зони лізису, використовуючи для порівняння стандартний набір ММП-2 і-9 (Sigma, США). За умовну одиницю (у.о.) прийнято активність 1 мкг фермента в 1 г вихідного контрольного зразка. Результати оцінювали за допомогою стандартної програми TotalLab 1.01.

Рівень гіпоксії було оцінено за допомогою ³¹P ядерної магнітної резонансної (ЯМР) спектроскопії перхлорних екстрактів тканин. ³¹P ЯМР-спектри вимірювали на спектрометрі Bruker 400 MHz (Widebore Ultrashield, AV-400 electronics, Німеччина) за 161,976 MHz зі спектральною шириною 64724,9 Hz, 900 шириною імпульсу, лінійним розширенням 10 Hz. За внутрішній стандарт слугувала тринатрієва сіль метилендифосфонієвої кислоти (Sigma, США). Для оцінки рівня гіпоксії в пухлині визначено показник PME/Pi [19].

Рівні генерування CP вимірювали методом електронної парамагнітної резонансної (ЕПР) спектроскопії за технологією Spin Traps (уловлювача радикалів) [20]. Спектри ЕПР реєструвалися за T = 77 °K. Одночасно зі спектрами досліджуваних зразків знімали спектр незалежного стандарту інтенсивності, у якості якого використовували спеціально орієнтований монокристал рубіну з відомою кіль-

кістю парамагнітних центрів. Інтенсивність стандарту прийнято за 1 відносну одиницю вимірювань.

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики. Дані представлені як $M \pm m$. Вірогідність відмінностей між показниками оцінювали, використовуючи t-критерій Стьюдента. Статистична значущість прийнята за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено розподіл хворих на РШ за клініко-патологічними характеристиками та проаналізовано зв'язок між цими характеристиками і показниками ІМТ пацієнтів (табл. 2). Не виявлено залежності між значеннями ІМТ хворих та їх статтю і віком, розміром пухлини (категорія pT), наявністю регіонарних метастазів (категорія pN), стадією захворювання (категорія pTNM), ступенем диференціації. Серед пацієнтів з різними за гістологічною структурою пухлинами найвищі значення ІМТ спостерігали у осіб зі слизовим раком, їх середній показник в 1,2 раза достовірно перевищує такий у хворих на недиференційований рак ($p < 0,05$). У пацієн-

Таблиця 2

Розподіл хворих на РШ (n = 246, 100%) за клініко-патологічними характеристиками та ІМТ

Показник	Кількість хворих		ІМТ кг/м ²
	n	%	
Стать			
чоловіки	171	69,5	26,2 \pm 0,5
жінки	75	30,5	26,1 \pm 0,7
Вік, роки			
≤60	110	44,7	25,5 \pm 0,5
>60	136	55,3	26,2 \pm 0,4
Гістологічна структура			
аденокарцинома	147	59,7	26,5 \pm 0,5
слизовий рак	12	4,9	28,6 \pm 2,4*
перстневидно-клітинний рак	12	4,9	25,8 \pm 0,9
недиференційований рак	75	30,5	23,6 \pm 0,9
Категорія pT			
T1	14	5,7	24,9 \pm 1,0
T2	47	19,1	26,5 \pm 0,9
T3	133	54,1	26,6 \pm 0,6
T4	52	21,1	25,7 \pm 0,8
Категорія pN			
N0	118	48	26,5 \pm 0,5
N1,2	128	52	25,9 \pm 0,6
Категорія M			
M0	218	88,6	26,5 \pm 0,4*
M1	28	11,4	24,0 \pm 0,9
Стадія (pTNM)			
I	45	18,3	25,6 \pm 0,7
II	73	29,6	27,2 \pm 0,9
III	71	28,9	26,7 \pm 0,7
IV	57	23,2	25,0 \pm 0,9
Ступінь диференціювання (pG)			
G1,2	69	28	26,7 \pm 0,8
G3,4	177	72	26,0 \pm 0,5
Анатомічне розташування пухлини			
верхня третина	45	18,3	28,4 \pm 1,5*
середня третина	68	27,6	26,4 \pm 0,7
нижня третина	122	49,6	25,8 \pm 0,5
тотальне ураження	11	4,5	24,8 \pm 1,5

* $p < 0,05$ у порівнянні з показниками відповідної категорії.

Розподіл хворих на РШ за групами відповідно до ІМТ, віку (згідно з інтерпретацією ВООЗ) та статтю

Показники		≤60 років (середнього віку)		>60 років (похилого віку)		Усього
		чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	
ІМТ	<25 кг/м ² (норма)	42	13	41	15	111
	≥25кг/м ² (передожиріння/ожиріння)	34	21	54	26	135
Усього		76	34	95	41	246

тів без віддалених метастазів ІМТ достовірно вищий за цей показник у хворих з наявними віддаленими метастазами (p < 0,05). Показники ІМТ у осіб з анатомічною локалізацією пухлини у верхній третині шлунка перевищують (p < 0,05) такі у пацієнтів з тотальним ураженням шлунка.

З урахуванням віку, статі та маси тіла всіх пацієнтів було розподілено на 8 груп за наступними критеріями: ІМТ <25 кг/м² (нормальна маса тіла) — 111 пацієнтів, ≥25 кг/м² (надмірна маса тіла — передожиріння або ожиріння) — 135 пацієнтів (за класифікацією ВООЗ) [15]; вік ≤60 років (переважно середнього віку) — 110 пацієнтів, >60 року (переважно похилого віку) — 136 пацієнтів; за статтю — 171 чоловік та 75 жінок (табл. 3). Загалом визначено 8 груп пацієнтів (див. табл. 4): 1-ша — чоловіки середнього віку з нормальною масою тіла; 2-га — чоловіки похилого віку з нормальною масою тіла; 3-тя — жінки середнього віку з нормальною масою тіла; 4-та — жінки похилого віку з нормальною масою тіла; 5-та — чоловіки середнього віку з надмірною масою тіла; 6-та — чоловіки похилого віку з надмірною масою тіла; 7-ма — жінки середнього віку з надмірною масою тіла; 8-ма — жінки похилого віку з надмірною масою тіла.

Таким чином, у когорті обстежених хворих кількість пацієнтів з надмірною масою тіла та осіб похилого віку на 30,0 та 35,0% відповідно переважає кількість пацієнтів з нормальною масою тіла та хворих середнього віку, а кількість чоловіків була у 2,5 раза більша за кількість жінок. Склад когорти за ІМТ, віком та статтю відповідає відомостям щодо захворюваності на РШ [10, 12–14].

Нами було визначено медіану за кожним дослідженим показником мікрооточення як для загальної

групи хворих, так і окремо для кожної з виділених 8 груп. Отримана матриця значень лягла в основу подальшого аналізу стану пухлинного мікрооточення за ІМТ, віком та статтю пацієнтів.

На рисунку наведено медіани значень кожного з досліджених показників хворих на РШ різних груп. Найвищі показники кількості ПАА спостерігали в групі чоловіків похилого віку з передожирінням/ожирінням, а найменшу кількість АПН⁺-клітин — у пухлинах жінок похилого віку з передожирінням/ожирінням (див. рисунок (I, II)). У пухлинах чоловіків похилого віку з нормальною масою тіла виявлено високі показники швидкості генерування CP та низькі співвідношення PME/Pi, тобто глибоку гіпоксію (див. рисунок (III, IV)). Пухлини чоловіків похилого віку з передожирінням/ожирінням характеризуються високими значеннями ГФ-1α⁺, CD68⁺-клітин та ЩМС, досить великою кількістю CD8⁺-клітин та низькими значеннями с-тус⁺-клітин і активності желатиназ (див. рисунок (V–XII)). Таким чином, виокремлені за ІМТ, віком та статтю групи хворих суттєво відрізнялися за балансом про- та протипухлинних факторів мікрооточення РШ.

Вищенаведені факти стали підґрунтям для створення матриці про- та протипухлинних факторів мікрооточення РШ, які характерні для кожної групи хворих, виокремлених за ІМТ, віком та статтю. Спираючись на відомості щодо впливу досліджених факторів на пухлинну прогресію, для показників ПАА, O₂^{*}, ГФ-1α, ЩМС, CD68, с-тус, ММП-2, ММП-9 пропухлинними вважали рівні, вищі за медіану для загальної групи пацієнтів; відповідно, протипухлинними вважали рівні, нижчі за медіану для загальної групи пацієнтів. Для інших показників —

Таблиця 4

Пропухлинні та протипухлинні характеристики мікрооточення РШ у пацієнтів різних груп

Показники мікрооточення пухлини	Співвідношення медіан (M*/M**) показників мікрооточення, %							
	Групи хворих							
	1	2	3	4	5	6	7	8
ПАА	68,13	85,67	60,00	59,70	183,58	149,25	112,54	111,94
АПН	88,09	242,55	113,30	88,30	114,57	118,62	97,23	38,67
O ₂ [*]	96,71	61,32	159,10	69,64	142,07	132,50	124,57	170,39
PME/Pi	69,23	175,00	75,96	84,00	110,57	82,69	105,77	105,77
ГФ-1α	103,88	26,50	60,63	200,00	262,13	325,00	78,38	228,75
ЩМС	55,90	114,41	102,84	7,02	96,42	146,73	82,89	117,90
CD68	89,14	106,30	99,68	109,85	130,79	126,83	99,22	96,03
CD8	66,04	121,22	118,33	123,33	83,41	122,04	129,44	96,33
CD45RO	132,68	125,86	93,77	57,10	77,98	61,28	91,25	173,77
с-тус	115,88	146,02	94,52	30,95	128,05	72,14	83,33	151,67
ММП-2	112,50	168,75	137,19	287,50	128,75	56,40	92,97	125,47
ММП-9	87,46	200,00	138,80	183,58	108,66	97,61	106,42	125,97

Примітка: **напівжирний курсив** – пропухлинні характеристики; *курсив* – протипухлинні характеристики; звичайний шрифт – різниця недостовірна.

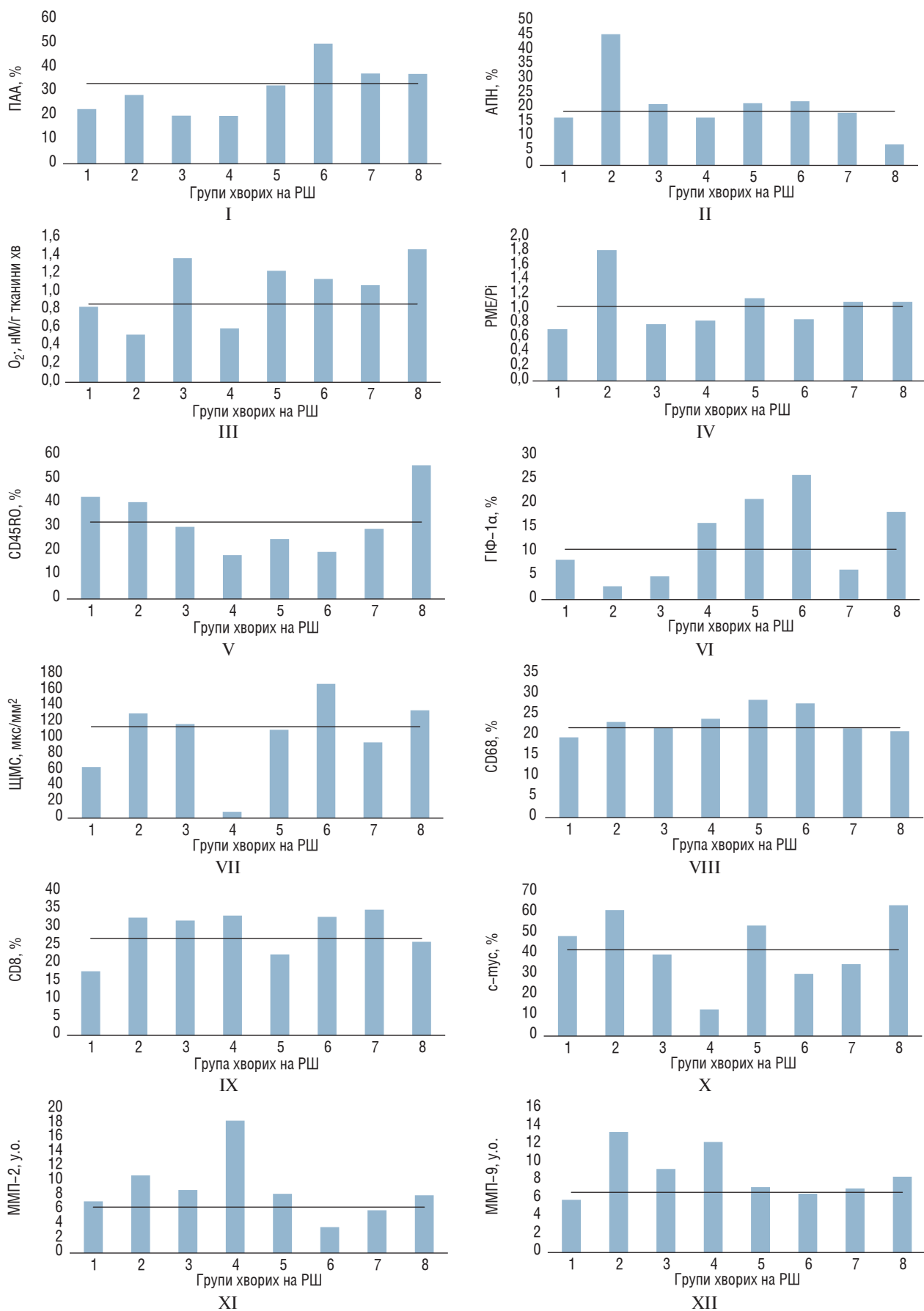


Рисунок. Медіани показників ПAA (I), АПН (II), O₂· (III), РМЕ/Рi (IV), ГІФ-1α (V), ЩМС (VI), CD68 (VII), CD8 (VIII), CD45RO (IX), c-трус (X), ММП-2 (XI), ММП-9 (XII) хворих на РШ різних груп (горизонтальна лінія — медіана для загальної групи пацієнтів)

навпаки. У табл. 4 наведено розраховані у відсотках значення співвідношень медіан досліджених показників мікрооточення в кожній виділеній групі (M*) до медіани відповідного показника в загальній когорті хворих (M**).

З табл. 4 видно, що в пухлинах хворих груп 5–8 з передожирінням/ожирінням (ІМТ >25 кг/м²) загалом кількісно переважають достовірно вищі пропухлинні значення показників мікрооточення, порівняно з пухлинами пацієнтів з нормальною масою тіла (ІМТ ≤25кг/м²). Але серед них вирізняється група жінок середнього віку з надмірною масою тіла, в пухлинах яких лише 2 показники мікрооточення мають пропухлинне значення. Водночас, серед пацієнтів з нормальною масою тіла виділяються групи чоловіків середнього віку та жінок похилого віку, у пухлинах яких половина визначених показників мають пропухлинне значення.

У чоловіків похилого віку незалежно від наявності ожиріння мікрооточення РШ має більш агресивний характер порівняно з жінками цієї ж вікової групи (>60 років) та чоловіками середнього віку. Протипухлинні значення показників мікрооточення пухлини переважають у чоловіків похилого віку (>60 років) з нормальною масою тіла (ІМТ ≤25кг/м²). Найбільш агресивним (p <0,05) пропухлинним мікрооточенням вирізняється РШ у чоловіків середнього та жінок похилого (>60 років) віку з передожирінням/ожирінням.

Таким чином, можна припустити, що наявність надмірної маси тіла як така не означає несприятливого впливу ожиріння, а значить, у разі онкологічного захворювання не призводить до пропухлинного впливу жирової тканини. Тож, ми плануємо в подальшому проаналізувати у визначених групах хворих показники дисемінації пухлинних клітин, метастазування та виживаності. У підсумку, виявлення факторів пухлинного мікрооточення, асоційованих з ожирінням, дозволить формувати групи пацієнтів за ризиком несприятливого перебігу захворювання, покращити персоналізоване прогнозування та ефективність протипухлинної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Наявність надмірної маси тіла у пацієнтів з онкологічним захворюванням не призводить однозначно до пропухлинного впливу жирової тканини.

2. Виявлення асоційованих з ожирінням факторів пухлинного мікрооточення дозволить формувати групи пацієнтів за ризиком несприятливого перебігу захворювання, покращити персоналізоване прогнозування та ефективність протипухлинної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Mastrocola MR, Roque SS, Benning LV, Stanford FC. Obesity education in medical schools, residencies, and fellowships throughout the world: a systematic review. *Int J Obes* 2020; **44** (2): 269–79. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0453-6>.

2. Інформаційний бюлетень ВООЗ, 2021 р. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

3. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Obesity and liver cancer. *Ann Hepatol* 2019; **18** (6): 810–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2019.07.004>.

4. Goossens GH, Blaak EE. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen. *Front endocrinol (lausanne)* 2015; **6** (55): 1–5. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00055>.

5. Colditz G, Peterson L. Obesity and cancer: evidence, impact, and future directions. *clinical chemistry* 2018; **64** (1): 154–62. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.277376>.

6. Alexandre L, Long E, Beales L. Pathophysiological mechanisms linking obesity and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; **5** (4): 534–49. doi: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i4.534>.

7. Reaves DK, Ginsburg E, Bang JJ, *et al.* Persistent organic pollutants & obesity: potential mechanisms for breast cancer promotion? *Endocr relat cancer* 2015; **22** (2): 69–86. doi: <https://doi.org/10.1530/erc-14-0411>.

8. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circulation Research* 2020; **126**: 1549–64. doi: <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.315896>.

9. Nurul M, Hussain AS, Sarwar S, *et al.* How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes Metab Syndr* 2019; **13** (2): 1213–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.01.041>.

10. Bubnovskaya L, Osinsky D. Tumor microenvironment and metabolic factors: contribution to gastric cancer. *Exp Oncol* 2020; **42** (1): 2–10. doi: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol42-no-1.14056](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol42-no-1.14056).

11. Chen Y, Zhang S, Wang Q, Zhang X. Tumor-recruited M2 macrophages promote gastric and breast cancer metastasis via M2 macrophage-secreted CHI3L1 protein. *J Hematol Oncol* 2017; **10**: 36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0408-0>.

12. Carlomagno N, Incollingo P, Tammaro V, *et al.* Diagnostic, predictive, prognostic, and therapeutic molecular biomarkers in third millennium: a breakthrough in gastric cancer. *Biomed Res Int* 2017; ID7869802. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/7869802>.

13. Chang WJ, Du Y, Zhao X. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 4586–96. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4586>.

14. Bibak F, Ahmadi S, Khateri Z, Ahmadi A, *et al.* The role of matrix metalloproteinase-2 expression in gastric cancer susceptibility: a systematic review. *Int J Cancer Manag* 2019; **12** (9): e94185. doi: <https://dx.doi.org/10.5812/ijcm.94185>.

15. WHO Mean Body Mass Index (BMI). World Health Organization 2019, Retrieved 5. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.

16. Blackburn H, Jacobs D. Commentary: Origins and evolution of body mass index (BMI): continuing saga. *Int J Epidemiol* 2014; **43** (3): 665–9. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyu061>.

17. Nuttall FQ. Body mass index obesity, BMI, and health. *Nutrition Research* 2015; **50** (3): 117–28. doi: <https://doi.org/10.1097/nt.0000000000000092>.

18. De Clerk YA, Perez N, Shimada H, *et al.* Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer res* 1992; **52**: 701–8.

19. Vaupel P, Okunieff P, Kallinowski F. *et al.* Correlation between ³¹P-NMR spectroscopy and tissue O₂ tension measurements in a murine fibrosarcoma. *Radiation Res* 1989; **120**: 477–93.

20. Burlaka AP, Sidorik EP, Ganusevich II, *et al.* High formation of superoxide anion and nitric oxide, and matrix metalloproteinases activity in vascular wall of rectal carcinoma vessels. *Exp Oncol* 2006; **28**: 323–5.

TUMOR MICROENVIRONMENT AND BODY MASS INDEX IN GASTRIC CANCER PATIENTS: FORMATION OF GROUPS AT RISK OF ADVERSE COURSE

I.I. Ganusevich, L.M. Bubnovska, A.I. Goncharenko,
A.P. Burlaka

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

Summary. Overweight and obesity are often accompanied by the development of serious concomitant diseases. Obesity increases the risk of developing malignant tumors and worsens the course of the disease. The study of obesity in an oncology clinic requires both a study of the adipose tissue state and an assessment of its negative impact on the tumor, in particular, identification of the tumor microenvironment factors associated with obesity (taking into account the age and gender of patients). **Aim:** the purpose of this study is to reveal the relationships between a number of indicators of the gastric cancer (GC) microenvironment and body mass index (BMI), taking into account the age and gender of patients; identify groups of patients whose tumors are characterized by an aggressive phenotype based on the characteristics of their microenvironment.

Objects and methods: tumors of 246 patients with GC with obesity and normal body weight were studied. EPR spectrometry, ^{31}P NMR spectroscopy, polyacrylamide gel zymography, immunohistochemical and statistical methods were used. **Results:** tumors of overweight/obese patients ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) generally have significantly higher protumor values of microenvironment indicators compared to tumors of patients with normal weight

($\text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$). However, a group of overweight middle-aged women stands out among them, in whose tumors only 2 microenvironment indicators have a protumor value. At the same time, among patients with normal weight, there are groups of middle-aged men and elderly women, in whose tumors half of the determined indicators have a protumor value. In elderly men, compared to elderly women, as well as compared to middle-aged men, the GC tumor microenvironment has more aggressive characteristics regardless of the obesity presence. Antitumor values of tumor microenvironment indicators prevail in elderly men with normal weight. The most aggressive (in terms of the number of protumor characteristics) GC microenvironment is observed in middle-aged men and elderly women with overweight/obesity. **Conclusions:** probably, the presence of excess weight, in case of an oncological disease, does not unambiguously lead to the protumor effect of adipose tissue. Identification of the tumor microenvironment factors associated with obesity will allow forming groups of patients according to the risk of an adverse course of the disease, improving personalized prognosis and the effectiveness of anticancer therapy.

Key words: gastric cancer, tumor microenvironment, obesity, adipose tissue.

Адреса для листування:

Ганусевич І.І.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: iganus2013@gmail.com

Одержано: 13.06.2022