

*І.І. Ганусевич
Л.М. Бубновська
С.І. Вискірко
А.П. Бурлака*

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

Ключові слова: ожиріння,
мікрооточення пухлини, рак
шлунка, індекс маси тіла.

ОСОБЛИВОСТІ МІКРООТОЧЕННЯ РАКУ ШЛУНКА У ПАЦІЄНТІВ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

*Ожиріння (Ож) підвищує ризик розвитку злоякісних пухлин та погіршує перебіг захворювання. Вивчення Ож в онкологічній клініці потребує як дослідження стану жирової тканини, так і її впливу на пухлину; виявлення факторів пухлинного мікрооточення, що асоційовані з Ож, дасть перспективу їх використання як маркерів перебігу пухлинного процесу за наявності у пацієнтів надмірної маси тіла. **Мета:** виявити взаємозв'язки між низкою показників мікрооточення раку шлунка (РШ) (швидкості генерування супероксидних радикалів (СР), рівня гіпоксії, щільності мікросудин (ЩМС), активності матриксних металопротеїназ (ММП)-2 та -9, кількості пухлиноасоційованих макрофагів (ПАМ) і пухлиноінфільтруючих лімфоцитів (ПЛЛ) та індексом маси тіла (ІМТ) пацієнтів. **Методи:** засальноклінічні, ЕПР-спектрометрії, ЯМР-спектроскопії, зимографії в поліакриламідному гелі, імуногістохімічні, статистичні. **Результати:** у пухлинній тканині хворих на РШ з Ож І–ІІІ ступеня визначали у 2 рази вищі рівні швидкості генерування СР та в 1,4 рази вищі рівні сумарної активності желатиназ (ММП-2 та -9), ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла. Серед хворих на РШ із надмірною масою тіла (ІМТ > 25 кг/м²) частіше, ніж серед пацієнтів з нормальною масою (ІМТ < 25 кг/м²) спостерігали середню та глибоку гіпоксію пухлинної тканини. У хворих з ІМТ > 25 кг/м² виявлено в 1,4 рази достовірно більшу кількість ПАМ та в 1,8 рази достовірно меншу кількість ПЛЛ (Т-лімфоцитів) у тканині РШ, ніж у пацієнтів без Ож (ІМТ < 25 кг/м²). Виявлено кореляційні зв'язки між ІМТ та показниками ЩМС, кількості ПАМ і ПЛЛ (Т-лімфоцитів) у пухлинах пацієнтів середнього віку. **Висновки:** високі значення ІМТ асоційовані із посиленням пропухлинних характеристик мікрооточення РШ, що свідчить про вплив дисфункціональної жирової тканини на пухлинну прогресію за умов Ож та відкриває можливості дослідження наведених факторів пухлинного мікрооточення як маркерів перебігу РШ у пацієнтів із надмірною масою тіла.*

Ожиріння (Ож) — одна з основних проблем громадської охорони здоров'я ХХІ століття. Починаючи з 1980-х років поширеність Ож у багатьох країнах Європейського регіону виросла втричі й продовжує зростати значними темпами. У 1980–2008 рр. у всьому світі кількість людей із Ож збільшилася майже вдвічі. Згідно з даними ВООЗ, у 2008 р. більше ніж 50% як чоловіків, так і жінок в Європейському регіоні мали надмірну масу тіла; приблизно у 23% жінок і 20% чоловіків виявляли Ож. За останніми даними, у країнах Європейського Союзу до 70% дорослого населення мають надмірну масу тіла і до 30% — Ож. Крім того, що Ож є причиною різних видів фізичної недієздатності й проблем психологічного характеру, воно значно підвищує ризик розвитку ряду захворювань, зокрема серцево-судинних, діабету та раку [1, 2].

Відомо, що Ож підвищує ризик розвитку злоякісних пухлин та погіршує перебіг захворювання. Так, надмірна маса тіла спричиняє 14% смертності від раку у чоловіків і 20% — у жінок. Але такі закономірності значно залежать від багатьох інших факто-

рів, а саме: типу і характеру Ож, статевого та вікового складу контингенту, локалізації пухлин, тютюнопаління, менопаузи, особливостей лікування, зокрема гормонотерапії тощо. Зокрема, наявність Ож у людей похилого віку порівняно з молодими, підвищує ризик низки різних захворювань, зокрема онкологічних [3, 4]. Важливо враховувати й особливості лікування, що застосовується для корекції надмірної маси тіла. Зокрема відомо, що гіпокалорійна дієта, фізична активність, низка препаратів, хірургічні методи для зменшення маси тіла, асоційовані зі зниженням частоти захворювання на рак, здатні покращити якість життя та результати лікування хворих онкологічного профілю. Нижче (гіноїдне) Ож пов'язують із соціальними та етнічними факторами і, на відміну від центрального (андроїдного), воно майже не впливає на ризик розвитку раку.

Крім того, жирові депо різної локалізації (наприклад підшкірне та вісцеральне) відрізняються за особливостями клітинного складу та ендокринною функцією, а відповідно — і за впливом на органи і тканини організму. Зокрема, пухлиноасоці-

йовані адипоцити (ПАА), що походять із вісцеральної жирової тканини (ЖТ), яка оточує пухлину, є джерелом енергії та адипокінів для її прогресування. Також вирізняють так зване нормальне метаболічне Ож, для якого характерні нижчі показники запалення у крові, вищий рівень адипонектину, менш виражені показники ендотеліальної дисфункції та нижча смертність від раку [5, 6].

Таким чином вивчення Ож в онкологічній клініці потребує як дослідження стану ЖТ, так і оцінки її негативного впливу на функції органів та тканин. З цієї точки зору найважливішим видається дослідження впливу ЖТ на пухлину, тож виявлення факторів пухлинного мікрооточення, які асоційовані з Ож, дасть перспективу їх використання як маркерів перебігу пухлинного процесу за наявності у пацієнтів надмірної маси [7]. Такий підхід у майбутньому дозволить покращити персоналізоване прогнозування перебігу захворювання та ефективності протипухлинної терапії, що подовжить терміни життя хворих на рак.

Рак шлунка (РШ) належить до низки пухлин, що виникають і прогресують у місцях природного накопичення ЖТ, які за умов Ож набувають характеристик хронічного запалення та метаболічного дисбалансу [8, 9]. На сьогодні як маркери прогнозу перебігу РШ досліджено низку факторів пухлинного мікрооточення, серед яких рівень гіпоксії, кількість пухлиноасоційованих макрофагів (ПАМ), щільність мікросудин (ЩМС), активність матриксних металопротеїназ (ММП) [10–14].

Мета проведеного дослідження — виявити взаємозв'язки між низкою показників мікрооточення РШ (швидкості генерування супероксидних радикалів (СР)), рівня гіпоксії, ЩМС, активності ММП-2 та -9, кількості ПАМ і пухлиноінфільтруючих лімфоцитів (ПЛ)) та індексом маси тіла (ІМТ) пацієнтів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено зразки пухлинної тканини (післяопераційний матеріал) 236 хворих на первинний РШ ((162 чоловіки, 74 жінки), які перебували на лікуванні у Київському міському клінічному онкологічному центрі МОЗ України з 2005 по 2014 р. та були розподілені таким чином: 68 — I, 54 — II, 63 — III та 51 — IV стадії захворювання. Хворі не отримували передопераційної хіміотерапії, були поінформовані про обстеження і дали згоду на участь у його проведенні.

Розподіл хворих за клініко-патологічними характеристиками наведений у табл. 1. За гістологічною структурою переважну частину досліджуваних пухлин становили аденокарциноми (60%) та недиференційований рак (30%), за ступенем диференціації — G₃ (45%), за локалізацією — пухлини нижньої третини шлунка (50%). Обстежені пацієнти розподілилися майже рівномірно за II, III та IV стадіями захворювання (29; 30 і 24% відповідно), дещо мен-

ша група хворих I стадії (17%). Серед хворих переважають пацієнти з категоріями T₃ (56%) та M₀ (88%), за категоріями N₀ та N₁₋₂ розподіл рівномірний (48 та 52% відповідно).

Таблиця 1
Розподіл хворих на РШ за клініко-патологічними характеристиками

Показник	Кількість хворих	%
Стать	236	100
чол.	162	69
жін.	74	31
Вік	236	100
< 63	116	49
≥ 63	120	51
Гістологічна структура пухлини	236	100
аденокарцинома	142	60
слизовий (муцинозний) рак	12	5
перстневидно-клітинний рак	12	5
недиференційований рак	70	30
Категорія pT	236	100
T ₁	9	4
T ₂	4	18
T ₃	133	56
T ₄	52	22
Категорія pN	236	100
N ₀	113	48
N ₁	50	21
N ₂	73	31
Категорія M	236	100
M ₀	208	88
M ₁	28	12
Стадія (pTNM)	236	100
I	40	17
II	68	29
III	71	30
IV	57	24
Ступінь диференціювання (pG)	236	100
G ₁	9	4
G ₂	50	21
G ₃	106	45
G ₄	71	30
Анатомічне розміщення пухлини у шлунку	236	100
верхня третина	43	18
середня третина	66	28
нижня третина	118	50
тотальне ураження	9	4

Індекс маси тіла (ІМТ) — показник, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси тіла зросту людини і таким чином визначити, чи є маса тіла недостатньою, нормальною чи надмірною (табл. 2). ІМТ широко використовується у клінічній практиці з метою корекції методів лікування.

ІМТ вимірюється в кг/м² та розраховується за формулою [15]:

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

де: m — маса тіла, кг; h — зріст, м.

Відзначимо, що при застосуванні ІМТ як показника ступеня Ож потрібно брати до уваги деякі застереги. Так, при розвинених м'язах високе значення ІМТ визначається не надмірною жировою, а значною м'язевою масою. Для коректного визна-

чення ступеня Ож доцільно використовувати такі показники як співвідношення жирової та м'язевої маси, індекс центрального Ож, індекс об'єму тіла тощо. Крім того, класифікація ВООЗ не враховує стать і вік людини. У деяких роботах показано, що для чоловіків нормальний ІМТ дещо вищий, ніж для жінок, а для людей середнього віку — дещо вищий, ніж для осіб молодого та похилого віку. Причому ці норми різняться для окремих країн [16, 17]. Тим не менш, на сьогодні ІМТ є найбільш технічно доступним і найчастіше використовується у клінічній практиці для визначення ступеня Ож.

Таблиця 2

Інтерпретація показників ІМТ

ІМТ, кг/м ²	Оцінка відповідно до рекомендацій ВООЗ
< 16	Виявлений дефіцит маси тіла
16–18,5	Недостатня маса тіла
18,5–24,9	Нормальна маса тіла
25,0–29,9	Надмірна маса тіла (передожиріння)
30–34,9	Ож першого ступеня
35–39,9	Ож другого ступеня
≥ 40	Ож третього ступеня (морбідне)

Імуногістохімічне визначення CD8⁺ і CD45RO⁺ Т-клітин, CD34⁺-, CD68⁺- та Plin5⁺-клітин проведено на парафінових зрізах тканини РШ з використанням специфічних МкАг (DakoCytomation, Denmark; Sigma, USA; Termoscientific USA). Імунореакції були визначені та візуалізовані за допомогою полімер-пероксидазного методу (EnVision+/HRP, та 3,3-diaminobenzidin; DakoCytomation, Denmark) з подальшим забарвленням гематоксилином Майєра. Як негативний контроль використовували PBS як заміну первинних антитіл. CD⁺-клітини були підраховані на 1000 клітин на кожному зрізі при збільшенні (x 400), число CD⁺-клітин виражали у вигляді відсотків. Підрахунок кількості CD34-позитивних мікросудин (ЩМС) проводили, перераховуючи кількість мікросудин на 1 мм².

В отриманих зразках пухлинної тканини визначали активність ММП-2 та -9 методом зимографії в поліакриламідному гелі (із додаванням желатину як субстрата) на основі SDS-електрофорезу білків [18]. Після відмивання гелю активні форми ММП-2 та -9 візуалізувались у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, локалізація яких визначалася за стандартами молекулярної маси (Sigma, USA) і відповідала молекулярній масі кожного із ферментів (72 та 92 kDa відповідно). Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом виміру площі ділянки лізису, використовуючи для порівняння стандартний набір ММП-2 і -9 (Sigma, USA). За умовну одиницю (ум. од.) прийнято активність 1 мкг ферменту в 1г вихідного контрольного зразка. Результати оцінювали за допомогою стандартної програми TotalLab 1.01.

Рівень гіпоксії оцінено за допомогою ³¹P ЯМР спектроскопії перхлорних екстрактів тканин. ³¹P ЯМР спектри вимірювали на спектрометрі Bruker 400 MHz (Widebore Ultrashield,

AV-400 electronics, Germany) при 161,976 MHz зі спектральною шириною 64724,9 Hz, 900 шириною імпульсу, лінійним розширенням 10 Hz. Тринатрієва сіль метилендифосфонієвої кислоти (Sigma, USA) слугувала за внутрішній стандарт. Для оцінки рівня гіпоксії в пухлині визначено показник RME/Pi [19].

Рівні генерування СР вимірювали методом ЕПР-спектрометрії за технологією Spin Traps (уловлювача радикалів) [20]. Спектри ЕПР реєструвалися при T = 77 °K. Одночасно зі спектрами досліджуваних зразків знімали спектр незалежного стандарту інтенсивності, в ролі якого використаний спеціально орієнтований монокристал рубіну з відомою кількістю парамагнітних центрів. Інтенсивність стандарту прийнято за 1 відн. од. вимірювань.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням методів варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей між показниками оцінювали, використовуючи t-критерій Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта кореляції Спірмана (r). Статистична значущість становила p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз клініко-патологічних показників хворих на РШ у зв'язку з їх ІМТ (табл. 3). Не виявлено залежностей між значеннями ІМТ пацієнтів за статтю, віком, розміром пухлини (категорія pT), наявністю регіонарних метастазів (категорія pN), стадією захворювання (категорія pTNM), ступенем диференціації. Серед хворих з різними за гістологічною структурою пухлинами найвищі значення ІМТ спостерігаються у пацієнтів зі слизовим (муцинозним) раком, їх середній показник у 1,2 раза достовірно перевищує такий у пацієнтів із недиференційованим раком (p < 0,05). У хворих без віддалених метастазів ІМТ несуттєво, але достовірно вищий від ІМТ пацієнтів із наявними віддаленими метастазами (p < 0,05). Показники ІМТ у хворих з анатомічною локалізацією пухлини у верхній третині шлунка незначно перевищують (p < 0,05) такі у пацієнтів з тотальним ураженням шлунка.

Виокремлені групи хворих за віком до 60 років (переважно середнього віку) — 102 особи та від 61 року (переважно похилого віку) — 134 людини. За значенням ІМТ хворих майже рівномірно (табл. 4) розподілили на групи (за класифікацією ВООЗ [15]): < 25 кг/м² (норма маси тіла) — 126 осіб; ≥ 25 кг/м² (передожиріння та Ож) — 110 осіб.

Для клітин злоякісних новоутворень характерне перепрограмування метаболізму кисню в мітохондріях та порушення функціонування електронтранспортного ланцюга (ЕТЛ), що супроводжується заміною 4-електронного відновлення молекули кисню на 1-електронне з подальшим утворенням СР [21, 22]. Надмірне утворення радикальних форм кисню є причиною перепрограмування сигнальних шляхів у пухлині, які регулюють метаболічні зміни, процеси проліферації, ангиоген-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

незу та метастазування [23]. У разі Ож дисфункціональна ЖТ, яка оточує пухлину, також є джерелом високих рівнів генерування СР і може посилювати окисно-відновний дисбаланс у пухлинному мікрооточенні. Виявлено, що у хворих на РШ із Ож I–III ступеня ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) швидкість генерування СР у пухлинній тканині у 2 рази достовірно перевищує цей показник для пацієнтів із нормальною масою ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$) (рис. 1).

Таблиця 3
Клініко-патологічні характеристики хворих на рак шлунка та $IMT(M \pm m)$

Показник	$IMT, \text{ кг/м}^2$
Стать	
чол.	$26,2 \pm 0,5$
жін.	$26,1 \pm 0,7$
Вік, років	
< 60	$25,5 \pm 0,5$
≥ 60	$26,2 \pm 0,4$
Гістологічна структура пухлини	
аденокарцинома	$26,5 \pm 0,5$
слизовий (муцинозний) рак	$28,6 \pm 2,4^*$
перстнеподібно-клітинний рак	$25,8 \pm 0,9$
недиференційований рак	$23,6 \pm 0,9$
Категорія pT	
T ₁	$24,9 \pm 1,0$
T ₂	$26,5 \pm 0,9$
T ₃	$26,6 \pm 0,6$
T ₄	$25,7 \pm 0,8$
Категорія pN	
N ₀	$26,5 \pm 0,5$
N _{1,2}	$25,9 \pm 0,6$
Категорія pM	
M ₀	$26,5 \pm 0,4^*$
M ₁	$24,0 \pm 0,9$
Стадія (pTNM)	
I	$25,6 \pm 0,7$
II	$27,2 \pm 0,9$
III	$26,7 \pm 0,7$
IV	$25,0 \pm 0,9$
Ступінь диференціації (pG)	
G _{1,2}	$26,7 \pm 0,8$
G _{3,4}	$26,0 \pm 0,5$
Анатомічна локалізація пухлини	
верхня третина шлунка	$28,4 \pm 1,5^*$
середня третина	$26,4 \pm 0,7$
нижня третина	$25,8 \pm 0,5$
тотальне ураження	$24,8 \pm 1,5$

* $p < 0,05$.

Таблиця 4
Розподіл хворих на РШ за групами за віком та IMT

Показник	Вік, років		Усього
	≤ 60 (середнього віку)	> 60 (похилого віку)	
$IMT < 25 \text{ кг/м}^2$ (норма)	51	75	126
	51	59	110
Усього	102	134	236

Зростання рівнів генерування СР внаслідок порушення метаболізму кисню в мітохондріях, як відомо, спричиняє поглиблення внутрішньоклітинної гіпоксії [24]. При аналізі даних щодо рівня гіпоксії у РШ виокремлено чотири групи пухлин: $PME/Pi < 1,0$ — глибока; $1,0 < PME/Pi < 1,4$ — середня; $1,4 < PME/Pi < 2,0$ — помірна; $PME/Pi > 2,0$ — слабка гіпоксія чи задовільна оксигенація. Не виявлено прямої кореляційної залежності між IMT па-

цієнтів та рівнем гіпоксії в РШ, встановлено лише тенденцію до поглиблення гіпоксії в РШ зі збільшенням IMT пацієнтів. Зокрема, показано, що рівень гіпоксії (PME/Pi) в пухлині при $IMT < 25 \text{ кг/м}^2$ становить $1,67 \pm 0,14$, при $IMT 25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ — $1,59 \pm 0,11$, при $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ — $1,56 \pm 0,11$, але різниця недостовірна ($p > 0,05$). Визначено, що у групі пацієнтів з $IMT < 25 \text{ кг/м}^2$ кількість хворих на РШ з глибокою та середньою гіпоксією становить у сумі 43,8%, тоді як у групах з $IMT 25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ та $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ кількість таких пацієнтів дещо більша — 48,5 та 47,6% відповідно (табл. 5).

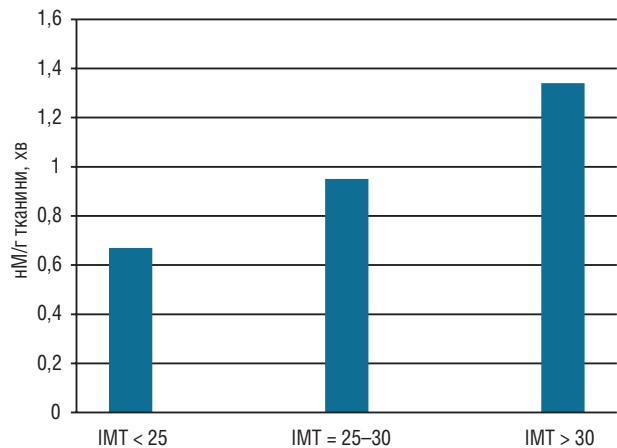


Рис. 1. Швидкість генерування СР у пухлині та IMT (кг/м^2) хворих на РШ

Таблиця 5
Розподіл хворих на РШ (%) за рівнем гіпоксії та масою тіла

Рівень гіпоксії	$IMT, \text{ кг/м}^2$		
	< 25	25,0–29,9	≥ 30
$PME/Pi < 1,0$	18,8	24,25	9,5
$1,0 < PME/Pi < 1,4$	25,0	24,25	38,1
$1,4 < PME/Pi < 2,0$	29,2	33,3	33,3
$PME/Pi > 2,0$	27,1	18,2	19,0

У пацієнтів похилого віку відзначені достовірно вищі ($p < 0,05$) показники ЩМС у пухлині ніж у осіб середнього віку. При цьому для хворих середнього віку виявлено пряму позитивну кореляцію між IMT та ЩМС у пухлині (рис. 2). Вірогідно, поглиблення судинних дисфункцій, пов'язаних із похилим віком пацієнтів, нівелює різницю, пов'язану з наявністю Ож. Водночас така різниця чітко виражена у хворих середнього віку.

Також у хворих похилого віку спостерігаються в 1,5 рази вищі ($p < 0,05$), ніж у хворих середнього віку показники сумарної активності ММП-2 та -9 у пухлині. Активність ММП в пухлинній тканині асоційована з IMT : у хворих з Ож I–III ступеня ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) її показники в 1,4 рази достовірно вищі, ніж у хворих з нормальною масою ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$) (рис. 3).

У хворих з $IMT > 25 \text{ кг/м}^2$ спостерігали в 1,4 рази достовірно більшу кількість $CD68^+$ -клітин (ПАМ) у тканині РШ, ніж у пацієнтів без Ож ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$). При цьому для всіх хворих середнього віку виявлено пряму позитивну кореляцію між кількістю ПАМ у пухлині та IMT (рис. 4).

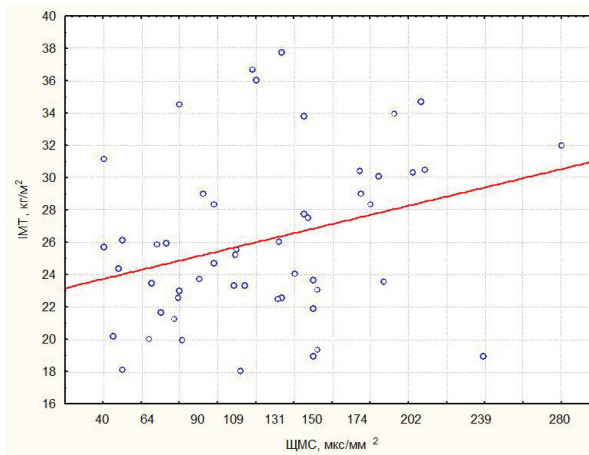


Рис. 2. ЩМС у пухлині та ІМТ хворих на РШ середнього віку ($r = 0,42$; $p < 0,05$)

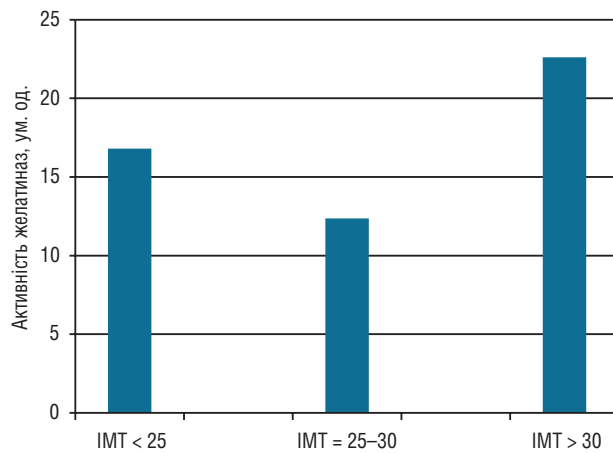


Рис. 3. Сумарна активність ММП у пухлині та ІМТ хворих на РШ

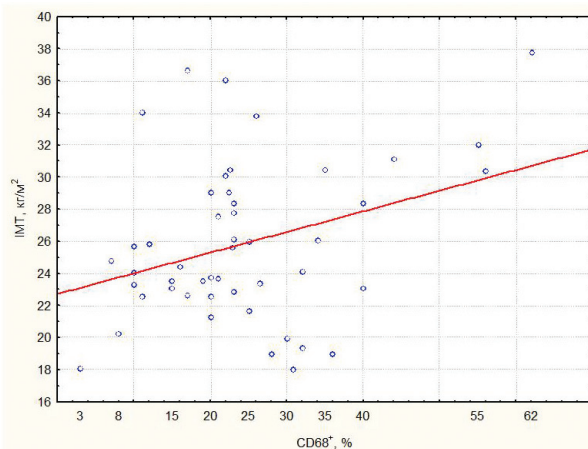


Рис. 4. ПАМ у пухлині та ІМТ хворих на РШ середнього віку ($r = 0,33$; $p = 0,027$)

Кількість $CD45RO^+$ -клітин (пухлиноінфільтруючих Т-лімфоцитів) у хворих з $ІМТ \geq 25$ $кг/м^2$ в 1,8 раза менша ($p < 0,05$) від їх кількості при $ІМТ < 25$ $кг/м^2$, а для хворих середнього віку спостерігається зворотна кореляція ($r = -0,40$; $p = 0,019$) між кількістю $CD45RO^+$ -клітин у пухлині та ІМТ (рис. 5).

Відомо, що низка пухлин (шлунка, молочної залози, товстої кишки, яєчників) розвиваються в місцях анатомічного накопичення ЖТ [5]. За умов на-

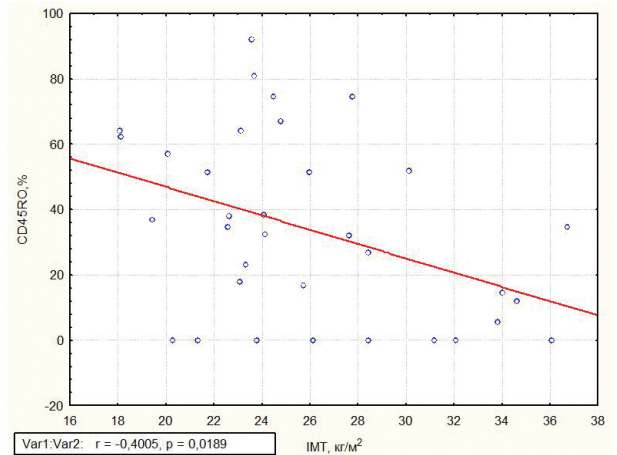


Рис. 5. $CD45RO^+$ -клітини в пухлині та ІМТ хворих на РШ середнього віку ($r = -0,40$; $p = 0,019$)

явності надмірної маси тіла ЖТ зазвичай набуває ознак дисфункціональності, серед яких визначальними є метаболічні порушення та хронічне запалення. При її взаємодії з пухлинними клітинами адипоцити дедиференціюються у преадипоцити або перепрограмовуються безпосередньо в ПАА. Останні через ліполіз продукують жирні кислоти, які використовуються пухлинними клітинами для отримання енергії шляхом β -окиснення, а також секретують адипокіни і фактори запалення, які через відповідні сигнальні шляхи стимулюють адгезію, міграцію та інвазію пухлинних клітин. Таким чином оточуюча пухлину ЖТ здатна впливати на мікрооточення пухлини, посилюючи її агресивний фенотип [5–9].

ВИСНОВКИ

1. Виявлено зв'язки між ІМТ та низкою факторів мікрооточення РШ. У пухлинній тканині хворих на РШ з Ож I–III ступеня визначали у 2 рази вищі рівні швидкості генерування СР та в 1,4 раза вищі рівні сумарної активності ММП-2 та -9, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла.

2. Серед хворих із надмірною масою тіла частіше, ніж серед пацієнтів з нормальною масою, спостерігали середню та глибоку гіпоксію пухлинної тканини.

3. У хворих з $ІМТ \geq 25$ $кг/м^2$ виявлено в 1,4 раза достовірно більшу кількість ПАМ та в 1,8 раза достовірно меншу кількість пухлиноінфільтруючих Т-лімфоцитів у тканині РШ, ніж у пацієнтів без Ож ($ІМТ < 25$ $кг/м^2$). Виявлено кореляційні зв'язки між ІМТ та показниками ЩМС, кількістю ПАМ і пухлиноінфільтруючих Т-лімфоцитів у пухлинах пацієнтів середнього віку.

4. Високі значення ІМТ асоційовані із посиленням пропухлинних характеристик мікрооточення РШ, що свідчить про вплив дисфункціональної ЖТ на пухлинну прогресію за умов Ож та відкриває можливості дослідження наведених факторів пухлинного мікрооточення як маркерів перебігу РШ у пацієнтів із надмірною масою.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, *et al.* Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **8**: CD011834.
2. Mapping the health system response to childhood obesity in the WHO European Region. An overview and country perspectives (2019).
3. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, *et al.* New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed research international* 2014; article ID 658913: 14.
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.
5. Colditz G, Peterson L. Obesity and cancer: evidence, impact, and future directions. *Clinical Chemistry* 2018; **64** (1):154–62.
6. Alexandre L, Long E, Beales L. Pathophysiological mechanisms linking obesity and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; **5** (4): 534–49.
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.
8. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and insulin resistance in obesity. *Circulation Research* 2020; **126**: 1549–64.
9. Nurul M, Hussain AS, Sarwar S, *et al.* How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2019; **13** (2): 1213–24.
10. Bubnovskaya L, Osinsky D. Tumor microenvironment and metabolic factors: contribution to gastric cancer. *Exp Oncol* 2020; **42** (1): 2–10.
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.
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.
13. Chang WJ, Du Y, Zhao X. Inflammation-related factors predicting prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 4586–96.
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.
15. WHO Mean Body Mass Index (BMI). World Health Organization 2019, Retrieved 5.
16. Blackburn H, Jacobs D. Commentary: origins and evolution of body mass index (BMI): continuing saga. *Int J Epidemiol* 2014; **43** (3): 665–9.
17. Nuttall FQ. Body Mass Index Obesity, BMI, and Health. *Nutrition Research* 2015; **50** (3): 117–28.
18. De Clerk YA, Perez N, Shimada H, *et al.* Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research* 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.
21. Burlaka AA, Burlaka AP, Ganusevich II, Virko SV. Molecular mechanisms of oxidative damage and dysfunction of liver cells in patients with metastatic colorectal cancer. *Exp Oncol* 2019; **41** (4): 328–38.
22. Choi TG, Kim SS. Physiological functions of mitochondrial reactive oxygen species. *Free Radical Medicine and Biology* 2019; DOI: 10.5772/intechopen.88386.
23. Bonavida B. Nitric oxide and cancer: pathogenesis and therapy. Springer, 2015. 314 p.
24. Burlaka A, Ganusevich I, Gafurov M, *et al.* Stomach cancer: interconnection between the redox state, activity of MMP-2, MMP-9 and stage of tumor growth. *Cancer Microenvironment* 2016; **9**: 27–32.

FEATURES OF THE GASTRIC CANCER MICROENVIRONMENT IN OVERWEIGHT PATIENTS

I.I. Ganusevich, L.M. Bubnovska,
S.I. Vyskirko, A.P. Burlaka

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

Summary. Obesity (*Ob*) increases the risk of malignant tumors development and worsens the course of the disease. The study of *Ob* in the oncological clinical practice requires the study of both adipose tissue and its impact on the tumor; so identifying factors of the tumor microenvironment associated with *Ob* will provide prospects for their use as markers of the tumor progression course in overweight patients. **Objective:** to identify the connection between different microenvironment parameters of gastric cancer (GC) (the rate of superoxide radicals (SR) generation, the hypoxia stages, the microvessels density (MVD), the activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 (MMP-2 and -9), the number of tumor-associated macrophages (TAM), and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL)) and the body mass index (BMI) of patients. **Methods:** clinical examination, EPR spectroscopy, NMR spectroscopy, zymography in polyacrylamide gel, immunohistochemical, statistical. **Results:** in the tumor tissue of patients with gastric cancer and I–III degrees *Ob*, the level of SR generation was 2-times higher and the level of total gelatinase activity (MMP-2 and -9) was 1.4-times higher than in patients with normal body weight. The moderate and deep hypoxia of tumor tissue was observed more often among overweight (BMI > 25 kg/m²) gastric cancer patients than among normal weight (BMI < 25 kg/m²) patients. In the breast tissue of overweight patients (BMI > 25 kg/m²), the number of TAM was 1.4-times significantly higher and the level of TIL (T-lymphocytes) was 1.8-times significantly lower than in non-obese patients (BMI < 25 kg/m²). In tumors of middle-aged patients, there were found correlations between BMI and several indices: MVD, number of TAM and TIL (T-lymphocytes). **Conclusion:** the high values of BMI are associated with the increased pro-tumor characteristics of gastric cancer microenvironment, which indicates the influence of dysfunctional adipose tissue on tumor progression in the *Ob* and opens the possibility to study these factors of tumor microenvironment as markers of the gastric cancer course in overweight patients.

Key Words: obesity, tumor microenvironment, gastric cancer, body mass index.

Адреса для листування:

Ганусевич І.І.

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

вул. Васильківська, 45, Київ, 03022

E-mail: iganus2000@yahoo.com

Одержано: 14.10.2020