

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.39-51>  
УДК: 616.-006.04-002-2



## Особливості гематологічних та імунних порушень при комбінованому лікуванні хворих на рак грудної залози з ризиком розвитку пізніх променевих ушкоджень

Кулініч Г.В., ORCID: 0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com  
Кузьменко О.В., ORCID: 0000-0002-5246-4371, e-mail: evkyzmenko@ukr.net  
Сорочан П.П., ORCID: 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoro@gmail.com

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

## Features of hematological and immune disorders in the combined treatment of breast cancer patients with the risk of development of late radiation damage

Kulinich G.V., ORCID: 0000-0002-0636-9621, e-mail: kulinich.galina@gmail.com  
Kuzmenko O.V., ORCID: 0000-0002-5246-4371, e-mail: evkyzmenko@ukr.net  
Sorochan P.P., ORCID: 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoro@gmail.com

State organisation «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

### Ключові слова:

рак грудної залози, пізні променеві ушкодження, протипухлинний імунітет, мелатонін.

### Для кореспонденції:

Кулініч Галина Василівна  
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»;  
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;  
e-mail: kulinich.galina@gmail.com

© Кулініч Г.В., Кузьменко О.В., Сорочан П.П., 2022

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Рак грудної залози (РГЗ) є найрозповсюдженішою формою злоякісних новоутворень серед жіночого населення України. Широке використання променевої терапії в лікуванні РГЗ, поряд із підвищенням ефективності лікування, неминує призводить до зростання ймовірності виникнення ранніх та/або пізніх променевих ушкоджень (ППУ), що висуває перед науковцями завдання детального вивчення зазначеної проблеми та пошуків шляхів профілактики розвитку ППУ. Реакція організму на розвиток злоякісного новоутвору та на протипухлинне лікування значною мірою зумовлена станом гомеостатичних механізмів, у регуляції яких одну з ключових ролей відіграє імунна система. Особлива увага останнім часом сфокусована на значенні імунних запальних відповідей у патогенезі ППУ в онкологічних хворих. Усе вищезазначене зумовлює актуальність пошуку диференціального підходу до проведення імунорегуючої терапії як профілактики розвитку ППУ.

**Мета роботи** – визначення особливостей змін гематологічних показників та субпопуляційного складу лімфоцитів при проведенні імунорегуючої терапії для профілактики розвитку ППУ у хворих на РГЗ.

**Матеріали і методи.** Було обстежено 55 хворих на РГЗ. Хворі були розподілені на групи: 1-ша група порівняння (n=13) – хворі на РГЗ з ризиком розвитку ППУ, яким проводилась стандартна терапія, 2-га основна група (n=15) – хворі на РГЗ з ризиком розвитку ППУ, яким на тлі стандартного лікування проводилась імунорегуюча терапія. Контрольну групу (n=27) склали хворі на РГЗ без ризику розвитку ППУ. Групи були співставлювані за віком та стадією захворювання.

**Результати.** Проведення імунорегуючої терапії сприяло підвищенню кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, CD19+, CD3+CD8+-лімфоцитів, NK-клітин, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-2 та ФНП-α у хворих основної групи. У хворих групи порівняння після лікування виявлені більш низькі рівні еритроцитів, гемоглобіну, лімфоцитів, відносною кількості CD8+-Т-лімфоцитів, CD19+-В-лімфоцитів та більш високі рівні відносною кількості еозинофілів, моноцитів, нейтрофілів, рівнів цитокінів та СРБ у порівнянні з показниками хворих, яким проводили імунорегуюче лікування.

У хворих на РГЗ основної групи проведення імунорекції зменшує системні зміни, які можуть сприяти розвитку пізніх променевих ушкоджень та рецидивуванню онкологічного процесу. Включення імунорегуючої терапії з використанням гормону мелатоніну позитивно впливало на гематологічні та імунні показники хворих.

**Висновки.** Проведення імунорегуючої терапії у хворих з ризиком розвитку ППУ оптимізувало імунні та гематологічні показники: сприяло підвищенню кількості еритроцитів в 1,25 рази, рівня гемоглобіну в 1,6 рази, CD19+- (1,5 рази), CD3+CD8+-лімфоцитів (1,1 рази), та зниженню NK-клітин (у 1,77 рази), СРБ у 2,19 рази, ІЛ-6 у 1,8 рази, ІЛ-2 у 2,13 рази та ФНП-α у 3,22 рази.

Виявлено, що у хворих на РГЗ з можливістю розвитку ППУ без проведення імунотерапії після лікування спостерігали більш низькі рівні еритроцитів (в 1,15 рази),

гемоглобіну (1,13 рази), лімфоцитів (1,3 рази), відносної кількості CD8+-Т-лімфоцитів (1,4 рази), CD19+-В-лімфоцитів (6,5 рази) та більш високі рівні відносної кількості еозинофілів, моноцитів, нейтрофілів, рівнів цитокінів (у 1,5 рази) та СРБ (у 2,1 рази) у порівнянні з показниками хворих, яким проводили імунореґуєuche лікування. Призначення імунореґуєuche терапії мелатоніном у добовій дозі 9 мг під час проведення променевого лікування хворим на РГЗ з ризиком виникнення ППУ приводило до нормалізації гематоімуних показників та значного зниження системної запальної реакції.

#### Для цитування:

Кулініч Г.В., Кузьменко О.В., Сорочан П.П. Особливості гематологічних та імуних порушень при комбінованому лікуванні хворих на рак грудної залози з ризиком розвитку пізніх променевих ушкоджень. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 4. С. 39–51. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.39-51>

#### Key words:

breast cancer, late radiation damage, antitumor immunity, melatonin.

#### For correspondence:

*Kulinich Galina Vasylivna*  
State organisation «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;  
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: [kulinich.galina@gmail.com](mailto:kulinich.galina@gmail.com)

© *Kulinich G.V., Kuzmenko O.V., Sorochan P.P., 2022*

#### ABSTRACT

**Background.** Breast cancer (BC) is one of the most common forms of malignant neoplasms among the female population of Ukraine. The widespread use of radiation therapy in the treatment of BC, along with the improvement of treatment efficiency, inevitably leads to an increase in the probability of early and/or late radiation injuries (LRI), which puts before scientists the task of a detailed study of this problem and the search for ways to prevent the development of LRI. The body's reaction to the development of a malignant neoplasm and to antitumor treatment is largely determined by the state of homeostatic mechanisms, in the regulation of which one of the key roles is played by the immune system. Recently, special attention has been focused on the role of immune inflammatory responses in the pathogenesis of LRI in cancer patients. All of the above determines the urgency of finding a differential approach to immunocorrective therapy as a prevention of the development of LRI.

**Purpose** – to determine the characteristics of changes in hematological indicators and the subpopulation composition of lymphocytes during immunocorrective therapy as a prevention of the development of LRI in patients with BC.

**Materials and Methods.** 55 patients with BC were examined. The patients were divided into groups: the comparison group (n=13) – patients with BC with the risk of developing LRI who were given standard therapy, the main group (n=15) – patients with BC with the risk of developing LRI who were given immunocorrective therapy against the background of standard treatment. The control group (n=27) consisted of patients with BC without the risk of developing LRI. The groups were comparable in terms of age and disease stage.

**Results.** Immunocorrective therapy increased the number of erythrocytes, hemoglobin level, CD19+, CD3+CD8+-lymphocytes, NK-cells, CRP, IL-6, IL-2 and TNF-α in patients of the main group. In patients of the comparison group, after treatment, lower levels of erythrocytes, hemoglobin, lymphocytes, the relative number of CD8+-T-lymphocytes, CD19+-B-lymphocytes and higher levels of the relative number of eosinophils, monocytes, neutrophils, cytokine levels, and CRP were found in comparison with the indicators of patients, who underwent immunocorrective treatment.

In patients with BC of the main group, immunocorrection reduces systemic changes that can contribute to the development of late radiation damage and recurrence of the oncological process. The inclusion of immunocorrective therapy with the use of melatonin had a positive effect on the hematological and immune indicators of patients.

**Conclusions.** Immunocorrective therapy in patients at risk of developing LRI optimized immune and hematological parameters: it contributed to an increase in the number of erythrocytes by 1.25 times, hemoglobin level by 1.6 times, CD19+ (1.5 times), CD3+CD8+-lymphocytes (1.1 times), and a decrease in NK cells (1.77 times), CRP by 2.19 times, IL-6 by 1.8 times, IL-2 by 2.13 times, and TNF-α by 3 times, 22 times.

It was found that in patients with BC with the possibility of developing LRI without immunotherapy, lower levels of erythrocytes (by 1.15 times), hemoglobin (by 1.13 times), lymphocytes (by 1.3 times), and the relative number of CD8+ were observed after treatment - T lymphocytes (1.4 times), CD19+ B lymphocytes (6.5 times) and higher levels of relative numbers of eosinophils, monocytes, neutrophils, cytokine levels (1.5 times) and CRP (2.1 times) in comparison with the indicators of patients who underwent immunocorrective treatment.

The appointment of immunocorrective therapy with melatonin in a daily dose of 9 mg during radiation treatment for patients with BC with the risk of developing LRI led to the normalization of hematoimmune indicators, a significant decrease in the systemic inflammatory reaction.

#### For citation:

Kulinich GV, Kuzmenko OV, Sorochan PP. Peculiarities of hematological and immunological disorders during combined treatment of breast cancer patients with the risk of late radiation complications. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(4):39–51. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2022.39-51>

**Зв'язок роботи з науковими програмами,  
планами і темами**

**Relationship with academic programs,  
plans and themes**

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Визначення факторів прогнозу та індивідуалізація комплексного лікування пізніх променевих ушкоджень», номер державної реєстрації: 0118U001712, шифр теми: НАМН.03.19, прикладна, термін виконання: 2019–2021 рр., керівник – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

The article is a fragment of the planned research work of the State organisation «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Determination of prognostic factors and individualization of complex treatment of late radiation injuries», state registration number: 0118U001712, topic code: NAMN.03.19, applied, implementation period: 2019–2021, head – director of State organisation «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», doctor of medical sciences, professor M.V. Krasnoselskiy.

**ВСТУП**

**INTRODUCTION**

Рак грудної залози (РГЗ) є найрозповсюдженішою формою злоякісних новоутворень серед жіночого населення України. За статистичними даними РГЗ посідає перше місце у загальній структурі захворюваності на злоякісні пухлини у жінок, і є однією з найчастіших причин смерті від раку. В 2020 році в світі зареєстровано близько 2,1 млн випадків захворювання на РГЗ, що становило 24,2% від загальної кількості випадків онкозахворювань у жінок [1]. В Україні щороку захворювання діагностують у 16–17 тис. жінок. Щорічний приріст цієї онкопатології становить 1,5–3,0%. Показник захворюваності на 2020 р. сягнув 77,1 на 100 тис. жіночого населення. Загальна п'ятирічна виживаність складає близько 60%, а десятирічна – 40%. Починаючи з 1965 року рівень захворюваності на РГЗ зріс майже в 4 рази [2].

Променева терапія (ПТ) відіграє провідну роль серед методів лікування зазначеної патології. В свою чергу, широке використання променевої терапії в лікуванні РГЗ, поряд із підвищенням ефективності лікування, неминуче призводить до зростання ймовірності виникнення ранніх та/або пізніх променевих ушкоджень (ППУ), що висуває перед науковцями завдання детального вивчення зазначеної проблеми та пошуків її мінімізації.

Пізні променеві ушкодження – це патологічні зміни органів та тканин, які виникають під дією іонізуючого опромінення та проявляються не раніше, ніж через 3 міс. після закінчення лікування, мають необоротний характер, потребують спеціального лікування та, як правило, набувають хронічного перебігу [3, 4]. Частота ППУ становить 5–10%, проте деякі автори вказують їх частоту на рівні 40–50%, що пов'язано із відсутністю уніфікованих критеріїв оцінки ускладнень променевої терапії [5–7].

Розробка і вдосконалення засобів підвищення ефективності протипухлинної дії іонізуючого випромінювання спрямовані на досягнення основної мети – розширення радіотерапевтичного інтервалу, тобто максимального ушкодження пухлини за мінімальної дії опромінення на оточуючі тканини [3]. Аналіз сучасної літератури показав актуальність і високу практичну значущість такого напрямку в сучасній радіобіології як пошук предикторів індивідуальної клінічної радіочутливості для передбачення реакції нормальних тканин і критичних органів пацієнтів на терапевтичне радіаційне опромінення. Перспективи у цьому напрямку

Breast cancer (BC) is one of the most common forms of malignant neoplasms among the female population of Ukraine. According to statistical data, cervical cancer ranks first in the overall structure of the incidence of malignant tumors in women and is one of the most frequent causes of death from cancer. In 2020, about 2.1 million cases of cervical cancer were registered in the world, which accounted for 24.2% of the total number of cancer cases in women [1]. In Ukraine, 16,000–17,000 women are diagnosed with the disease every year. The annual growth of this oncopathology is 1.5–3.0%. The incidence rate for 2020 reached 77.1 per 100,000 female populations. The overall five-year survival rate is about 60%, and the ten-year survival rate is 40%. Since 1965, the incidence of BC has increased almost 4 times [2].

Radiation therapy (RT) plays a leading role among the methods of treatment of this pathology. In turn, the widespread use of radiation therapy in the treatment of BC, along with the improvement of the effectiveness of treatment, inevitably leads to an increase in the probability of early and/or late radiation injuries (LRI), which sets scientists the task of a detailed study of this problem and the search for its minimization.

Late radiation injuries are pathological changes in organs and tissues that occur under the action of ionizing radiation and appear no earlier than after 3 months. After the end of treatment, they are irreversible, require special treatment and, as a rule, acquire a chronic course [3, 4]. The frequency of LRI is 5–10%, but some authors indicate their frequency at the level of 40–50%, which is due to the lack of unified criteria for assessing complications of radiation therapy [5–7].

The development and improvement of means for increasing the effectiveness of the antitumor effect of ionizing radiation are aimed at achieving the main goal of extending the radiotherapeutic interval, i.e., maximum damage to the tumor with minimal impact on surrounding tissues [3]. The analysis of modern literature showed the relevance and high practical significance of such a direction in modern radiobiology as the search for predictors of individual clinical radiosensitivity to predict the reaction of normal tissues and critical organs of patients to therapeutic radiation exposure. Prospects in this direction are associated, first of all, with the possibility of using pathogenetic therapy, which is able to influence the pathological process in the early stages, which is formed under the influence of ionizing radiation.

пов'язані, насамперед, з можливістю використання патогенетичної терапії, яка здатна впливати на патологічний процес на ранніх стадіях, що формується під впливом іонізуючого випромінювання.

Наведені вище дані вказують на актуальність оптимізації спеціального лікування хворих на РГЗ, зокрема запобігання розвитку або мінімізацію частоти ППУ, спрямовану на поліпшення якості життя після завершення протипухлинного лікування. Реакція організму на розвиток злоякісного новоутвору і на специфічне протипухлинне лікування значною мірою зумовлена станом гомеостатичних механізмів, у регуляції яких одну з ключових ролей відіграє імунна система. Радіотерапія супроводжується значними пошкодженнями та деструкцією клітин, які, у свою чергу, активують запалення як універсальну природжену імунну відповідь. Особлива увага останнім часом сфокусована на значенні імунних запальних відповідей у патогенезі ускладнень, що виникають при лікуванні онкологічних хворих [8–10]. Особливе місце у прогнозуванні розвитку ППУ посідає вивчення біомаркерів індивідуальної радіочутливості. Дослідження останніх років показали, що гормону мелатоніну притаманні онкостатичні властивості. У фізіологічних та фармакологічних дозах мелатонін виявляє інгібуючий ефект на проліферацію та ріст пухлинних клітин. Гормон негативно впливає на онкогенний потенціал факторів росту, обмежуючи ефекти ендогенних естрогенів та андрогенів, і пригнічує ріст гормонозалежних пухлин. Є відомості щодо радіопротекторної, антиметастатичної та антиангіогенної активності мелатоніну. В гепатомах мелатонін запобігає надходженню лінолевої кислоти, попередника мітогенного метаболіту 1,3-гідроксіоктадекадієнової кислоти. Підвищення активності натуральних кілерів (NK), яке покращує імунологічний нагляд, та стимуляція продукції цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12, ІФ- $\gamma$ ) також залучені до онкостатичної дії мелатоніну [11]. У клінічних дослідженнях при застосуванні мелатоніну встановлено зниження токсичності хіміотерапевтичних препаратів, включаючи цисплатин, етопозид, антрацикліни та 5-фторурацил. Зареєстровано також статистично значуще зниження пов'язаних з лікуванням побічних ефектів протипухлинної терапії – мієлосупресії, нейротоксичності, нефротоксичності, кардіотоксичності та астенії, що загалом приводить до зниження смертності онкологічних хворих [12].

У наших попередніх дослідженнях були показані радіозахисні властивості мелатоніну [13–15]. Проведення супровідної терапії мелатоніном в хрономодульованому режимі у процесі променевого лікування хворих на рак тіла матки запобігало розвитку лімфопенії, еозінофілії та анемії, обмежувало негативний вплив променевої терапії на імунологічні показники та позитивно впливало на якість життя хворих [16].

Все зазначене вище зумовлює актуальність пошуку диференціального підходу до проведення супровідного імунорегулятивного лікування пацієнтів, який враховував би різні клініко-імунологічні особливості для оптимізації імунних та гематологічних показників.

**Мета дослідження** – визначення особливостей змін гематологічних показників та субпопуляційного складу лімфоцитів при проведенні імунорегулюючої терапії для профілактики розвитку ППУ у хворих на РГЗ.

The above data indicate the relevance of optimizing the special treatment of patients with BC, in particular, preventing the development or minimizing the frequency of LRI, aimed at improving the quality of life after the completion of anticancer treatment. The body's reaction to the development of a malignant tumor and to specific antitumor treatment is largely determined by the state of homeostatic mechanisms, in the regulation of which one of the key roles is played by the immune system. Radiotherapy is accompanied by significant damage and destruction of cells, which in turn activates inflammation as a universal innate immune response. Recently, special attention has been focused on the role of immune inflammatory responses in the pathogenesis of complications arising in the treatment of cancer patients [8–10]. A special place in predicting the development of LRI is occupied by the study of biomarkers of individual radiosensitivity. Recent studies have shown that melatonin has oncostatic properties. In physiological and pharmacological doses, melatonin has an inhibitory effect on the proliferation and growth of tumor cells. The hormone negatively affects the oncogenic potential of growth factors. By limiting the effects of endogenous estrogens and androgens, melatonin suppresses the growth of hormone-dependent tumors. There is information on the radioprotective, antimetastatic and antiangiogenic activity of melatonin. In hepatomas, melatonin prevents the entry of linoleic acid, a precursor of the mitogenic metabolite 1,3-hydroxyoctadecadienoic acid. Increasing the activity of natural killers (NK), which improves immunological surveillance, and stimulation of cytokine production (IL-2, IL-6, IL-12, IF- $\gamma$ ) are also involved in the oncostatic action of melatonin [11]. In clinical studies, melatonin has been shown to reduce the toxicity of chemotherapy drugs, including cisplatin, etoposide, anthracyclines, and 5-fluorouracil. A statistically significant reduction in treatment-related side effects of anticancer therapy – myelosuppression, neurotoxicity, nephrotoxicity, cardiotoxicity, and asthenia – was also recorded which in general leads to a decrease in the mortality of cancer patients [12].

In our previous studies, the radioprotective properties of melatonin were shown [13–15]. Adjunctive therapy with melatonin in a chrono-modulated mode during radiation treatment of uterine cancer patients prevented the development of lymphopenia, eosinophilia, and anemia, limited the negative impact of radiation therapy on immunological parameters, and had a positive effect on the quality of life of patients [16].

All of the above determines the urgency of finding a differential approach to the appointment of patients with concomitant immunocorrective therapy, which would take into account various clinical and immunological features to optimize immune and hematological indicators.

**Purpose** is to determine the features of changes in hematological indicators and the subpopulation composition of lymphocytes during immunocorrective therapy as prevention of the development of LRI in patients with BC.



## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## MATERIALS AND METHODS

У Державній установі «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» протягом 2019–2021 рр. обстежено та проліковано 55 хворих з діагнозом рак грудної залози III стадії (T2N2M0) віком 52–64 рр. (медіана – 54,7 р.). За гістологічним типом у пацієнок переважала інвазивна протокова карцинома високого ступеня злоякісності (G3). Усім хворим виконували радикальну операцію за Маденом. Через 2 тижні після операції проводили післяопераційний курс променевої терапії на лінійному прискорювачі «Clinac 600C» методом класичного фракціонування по 2 Гр кожного дня до СОД 40–45 Гр на зони регіонарного метастазування.

Критерієм включення у дослідження було проведення комбінованого лікування раку грудної залози, яке включало хіміопроменеву терапію.

Критерії виключення з дослідження: вік менше 18 років, наявність пухлини іншої локалізації, небажання пацієнта.

Обстеження проводили до лікування (I етап) та після проведення хіміопроменевої терапії (II етап).

Крім того, протягом проведення променевого лікування хворі отримували курс імунотропної терапії: пероральний прийом 9 мг мелатоніну два рази на добу – 3 мг о 14 год. та 6 мг за 30 хв. до нічного сну упродовж 24 д. До схеми імунотропного лікування було включено хронобіотик мелатонін. Вітамелатонін, який є синтетичним аналогом нейропептиду шишкоподібного тіла (реєстраційне посвідчення № UA/2979/01/01) доцільно було включити до схеми супровідної терапії, враховуючи його радіопротекторні, імунотропні, дезінтоксикаційні, протидіоксидантні властивості та залучення гормону до гематопоезу.

Хворі були розподілені на групи: група порівняння (n=13) – хворі на РГЗ з ризиком розвитку ППУ, яким проводилась стандартна терапія, основна група (n=15) – хворі на РГЗ з ризиком розвитку ППУ, яким на тлі стандартного лікування проводилась імунотропна терапія. Контрольну групу (n=27) склали хворі на РГЗ без ризику розвитку ППУ. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики та деонтології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України».

Усі вимірювання виконувалися в атестованих лабораторіях: лабораторії радіаційної імунології (свідоцтво про атестацію № 01–0012/2019) лабораторії клінічної діагностики, (свідоцтво про атестацію № 01–0014/2019) та центральної лабораторії радіаційної безпеки та дозиметрії медичного опромінення (свідоцтво про атестацію № 01–0001/2019).

Для проведення гематологічних та імунологічних досліджень венозну кров збирали у вакуумні пробірки, що містять сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (K2-ЕДТА, K3-ЕДТА). Аналіз проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі RT-7600 (Китай).

In the State organisation «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» during 2019–2021, 55 patients diagnosed with stage III breast cancer (T2N2M0) aged 52–64 years (median – 54.7 years) were examined and treated. According to the histological type, invasive ductal carcinoma of a high degree of malignancy (G3) prevailed in the patients. All the patients underwent radical surgery according to Maden. 2 weeks after the operation, a postoperative course of radiation therapy was performed using the linear accelerator «Clinac 600C» using the classic fractionation method of 2 Gy every day to a SOD of 40 – 45 Gy on the areas of regional metastasis.

The criterion for inclusion in the study was combined treatment for breast cancer, which included chemoradiotherapy. Criteria for exclusion from the study: age less than 18 years, presence of a tumor of another location, unwillingness of the patient.

Examinations were carried out before treatment (stage I) and after chemotherapy (stage II).

The chronobiotic melatonin was included in the scheme of immunocorrective treatment. Vita-melatonin, which is a synthetic analogue of the neuropeptide of the pineal body (registration certificate No. UA/2979/01/01), was appropriate to include in the scheme of accompanying therapy, taking into account its radioprotective, immunomodulatory, detoxifying, antioxidant properties and involvement of the hormone in hematopoiesis. In addition, during radiation treatment, patients received a course of immunocorrective therapy: oral administration of 9 mg melatonin twice a day – 3 mg. at 2 p.m. and 6 mg in 30 min. before night sleep for 24 days. The patients were divided into groups: the comparison group (n=13) – patients with BC with the risk of developing LRI who were given standard therapy, the main group (n=15) – patients with BC with the risk of developing LRI who were given immunocorrective therapy against the background of standard treatment. The control group (n=27) consisted of patients with BC without the risk of developing LRI. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Helsinki Declaration of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research involving human subjects (1964–2008), European Society Directive 86/609 on the participation of people in medical and biological research, as well as the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009. The patients gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the Bioethics and Deontology Commission of the State organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

All measurements were performed in certified laboratories: laboratory of radiation immunology (certificate of attestation No. 01–0012/2019), laboratory of clinical diagnostics (certificate of attestation No. 01–0014/2019), and central laboratory of radiation safety and dosimetry of medical radiation (certificate on certification No. 01–0001/2019).

For hematological and immunological studies, venous blood was collected in vacuum tubes containing the salt of ethylenediaminetetraacetic acid (K2-EDTA, K3-EDTA). The analysis was performed on an automatic hemato-

В основі підрахунків еритроцитів (RBC – RedBloodCells), лейкоцитів (WBC – WhiteBloodCells) і тромбоцитів (PLT – Platelets) лежить кондуктометричний метод. Відсотковий вміст лімфоцитів (W-SCR – WBC-Small CellRatio) і нейтрофілів (W-LCR – WBC-Large CellRatio) обчислюється аналізатором при підрахуванні загальної кількості лейкоцитів за розміром амплітуд, які виникають при проходженні клітин через апертуру з певним діаметром. Визначення гемоглобіну проводили гемоглобінціанідним методом.

Популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів визначали методом проточної цитометрії на цитометрі FC-500 з використанням моноклональних антитіл фірми BeckmanCoulter (США). Для видалення еритроцитів пробопідготовку проводили з використанням лізуючого розчину OptiLyse C (BeckmanCoulter, США). Підготовку клітин периферичної крові людини для багатобарвного аналізу проводили згідно з протоколами виробника (BeckmanCoulter, США). Для коректного виключення із зони аналізу всіх частинок, які за розміром і зернистістю не відповідають живим лімфоцитам, в гістограми розподілу частинок були внесені необхідні логічні обмеження за малокутовим та боковим світлорозсіюванням і CD45 (загальний лейкоцитарний антиген). Аналізували вміст основних популяцій і субпопуляцій лімфоцитів – CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, HLA-Dr+, CD3+CD16+56+, CD3–CD16+56+–лімфоцитів. Абсолютну кількість клітин визначали при змішуванні ідентичних обсягів біологічного зразка і флуоросфер Flow-Count Fluorospheres, що дозволяє встановити відношення кількості клітин у зразку до флуоросфер. Потім клітини-мішені та флуоросфери підраховували на системах проточної цитометрії. Математичну обробку цитометричних даних проводили за програмою CXP v. 2.2 (Beckman Coulter, США). Результати аналізу представлені у вигляді процентилів з достовірністю 0,05.

Аналіз рівня С-реактивного білка в сироватці крові проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі «RESPONS 910» (Німеччина). Вміст інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  в сироватці визначали з використанням наборів реагентів для імуноферментного аналізу (FineTest, Китай).

Статистичне опрацювання матеріалу виконували за допомогою пакета програм Statistica 13.3 EN (StatSoft, USA). Показники мали розподіл, який відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведені як медіана, нижній і верхній квартилі – Me (Q25; Q75). Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерій Манна–Уїтні та  $\chi^2$ -критерій. Статистично значущою вважали різницю при  $p < 0,05$ .

logical analyzer RT-7600 (China). The basis of counting erythrocytes (RBC – RedBloodCells), leukocytes (WBC – WhiteBloodCells) and platelets (PLT – Platelets) is the conductometric method. The percentage content of lymphocytes (W-SCR – WBC-Small CellRatio) and neutrophils (W-LCR – WBC-Large CellRatio) is calculated by the analyzer when counting the total number of leukocytes by the size of the amplitudes that occur when cells pass through an aperture with a certain diameter. Hemoglobin was determined by the hemoglobin cyanide method.

The population and subpopulation composition of lymphocytes was determined by flow cytometry on an FC-500 cytometer using monoclonal antibodies from Beckman Coulter (USA). To remove erythrocytes, sample preparation was performed using the lysing solution Opti Lyse C (Beckman Coulter, USA). Preparation of human peripheral blood cells for multicolor analysis was performed according to the manufacturer's protocols (Beckman Coulter, USA). In order to correctly exclude from the analysis zone all particles that do not correspond to live lymphocytes in terms of size and granularity, the necessary logical restrictions on small-angle and side light scattering and CD45 (common leukocyte antigen) were introduced into the particle distribution histograms. The content of the main populations and subpopulations of lymphocytes – CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, HLA-Dr+, CD3+CD16+56+, CD3–CD16+56+–lymphocytes was analyzed. The absolute number of cells was determined by mixing identical volumes of the biological sample and Flow-Count Fluorospheres, which allows establishing the ratio of the number of cells in the sample to the fluorospheres. Then, target cells and fluorospheres are counted on flow cytometry systems. Mathematical processing of cytometric data was performed using the program CXP v. 2.2 (Beckman Coulter, USA). The results of the analysis are presented in the form of percentiles with a confidence level of 0.05.

Analysis of the level of C-reactive protein in blood serum was performed on an automatic biochemical analyzer «RESPONS 910» (Germany). The content of interleukin-2, interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in serum was determined using reagent sets for enzyme immunoassay (FineTest, China).

Statistical processing of the material was performed using the Statistica 13.3 EN software package (StatSoft, USA). The indicators had a distribution that differed from the normal one, descriptive statistics data are given as median, lower and upper quartiles – Me (Q25; Q75). Quantitative indicators in groups were compared using the Mann–Whitney test and chi-square. The difference was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

## RESULTS AND DISCUSSION

Проведено порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників пацієнок з ризиком розвитку пізніх променевих ушкоджень (група порівняння та основна група) та без ризику розвитку ППУ (контрольна група) після променевого лікування з приводу РГЗ.

Оцінка гематологічних та імунологічних показників (табл.1) показала, що у пацієнок групи порівняння та основної групи до початку лікування (I етап) на статистично значущому рівні нижчими були рівні гемоглобіну та еритроцитів, медіани становили: 119,2 г/л;  $3,7 \times 10^{12}$ /л та 124,4 г/л;  $4,0 \times 10^{12}$ /л проти 147,4 г/л;  $5,8 \times 10^{12}$ /л у

A comparative analysis of clinical and laboratory indicators of patients with a risk of developing late radiation complications (comparison group and the main group) and without a risk of LRI development (control group) after radiation treatment for BC was carried out.

The evaluation of hematological and immunological indicators (Table 1) showed that the patients of the comparison group and the main group had a statistically significant lower level of hemoglobin and erythrocytes before the start of treatment (I stage), the medians were: 119.2 g/l;  $3.7 \times 10^{12}$ /l and 124.4 g/l;  $4.0 \times 10^{12}$ /l against 147.4 g/l;

контрольній групі; кількість лейкоцитів  $3,7 \times 10^9/\text{л}$  – група порівняння та  $3,9 \times 10^9/\text{л}$  – основна група. ( $p < 0,01$ ), (критерій Манна–Уїтні) відносно показників пацієнток контрольної групи –  $6,6 \times 10^9/\text{л}$ . Відносні та абсолютні значення лімфоцитів були нижчими в основній групі. Медіани показників у цій групі склали 18,90% та  $1,54 \times 10^9/\text{л}$ . У хворих групи порівняння та контрольної групи відносні та абсолютні значення лімфоцитів були майже однаковими і дорівнювали 23,70% та  $1,80 \times 10^9/\text{л}$ ; 25,20% та  $1,76 \times 10^9/\text{л}$  відповідно.

$5,8 \times 10^{12}/\text{л}$  in the control group and the number of leukocytes  $3.7 \times 10^9/\text{l}$  – the comparison group and  $3.9 \times 10^9/\text{l}$  – the main group. ( $p < 0.01$ ), (Mann–Whitney test) relative to the indicators of control group patients –  $6.6 \times 10^9/\text{l}$ . Relative and absolute values of lymphocytes were lower in the main group. The medians of these indicators in this group were 18.90% and  $1.54 \times 10^9/\text{l}$ . In the patients of the comparison group and the control group, the relative and absolute values of lymphocytes were almost the same and were equal to 23.70% and  $1.80 \times 10^9/\text{l}$ , 25.20% and  $1.76 \times 10^9/\text{l}$ , respectively.

**Таблиця 1.** Гематологічні та імунологічні показники у хворих на РГЗ  
**Table 1.** Hematological and immunological indicators in patients with breast cancer (BC)

Показники Indicator	Етапи дослідження Stages research	Me (Q25; Q75)		
		Контрольна група Control group (n=27)	Група порівняння Comparison group (n=13)	Основна група Main group (n=15)
1	2	3	4	5
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	I	6,6 (4,6–7,1)	3,7 <sup>x</sup> (2,8–4,2)	3,9 <sup>x</sup> (3,6–4,1)
	II	6,2 (3,4–7,1)	5,1 (4,5–7,7)	4,7 (3,4–6,1)
Лімфоцити, % Lymphocytes, %	I	25,20 (14,9–30,7)	23,7 (20,0–35,5)	18,90 (16,9–21,7)
	II	16,4 (11,6–22,0)	18,1 <sup>v,*</sup> (9,9–21,7)	36,4 <sup>v</sup> (31,6–42,0)
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{l}$	I	1,76 (1,03–3,76)	1,80 (1,00–2,39)	1,54 (1,03–2,76)
	II	0,69 (0,44–2,04)	1,89 <sup>x</sup> (1,35–3,27)	0,83 (0,34–1,04)
Нейтрофіли, % Neutrophils, %	I	59,3 (49,5–62,4)	57,3 (42,6–66,2)	56,3 (49,5–57,4)
	II	51,2 (44,1–57,6)	67,2 <sup>v</sup> (56,8–77,0)	50,2 <sup>v,*</sup> (44,1–55,6)
Нейтрофіли, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{l}$	I	3,59 (2,36–4,03)	3,64 (2,02–5,52)	3,59 (2,36–4,03)
	II	2,60 (1,69–2,90)	3,02 <sup>x</sup> (1,83–4,08)	2,00 <sup>x,*</sup> (1,69–2,30)
Еозинофіли, % Eosinophils, %	I	2,7 (1,0–3,2)	2,1 (0,7–5,0)	2,1 (1,0–2,7)
	II	3,0 (1,4–5,9)	5,68 (4,0–7,5)	2,0 <sup>v,*</sup> (1,4–3,9)
Еозинофіли, $\times 10^9/\text{л}$ Eosinophils, $\times 10^9/\text{l}$	I	0,12 (0,06–0,15)	0,14 (0,11–0,34)	0,11 (0,06–0,14)
	II	0,22 (0,17–0,29)	0,27 (0,04–0,35)	0,20 (0,17–0,23)
Моноцити, % Monocytes, %	I	5,3 (4,1–6,3)	7,8 (4,6–10,7)	7,3 <sup>x</sup> (6,1–9,3)
	II	6,0 (4,6–8,7)	9,0 (4,3–15,3)	7,0 (4,6–8,7)
Моноцити, $\times 10^9/\text{л}$ Monocytes, $\times 10^9/\text{l}$	I	0,37 (0,28–0,33)	0,46 <sup>x</sup> (0,31–0,74)	0,48 (0,28–0,33)
	II	0,20 (0,18–0,33)	0,40 (0,12–0,68)	0,27 (0,18–0,33)
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/\text{l}$	I	5,8 (4,4–6,6)	3,7 (4,0–5,3)	4,0 (3,4–5,6)
	II	5,4 (4,8–6,9)	3,2 <sup>v</sup> (2,8–4,6)	4,9 (3,8–5,9)
Гемоглобін, г/л Hemoglobin, g/l	I	147,4 (133,0–161,7)	119,2 (101,0–159,0)	124,4 (113,0–161,7)
	II	134,0 (117,2–142,8)	105,0 (95,0–122,0)	144,0 (117,2–142,8)
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{l}$	I	175,6 (149,7–206,9)	163,0 (137,0–266,0)	155,6 (149,7–206,9)
	II	138,7 (128,3–149,8)	214,0 <sup>v</sup> (207,0–335,0)	138,7 <sup>*</sup> (128,3–149,8)
CD3+, % CD3+, %	I	62,1 (48,5–73,7)	66,15 (45,0–68,0)	62,1 (48,5–73,7)
	II	48,5 (46,9–54,1)	78,43 (46,0–63,0)	53,5 (46,9–64,1)
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$ CD3+, $\times 10^9/\text{l}$	I	1,61 (1,24–1,93)	1,40 (0,70–1,70)	1,61 (1,24–1,93)
	II	0,69 (0,57–0,96)	0,82 (0,16–1,80)	0,79 (0,57–0,96)
CD3+CD8+, % CD3+CD8+, %	I	30,3 (29,1–35,2)	27,5 <sup>x</sup> (19,0–28,0)	30,3 (29,1–35,2)
	II	31,3 (24,2–42,4)	20,0 <sup>v</sup> (15,0–32,0)	32,3 (24,2–39,4)
CD3+CD8+, $\times 10^9/\text{л}$ CD3+CD8+, $\times 10^9/\text{l}$	I	0,65 (0,48–1,12)	0,65 (0,48–1,12)	0,65 (0,48–1,12)
	II	0,66 (0,27–0,92)	0,53 (0,47–0,96)	0,73 (0,27–0,92)
CD3+CD4+, % CD3+CD4+, %	I	33,21 (29,56–40,12)	34,15 (31,76–39,76)	33,21 (29,56–40,12)
	II	30,60 (29,98–40,10)	40,10 (33,90–49,64)	32,60 (31,98–40,10)
CD3+CD4+, $\times 10^9/\text{л}$ CD3+CD4+, $\times 10^9/\text{l}$	I	0,85 (0,73–0,97)	0,77 (0,62–0,90)	0,85 (0,73–0,97)
	II	0,67 (0,55–0,78)	0,89 <sup>v</sup> (0,80–0,97)	0,67 <sup>*</sup> (0,55–0,78)

Закінчення таблиці 1  
 End the Table 1

1	2	3	4	5
CD19+, % CD19+, %	I	3,13 (2,11–3,95)	5,0 <sup>x</sup> (4,0–9,0)	2,10 <sup>x</sup> (1,11–3,15)
	II	1,13 (0,98–3,16)	0,77 (0,54–1,07)	3,13* (2,10–4,16)
CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л CD19+, ×10 <sup>9</sup> /л	I	0,13 (0,11–0,15)	0,20 (0,07–0,36)	0,13 (0,11–0,15)
	II	0,10 (0,09–0,16)	0,04 (0,02–0,06)	0,16* (0,10–0,16)
CD3+CD16+56+, % CD3+CD16+56+, %	I	8,33 (5,67–9,65)	7,85 (4,77–9,87)	8,33 (5,67–9,65)
	II	8,02 (3,22–13,86)	6,43 (5,14–7,56)	8,02 (3,22–13,86)
CD3+CD16+56+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3+CD16+56+, ×10 <sup>9</sup> /л	I	0,15 (0,07–0,42)	0,12 (0,08–0,14)	0,15 (0,07–0,42)
	II	0,13 (0,07–0,23)	0,11 (0,09–0,34)	0,13 (0,07–0,23)
CD3–CD16+56+, % CD3–CD16+56+, %	I	17,51 (14,78–19,00)	17,51 (14,78–19,00)	13,10 (9,85–16,76)
	II	18,90 (16,07–20,88)	25,90* (22,07–31,88)	10,72 <sup>v</sup> (8,87–12,34)
CD3–CD16+56+, ×10 <sup>9</sup> /л CD3–CD16+56+, ×10 <sup>9</sup> /л	I	0,13 (0,06–0,23)	0,11 (0,09–0,34)	0,13 (0,09–0,23)
	II	0,12 (0,13–0,30)	0,14 (0,08–0,43)	0,08 (0,05–0,20)
HLA–Dr+, % HLA–Dr+, %	I	4,82 (2,58–6,78)	4,20 (3,66–6,28)	4,82 (2,58–6,78)
	II	3,55 (2,19–6,07)	3,20 (2,56–5,88)	3,55 (2,19–6,087)
HLA–Dr+, ×10 <sup>9</sup> /л HLA–Dr+, ×10 <sup>9</sup> /л	I	0,10 (0,05–0,15)	0,08 (0,07–0,13)	0,10 (0,05–0,15)
	II	0,06 (0,04–0,12)	0,05 (0,02–0,09)	0,06 (0,04–0,12)
CD4/CD8 CD4/CD8	I	1,60 (1,23–2,43)	1,73 (1,11–3,45)	1,04 <sup>x</sup> (1,00–1,13)
	II	1,31 (0,94–2,54)	2,15 (1,87–3,11)	1,11 (0,94–2,54)
ЛТІ, ум. од. Leukocyte t-cell index, um. unit	I	5,3 (3,7–5,0)	5,6 (3,4–8,5)	5,3 (3,7–5,0)
	II	9,3 (7,0–13,0)	5,0 (3,8–7,6)	12,3* (8,0–13,0)
ЦІК, ум. од. Circulating immunocomplexes, um. unit	I	4,3 (3,7–5,0)	74,5 <sup>x</sup> (40,0–108,0)	4,3 (3,7–5,0)
	II	5,0 (4,0–7,0)	81,0 <sup>v</sup> (50,0–138,0)	5,0* (4,0–7,0)
Інтерлейкін-10, пг/мл Interleukin-10, pg/ml	I	0,4 (0–1,0)	0,2 (0–4,0)	0,3 (0–1,0)
	II	0,60 (0–2,9)	0,1 (0–1,0)	1,0 (0–2,9)
Інтерлейкін-6, пг/мл Interleukin-6, pg/ml	I	1,1 (0–7,0)	1,9 (0–11,0)	1,7 (0–7,0)
	II	1,0 (0–4,7)	2,7 (0–6,4)	0,96 (0–3,7)
Інтерлейкін-2, пг/мл Interleukin-2, pg/ml	I	0,83 (0–9,1)	1,5 (0–2,7)	1,6 (0–3,1)
	II	1,02 (0–2,76)	2,22 (0–4,78)	0,75 (0–2,60)
Фактор некрозу пухлин-α, пг/мл Necrosis factor tumors-α, pg/ml	I	1,10 (0–5,1)	1,30 (0–4,2)	1,45 (0–5,1)
	II	0,55 (0–1,87)	1,80 (0–3,7)	0,45 (0–1,87)

**Примітки:**

x – наявність статистично значущих відмінностей у порівнянні з контрольною групою на I етапі;

v – наявність статистично значущих відмінностей у порівнянні з контрольною групою на II етапі;

\* – наявність статистично значущих відмінностей при порівнянні показників групи порівняння та основної групи.

**Notes:**

x – the presence of statistically significant differences compared with the control group at stage I;

v – the presence of statistical differences at the II stage in comparison with the control group;

\* – the presence of statistically significant differences when comparing the indicators of the comparison group and the main group.

Аналіз медіаторів запалення виявив більш високі рівні С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-2, та фактора некрозу пухлин-α у хворих на РГЗ групи порівняння та основної групи до лікування (табл. 2). Отже, у хворих на РГЗ групи порівняння та основної групи відбуваються системні зміни, які можуть сприяти розвитку ППУ. Міжгрупові розбіжності з боку інших гематологічних та імунологічних показників до початку лікування не перевищували 3,0%.

Одним із способів з'ясування механізмів ППУ є дослідження впливу на його прояви модифікаторів. З цією метою нами було вивчено вплив на розвиток ППУ гормону мелатоніну, що має високу антирадикальну, антиоксидантну та протизапальну активність [17].

The analysis of inflammatory mediators revealed higher levels of C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6 and -2, and tumor necrosis factor-α in patients with BC in the comparison group and the main group before treatment (Table 2). Therefore, systemic changes occur in patients with BC of the comparison group and the main group, which can contribute to the development of LRI. Intergroup differences in other hematological and immunological indicators before the start of treatment did not exceed 3.0%.

One of the ways to find out the mechanisms of LRI is to study the influence of modifiers on its manifestation. For this purpose, we studied the influence of melatonin, which has high antiradical, antioxidant, and anti-inflammatory activity, on the development of LRI [17].



**Таблиця 2.** Рівні С-реактивного білка у хворих на РГЗ на етапах протипухлинного лікування, пг/мл  
**Table 2.** Levels of C-reactive protein in patients with BC at the stages of anticancer treatment, pg/ml

Етапи дослідження Stages research	Me (Q25; Q75)		
	Контрольна група (n=27) Control group (n=27)	Група порівняння (n=13) Comparison group (n=13)	Основна група (n=15) Main group (n=15)
I	5,6 (4,6–8,1)	15,9 (10,2–20,0) <sup>x</sup>	13,6 (4,4–9,5) <sup>*</sup>
II	8,3 (3,6–10,0)	32,5 (27,9–34,7) <sup>y</sup>	6,2 (4,2–9,2) <sup>*</sup>

*Примітки:*

- x – наявність статистично значущих відмінностей у порівнянні з контрольною групою на I етапі;  
 y – наявність статистично значущих відмінностей у порівнянні з контрольною групою на II етапі;  
 \* – наявність статистично значущих відмінностей при порівнянні показників групи порівняння та основної групи.

*Notes:*

- x – the presence of statistically significant differences at the I stage in comparison with the control group;  
 y – the presence of statistical differences at the II stage in comparison with the control group;  
 \* – the presence of statistically significant differences when comparing the indicators of the comparison group and the main group.

На II етапі дослідження в основній групі на тлі імунореєгуючої терапії мелатоніном відмічено на статистично значущому рівні більш високі показники еритроцитів та гемоглобіну ( $p=0,02$ , критерій Манна–Уїтні). Медіани цих показників склали  $4,9 \times 10^{12}/л$  клітин та 144 г/л, тоді як в 1-й групі вони дорівнювали  $3,2 \times 10^{12}/л$  та 125 г/л, відповідно (табл. 1). Підвищення кількості еритроцитів у пацієнтів, які отримували імунореєгуючу терапію (основна група), очевидно деякою мірою зумовлене дією мелатоніну, оскільки відомо, що при системному введенні він підвищує кількість еритроцитів у птахів і щурів, а також запобігає розвитку анемії при цитотоксичних впливах [19]. Нормалізуючу дію мелатоніну на рівень еритроцитів відзначено у здорових осіб, при цьому найбільш виражене зростання кількості еритроцитів виявляли в обстежених з найменшим їх вихідним вмістом [20]. Слід підкреслити важливість запобігання анемії в онкологічних хворих у процесі протипухлинного лікування. Анемія, що призводить до гіпоксії, пов'язана з нижчою загальною та безрецидивною виживаністю та меншим локорегіонарним контролем у різних пухлинах, оскільки вона може знижувати чутливість пухлинних клітин до радіо- та хіміотерапії [21]. За даними рандомізованого дослідження пацієнти з рівнем гемоглобіну принаймні 12,5 г/дл мали меншу кількість локорегіонарних рецидивів у порівнянні з цим показником у пацієнтів з анемією. При цьому в усіх пацієнтів рівень гемоглобіну підтримувався принаймні на рівні 10 г/дл [18]. Є підстави припустити, що більш низькі рівні еритроцитів та гемоглобіну у хворих на РГЗ з ризиком розвитку ППУ (група порівняння) є, деякою мірою, наслідком негативного впливу прозапальних цитокінів, залучених до розвитку анемії [22].

На II етапі дослідження у пацієток основної групи, яким проводили імунореєгуючу терапію, на відміну від групи контролю та групи порівняння, не відмічено на статистично значущому рівні зменшення відносної кількості лімфоцитів. При супровідному лікуванні медіана цього показника на II етапі становила 36,4 проти 16,4 та 18,1% у контролі та групі порівняння ( $p=0,013$ , критерій Манна–Уїтні) (табл. 1). Абсолютна кількість лімфоцитів у цій групі була більш ніж удвічі вищою за цей показник у групі порівняння (табл. 1). У цій групі відзначено більш високу, у порівнянні з основною групою, кількість нейтрофілів, еозинофілів та нижчий рівень лімфоцитів.

Медіана відносної кількості еозинофілів була найвищою у хворих на РГЗ з ризиком розвитку ППУ (група порівняння) та складала 5,68% і  $0,27 \times 10^9/л$ , тоді як

At the II stage of the study in the main group on the background of immunocorrective therapy with melatonin, statistically significantly higher indicators of erythrocytes and hemoglobin were noted ( $p=0.02$ , Mann–Whitney test). The medians of these indicators were  $4.9 \times 10^{12}/l$  cells and 144 g/l, while in group 1 they were equal to  $3.2 \times 10^{12}/l$  and 125 g/l, respectively (Table 1). The increase in the number of erythrocytes in patients who received immunocorrective therapy (the main group) is obviously to some extent due to the effect of melatonin, since it is known that when administered systemically, it increases the number of erythrocytes in birds and rats, and also prevents the development of anemia under cytotoxic effects [19]. The normalizing effect of melatonin on the level of erythrocytes was noted in healthy individuals, while the most pronounced increase in the number of erythrocytes was detected in those examined with the lowest initial content [20]. The importance of preventing anemia in oncological patients during antitumor treatment should be emphasized. Anemia leading to hypoxia is associated with lower overall and recurrence-free survival and less locoregional control in various tumors, as it may reduce the sensitivity of tumor cells to radio- and chemotherapy [21]. According to data from a randomized trial, patients with a hemoglobin level of at least 12.5 g/dL had a lower number of locoregional recurrences compared with this indicator in patients with anemia. At the same time, the hemoglobin level was maintained at least at 10 g/dL in all patients [18]. There are reasons to assume that the lower levels of erythrocytes and hemoglobin in patients with BC at risk of developing LRI (comparison group) are, to some extent, a consequence of the negative impact of pro-inflammatory cytokines involved in the development of anemia [22].

At the II stage of the study, the patients of the main group who received immunocorrective therapy, in contrast to the control and the comparison group, did not have a statistically significant decrease in the relative number of lymphocytes. During concomitant treatment, the median of this indicator at the II stage was 36.4 against 16.4 and 18.1% in the control and comparison groups ( $p=0.013$ , Mann–Whitney test) (Table 1). The absolute number of lymphocytes in this group was more than 2 times higher than that of the comparison group (Table 1). In this group, a higher number of neutrophils, eosinophils and a lower level of lymphocytes were noted compared to the main group.

The median relative number of eosinophils was the highest in patients with BC with the risk of developing LRI (comparison group) and was 5.68% and  $0.27 \times 10^9/l$ ,

у хворих основної та контрольної груп ці показники були нижчими. Розвиток еозінофілії пов'язаний, вочевидь, зі зсувом балансу Тх1/Тх2 лімфоцитів у бік Тх2 лімфоцитів [19]. У хворих на РГЗ показники ЛТІ, збільшення якого свідчить про дефіцит тимусозалежних лімфоцитів, був на II етапі вищим у пацієнтів основної та контрольної груп (медіани становили: 12,3 та 9,30 проти 5,0 ум. од. ( $p=0,018$ , критерій Манна–Уїтні).

У групі порівняння спостерігали підвищення ІЛ-6, ІЛ-2 та ФНП- $\alpha$  на відміну від пацієнтів основної та контрольної груп. Зокрема, відмічають важливу роль ІЛ-6 у розвитку пов'язаної з раком анемії. Рівень гемоглобіну корелював із рівнем ІЛ-6 у пацієнтів з розповсюдженим епітеліальним раком яєчника, а у хворих на нирковоклітинний рак ІЛ-6 був значним незалежним прогностичним індикатором розвитку анемії [23]. У дослідженні хворих на недрібноклітинний рак легені встановлено, що гуманізовані десіалізовані антитіла до ІЛ-6 ALD518 підвищували рівень гемоглобіну, гематокрит, середньоклітинну концентрацію гемоглобіну і рівень гемоглобіну вище 12 г/дл у 58% пацієнтів з базовими показниками гемоглобіну, нижчими 11 г/дл [24]. У наших дослідженнях хворі групи порівняння з нижчим рівнем гемоглобіну мали більш високі рівні цитокінів у порівнянні з хворими основної та контрольної груп (табл. 1). У хворих групи порівняння на II етапі відносна кількість цитокін-продукуючих клітин – моноцитів ( $p=0,04$ , критерій Манна–Уїтні) була на статистично значущому рівні вищою у порівнянні з основною та контрольною групами.

У хворих на РГЗ з ризиком розвитку ППУ (група порівняння) спостерігали на статистично значущому рівні нижчу, відносно контролю та основної груп, відносну та абсолютну кількість CD3+ клітин ( $p=0,05$ , критерій Манна–Уїтні). Медіана відносної кількості CD3+ лімфоцитів підвищувалася з 66,15 до 78,43% у даній групі хворих. Це можна розглядати як несприятливу прогностичну ознаку, коли на тлі наявних виражених клінічних ознак запального процесу виявляється високий рівень Т-клітин. Така картина вказує на млявий перебіг запального процесу з високим ризиком його хронізації.

У хворих на РГЗ з ризиком розвитку ППУ (група порівняння) найсуттєвішого падіння зазнавали CD19+ клітини, які мають найбільшу радіочутливість. Відмічене зниження як відносної, так і абсолютної кількості цих клітин. Дефіцит В-клітин (CD19+) був менш вираженим у разі проведення імунореґуючої терапії (основна група) (табл. 1). Деякою мірою це може бути пов'язано з протекторною дією мелатоніну щодо В-клітин. Так, продемонстрована здатність екзогенного мелатоніну інгібувати апоптоз клітин-попередників В-лімфоцитів, що свідчить про здатність мелатоніну сприяти виживаності зрілих В-клітин, функціональних елементів гуморального імунітету [22, 23]. На II етапі дослідження у хворих на РГЗ з ризиком розвитку ППУ у супроводі імунореґуючої терапії (основна група) спостерігали підвищення вмісту ІЛ-10 з 0,3 до 1,0 пг/мл. Встановлено, що інгібування еозінофілії за участі ІЛ-10 здійснюється через пригнічення ІЛ-5 та ГМ–КСФ, безпосередніми ефектами на апоптоз еозінофілів та ефектами на клітинну проліферацію через зниження ІЛ-1 [18]. Внесок ІЛ-6 у розвиток лімфопенії в основній групі, зокрема, може спричинятися як прямим негативним впливом цитокіну на ранні стадії лімфопоезу [19], так і опосередкованою дією на рівень ІЛ-10 [24].

while these indicators were lower in patients of the main and control groups. The development of eosinophilia is apparently associated with a shift in the Тх1/Тх2 lymphocyte balance toward Тх2 lymphocytes [19]. In patients with BC, the LTI indicator, the increase of which indicates a deficiency of thymus-dependent lymphocytes, was higher in the II stage in patients of the main and control groups (the medians were: 12.3 and 9.30 versus 5.0 human units, ( $p=0.018$ , the Mann–Whitney test)).

In the comparison group, an increase in IL-6, -2 and TNF was observed, in contrast to the patients of the main and control groups. In particular, they note the important role of IL-6 in the development of cancer-related anemia. The level of hemoglobin was correlated with the level of IL-6 in patients with disseminated epithelial ovarian cancer, and in patients with renal cell cancer, IL-6 was a significant independent prognostic indicator of the development of anemia [23]. In a trial in patients with non-small cell lung cancer, it was found that humanized desialylated antibodies to IL-6 ALD518 increased the hemoglobin level, hematocrit, mean cellular hemoglobin concentration and hemoglobin level above 12 g/dL in 58% of patients with baseline hemoglobin values below 11 g/dL [24]. In our studies, patients in the comparison group with a lower level of hemoglobin had higher levels of cytokines compared to patients in the main and control groups (Table 1). In patients of the comparison group at the II stage, the relative number of cytokine-producing cells – monocytes ( $p=0.04$ , Mann–Whitney test) was statistically significantly higher compared to the main and control groups.

The relative and absolute number of CD3+ cells ( $p=0.05$ , Mann–Whitney test) was observed at a statistically significant level in patients with BC with a risk of LRI development (comparison group), relative to the control and the main groups. The median relative number of CD3+ lymphocytes increased from 66.15% to 78.43% in this group of patients. This can be considered as an unfavorable prognostic sign, when a high level of T cells is detected against the background of existing pronounced clinical signs of the inflammatory process. Such a picture indicates a sluggish course of the inflammatory process, with a high risk of its chronicity.

CD19+ cells, which have the highest radiosensitivity, experienced the most significant drop in patients with BC with a risk of PPU development (comparison group). A decrease in both the relative and absolute number of these cells was noted. Deficiency of B cells (CD19+) was less pronounced during immunocorrective therapy (main group) (Table 1). To some extent, this may be related to the protective effect of melatonin on B cells. Thus, the ability of exogenous melatonin to inhibit apoptosis of B-lymphocyte precursor cells has been demonstrated, which indicates the ability of melatonin to promote the survival of mature B-cells, functional elements of humoral immunity [22, 23]. At the II stage of the study, an increase in IL-10 content was observed in patients with BC with the risk of developing LR accompanied by immunocorrective therapy (main group) from 0.3 to 1.0 pg/ml. It was established that the inhibition of eosinophilia with the participation of IL-10 is carried out through inhibition of IL-5 and GM-CSF, direct effects on apoptosis of eosinophils and effects on cell proliferation due to the reduction of IL-1 [18]. The contribution of IL-6 to the development of lymphopenia in the main group, in particular, can be caused both by a direct negative effect of the cytokine on the early stages of lymphopoiesis [19], and by an indirect effect on the level of IL-10 [24].

У той же час медіана відносної кількості НК-клітин зросла з 17,51 до 25,90% у хворих на РГЗ з ризиком розвитку ППУ (група порівняння) та знижувалась у пацієнтів основної групи з 13,10% до 10,72% та майже не змінювалась у хворих контрольної групи. Внаслідок чого більш виражене зниження абсолютної кількості НК-клітин відмічене у хворих на РГЗ з ризиком розвитку ППУ у супроводі імунорегуючої терапії ( $p=0,02$ , критерій Манна–Уїтні).

У хворих на РГЗ з ризиком розвитку ППУ (група порівняння) визначено більш високий імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) у порівнянні з визначеним у хворих, яким проводилась імунорегуюча терапія (основна група). Медіани склали 2,15 та 1,11 відповідно. У хворих групи порівняння зростання цього показника відбувалось за рахунок збільшення субпопуляції CD3+CD4+-лімфоцитів.

Аналіз медіаторів запалення виявив більш високі рівні С-реактивного білка та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-2 та ФНП- $\alpha$ ) у хворих на РГЗ з ризиком розвитку ППУ (група порівняння) порівняно з контрольною та основною групами (табл. 2).

Супровідна імунотерапія мелатоніном виявилася здатною знижувати шкідливу дію протипухлинного лікування (зокрема іонізуючого опромінення) на гематологічні та імунологічні показники та, таким чином, зменшувати системні зміни, які можуть сприяти розвитку пізніх променевишкіджень та рецидивуванню онкологічного захворювання, а також розвитку резистентності до протизапального лікування.

## ВИСНОВКИ

Проведення імунорегуючої терапії у хворих з ризиком розвитку ППУ оптимізувало імунні та гематологічні показники: сприяло підвищенню кількості еритроцитів в 1,25 рази, рівня гемоглобіну в 1,6 рази, CD19+- (1,5 рази), CD3+CD8+-лімфоцитів (1,1 рази), та зниженню НК-клітин (у 1,77 рази), СРБ у 2,19 рази, ІЛ-6 у 1,8 рази, ІЛ-2 у 2,13 рази та ФНП- $\alpha$  у 3,22 рази.

Виявлено, що у хворих на РГЗ з можливістю розвитку ППУ, без проведення імунотерапії після лікування спостерігали більш низькі рівні еритроцитів (у 1,15 рази), гемоглобіну (в 1,13 рази), лімфоцитів (у 1,3 рази), відносної кількості CD8+-Т-лімфоцитів (у 1,4 рази), CD19+-В-лімфоцитів (у 6,5 рази) та більш високі рівні відносної кількості еозинофілів, моноцитів, нейтрофілів, рівнів цитокінів (у 1,5 рази) та СРБ (2,1 рази) у порівнянні з показниками хворих, яким проводили імунорегуюче лікування.

Призначення імунорегуючої терапії мелатоніном у дозовій дозі 9 мг під час проведення променевого лікування хворим на РГЗ з ризиком виникнення ППУ приводило до нормалізації гематоімунних показників, значного зниження системної запальної реакції.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Globocan 2018. Latest global cancer data. *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
2. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. Рак в Україні, 2019–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. 2021. № 21. 101 с.

At the same time, the median relative number of NK cells increased from 17.51% to 25.90% in patients with BC with a risk of LRI development (comparison group) and decreased in patients of the main group from 13.10% to 10.72% and almost did not change in patients of the control group. As a result, a more pronounced decrease in the absolute number of NK cells was noted in patients with BC with the risk of developing LRI accompanied by immunocorrective therapy ( $p=0.02$ , Mann–Whitney test).

A higher immunoregulatory index (CD4/CD8) was determined in patients with BC with a risk of LRI development (comparison group) compared to that determined in patients who received immunocorrective therapy (main group). The medians were 2.15 and 1.11, respectively. In the comparison group of patients, the growth of this indicator occurred due to an increase in the subpopulation of CD3+CD4+ lymphocytes.

The analysis of inflammatory mediators revealed higher levels of C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines (IL-6, -2 and TNF- $\alpha$ ) in patients with BC with a risk of LRI development (comparison group) compared to the control and main groups (Table 2).

Thus, concomitant immunotherapy with melatonin has been shown to be able to reduce the harmful effects of antitumor treatment (in particular, ionizing radiation) on hematological and immunological parameters and thus reduce systemic changes that may contribute to the development of late radiation complications and recurrence of oncological disease, as well as the development of resistance to anti-inflammatory treatment.

## CONCLUSIONS

Immunocorrective therapy in patients at risk of developing LRI optimized immune and hematological parameters: it contributed to an increase in the number of erythrocytes by 1.25 times, hemoglobin level by 1.6 times, CD19+- (1.5 times), CD3+CD8+-lymphocytes (1.1 times), and a decrease in NK cells (1.77 times), CRP by 2.19 times, IL-6 by 1.8 times, IL-2 by 2.13 times, and TNF- $\alpha$  by 3 times, 22 times.

It was found that in patients with BC with the possibility of developing LRI without immunotherapy, lower levels of erythrocytes (by 1.15 times), hemoglobin (by 1.13 times), lymphocytes (by 1.3 times), and the relative number of CD8+ were observed after treatment – T lymphocytes (1.4 times), CD19+ B lymphocytes (6.5 times) and higher levels of relative numbers of eosinophils, monocytes, neutrophils, cytokine levels (1.5 times) and CRP (2.1 times) in comparison with the indicators of patients who underwent immunocorrective treatment.

The appointment of immunocorrective therapy with melatonin in a daily dose of 9 mg during radiation treatment for patients with BC with the risk of developing LRI led to the normalization of hematoimmune indicators, a significant decrease in the systemic inflammatory reaction.

## REFERENCES

1. Globocan 2018. Latest global cancer data. *World Health Organization*. (In English). URL: <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
2. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YY et al. Cancer in Ukraine, 2019–2021. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. *Bulletin of the National Chancellery Register of Ukraine*. 2021;1:101. (In Ukrainian).

3. Elenkov I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. Vol. 1024. P. 138–146. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1321.010>
4. Li Y., Li Sha., Zhou Y. et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8(24). P. 39896–39921. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16379>
5. Moradkhani F., Moloudizargari M., Fallah M. et al. Immunoregulatory role of melatonin in cancer. *Journal of cellular physiology*. 2020. Vol. 235(2). P. 745–757. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.29036>
6. Shafabakhsh R., Reiter R.J., Mirzaei H. et al. Melatonin: A new inhibitor agent for cervical cancer treatment. *Journal of cellular physiology*. 2019. Vol. 234(12). P. 21670–21682. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28865>
7. Goldfarb Y., Shapiro H., Singer P. et al. Fish oil attenuates surgery-induced immunosuppression, limits post-operative metastatic dissemination and increases long-term recurrence-free survival in rodents inoculated with cancer cells. *Clinical nutrition*. 2012. Vol. 31, № 3. P. 396–404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.10.015>
8. Gurunathan S., Qasim M., Kang M-H. et al. Role and Therapeutic Potential of Melatonin in Various Type of Cancers. *OncoTargets and therapy*. 2021. Vol. 18(14). P. 2019–2052. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S298512>
9. Grotto H.Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Medical oncology*. 2008. Vol. 25, № 1. P. 12–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-007-9000-8>
10. Morceau F., Dicato M., Diederich M. Pro-Inflammatory Cytokine-Mediated Anemia: Regarding Molecular Mechanisms of Erythropoiesis. *Mediators of inflammation*. 2009. Vol. 2009. 11 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2009/405016>
11. Paradkar P.H., Joshi J.V., Mertia P.N. et al. Role of cytokines in genesis, progression and prognosis of cervical cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2014. Vol. 15(9). P. 3851–3864 DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.9.3851>
12. Falkensammer C.E., Thurnher M., Leonhartsberger N. et al. C-reactive protein is a strong predictor for anaemia in renal cell carcinoma: role of IL-6 in overall survival. *BJU international*. 2011. Vol. 107, № 12. P. 1893–1898. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09817>
13. Громакова І.А., Сорочан П.П., Прохач Н.Є., Кузьменко О.В., Москаленко І.П. Мелатонін. Імуномодулюючі ефекти. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2007. № 4. С. 13–20.
14. Іваненко М.О., Нікіфорова Н.А., Кузьменко О.В., Громакова І.А. Радіопротекторні властивості мелатоніну: експериментальні та клінічні аспекти. *Український радіологічний журнал*. 2007. Т. XV, вип 4. С. 483–488.
15. Громакова І.А., Кузьменко О.В. Добові зміни продукції мелатоніну та кортизолу у хворих на рак тіла матки на етапах комбінованого лікування. *Український радіологічний журнал*. 2013. Т. XXI, вип. 3. С. 306–310.
16. Прохач Н.Є., Кузьменко О.В., Сорочан П.П., Полозова М.В., Громакова І.С. Супровідна імунотерапія у сучасній онкології. *Міжнародний медичний журнал*. 2021. №4, Т 27. С.42–49.
17. Vallurupalli M., MacFadyen J.G., Glynn R.J. et al. Effects of Interleukin-1 $\beta$  Inhibition on Incident Anemia: Exploratory Analyses from a Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2020. Vol. 172(8). P. 523–532. DOI: <https://doi.org/10.7326/M19-2945>
18. Vitkauskaitė A., Urbonienė D., Celiesiute J. et al. Circulating inflammatory markers in cervical cancer patients and healthy controls. *Journal of immunotoxicology*. 2020. Vol. 17(1). P. 105–109. DOI: <https://doi.org/10.1080/1547691X.2020.1755397>
19. Zhu H.G., Zollner T.M., Klein-Franke A., Anderer F.A. Activation of human monocyte/macrophage cytotoxicity by IL-2/IFN gamma is linked to increased expression of an antitumor receptor with specificity for acetylated mannose. *Immunology letters*. 1993. Vol. 38, № 2. P. 111–119. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-2478\(93\)90175-2](https://doi.org/10.1016/0165-2478(93)90175-2)
20. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10. 119 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>
21. Taylor A., Verhagen J., Blaser K. et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology*. 2006. Vol. 117, № 4. P. 433–442. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02321.x>
22. Battaglia M., Gregori S., Bacchetta R., Roncarolo M.G. Tr1 cells: from discovery to their clinical application. *Seminars in immunology*. 2006. Vol. 18, № 2. P. 120–127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.01.007>
23. Gregori S., Goudy K.S., Roncarolo M.G. The cellular and molecular mechanisms of immuno-suppression by human type 1 regulatory T cells. *Frontiers in immunology*. 2012. Vol. 3. 30 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00030>
24. Ogawa Y., Duru E.A., Ameredes B.T. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation. *Current molecular medicine*. 2008. Vol. 8, № 5. P. 437–445. DOI: <https://doi.org/10.2174/156652408785160907>
25. Audirac-Chalifour A., Torres-Poveda K., Bahena-Román M. et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016. Vol. 11(4). e0153274 p. DOI: <https://doi.org/10.1371>
3. Elenkov I.J. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1024:138–46. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1321.010>
4. Li Y, Li Sha, Zhou Y et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8(24):39896–921. (In English). DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16379>
5. Moradkhani F, Moloudizargari M, Fallah M et al. Immunoregulatory role of melatonin in cancer. *Journal of cellular physiology*. 2020;235(2):745–57. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.29036>
6. Shafabakhsh R, Reiter RJ, Mirzaei H et al. Melatonin: A new inhibitor agent for cervical cancer treatment. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(12):21670–82. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28865>
7. Goldfarb Y, Shapiro H, Singer P et al. Fish oil attenuates surgery-induced immunosuppression, limits post-operative metastatic dissemination and increases long-term recurrence-free survival in rodents inoculated with cancer cells. *Clinical nutrition*. 2012;31(3):396–404. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.10.015>
8. Gurunathan S, Qasim M, Kang M-H et al. Role and Therapeutic Potential of Melatonin in Various Type of Cancers. *OncoTargets and therapy*. 2021;18(14):2019–52. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S298512>
9. Grotto HZ. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Medical oncology*. 2008;5(1):12–21. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-007-9000-8>
10. Morceau F, Dicato M, Diederich M. Pro-Inflammatory Cytokine-Mediated Anemia: Regarding Molecular Mechanisms of Erythropoiesis. *Mediators of inflammation*. 2009;2009:11. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1155/2009/405016>
11. Paradkar PH, Joshi JV, Mertia PN et al. Role of cytokines in genesis, progression and prognosis of cervical cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2014;15(9):3851–64 (In English). DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.9.3851>
12. Falkensammer CE, Thurnher M, Leonhartsberger N et al. C-reactive protein is a strong predictor for anaemia in renal cell carcinoma: role of IL-6 in overall survival. *BJU international*. 2011;107(12):1893–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09817>
13. Gromakova IA, Sorochan PP, Prokhach NY, Kuzmenko OV, Moskalenko IP. Melatonin. immunomodulatory effects. *Experimental and clinical medicine*. 2007;4:13–20. (In Russian).
14. Ivanenko MO, Nikiforova NA, Kuzmenko OV, Gromakova IA. Radio-protective properties of melatonin: experimental and clinical aspects. *Ukrainian Radiological Journal*. 2007;XV(4):483–8. (In Ukrainian).
15. Gromakova IA, Kuzmenko OV. Daily changes in melatonin and cortisol production in patients with uterine cancer at the stages of combined treatment. *Ukrainian Radiological Journal*. 2013;XXI(3):306–10. (In Ukrainian).
16. Prokhach NE, Kuzmenko OV, Sorochan PP, Polozova MV, Gromakova IS. Adjuvant immunotherapy in modern oncology. *International Medical Journal*. 2021;4(27):42–9. (In Ukrainian).
17. Vallurupalli M, MacFadyen JG, Glynn RJ et al. Effects of Interleukin-1 $\beta$  Inhibition on Incident Anemia: Exploratory Analyses from a Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2020;172(8):523–32. (In English). DOI: <https://doi.org/10.7326/M19-2945>
18. Vitkauskaitė A, Urbonienė D, Celiesiute J et al. Circulating inflammatory markers in cervical cancer patients and healthy controls. *Journal of immunotoxicology*. 2020;17(1):105–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1080/1547691X.2020.1755397>
19. Zhu HG, Zollner TM, Klein-Franke A, Anderer FA. Activation of human monocyte/macrophage cytotoxicity by IL-2/IFN gamma is linked to increased expression of an antitumor receptor with specificity for acetylated mannose. *Immunology letters*. 1993;38(2):111–9. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-2478\(93\)90175-2](https://doi.org/10.1016/0165-2478(93)90175-2)
20. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Frontiers in immunology*. 2019;10:119. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>
21. Taylor A, Verhagen J, Blaser K et al. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology*. 2006;117(4):433–42. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02321.x>
22. Battaglia M, Gregori S, Bacchetta R, Roncarolo MG. Tr1 cells: from discovery to their clinical application. *Seminars in immunology*. 2006;18(2):120–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.01.007>
23. Gregori S, Goudy KS, Roncarolo MG. The cellular and molecular mechanisms of immuno-suppression by human type 1 regulatory T cells. *Frontiers in immunology*. 2012;3:30. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00030>
24. Ogawa Y, Duru EA, Ameredes BT. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation. *Current molecular medicine*. 2008;8(5):437–45. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2174/156652408785160907>
25. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153274. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1371>



26. Liu X., Meng L., Chen L. et al. IL-6 expression promoted by Poly (I: C) in cervical cancer cells regulates cytokine expression and recruitment of macrophages. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020. Vol. 24(3). P. 2284–2293. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14911>
27. Marozik P., Mothersill C., Seymour C., Mosse I., Melnov S. Bystander effects induced by serum from survivors of the Chernobyl accident. *Experimental hematology*. 2007. Vol. 35(4). P. 55–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2007.01.029>
28. Tan D.X., Manchester L.C., Hardeland R., Lopez-Burillo S., Mayo J.C., Sainz R.M., Reiter R.J. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *Journal of pineal research*. 2003. Vol. 34(1). P. 75–78. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.02111.x>
26. Liu X, Meng L, Chen L et al. IL-6 expression promoted by Poly (I: C) in cervical cancer cells regulates cytokine expression and recruitment of macrophages. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020;24(3):2284–93. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14911>
27. Marozik P, Mothersill C, Seymour C, Mosse I, Melnov S. Bystander effects induced by serum from survivors of the Chernobyl accident. *Experimental hematology*. 2007;35(4):55–63. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2007.01.029>
28. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM, Reiter RJ. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *Journal of pineal research*. 2003;34(1):75–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.02111.x>

#### Перспективи подальших досліджень

#### Prospects for further research

Перспективи дослідження у цьому напрямку пов'язані, насамперед, з можливістю використання супровідної імунотерапії, яка здатна впливати на патологічний процес на ранніх стадіях, що формується під впливом іонізуючого випромінювання.

Prospects in this direction are connected, first of all, with the possibility of using accompanying immunotherapy, which is able to influence the pathological process in the early stages, which is formed under the influence of ionizing radiation.

#### Конфлікт інтересів

#### Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest that could be perceived as prejudicial to the impartiality of the article.

#### Інформація про фінансування

#### Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

The work is financed by the State Budget of Ukraine.

#### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Кулініч Галина Василівна** – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини Відділу радіології, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; доцент кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;  
e-mail: [kulinich.galina@gmail.com](mailto:kulinich.galina@gmail.com)  
моб.: +38 (067) 812-50-06

**Внесок автора:** корекція виконаної роботи, аналіз отриманих результатів, написання статті.

**Кузьменко Олена Вікторівна** – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;  
e-mail: [evkuzmenko@ukr.net](mailto:evkuzmenko@ukr.net)  
моб.: +38 (067) 812-50-06

**Внесок автора:** аналіз отриманих результатів, написання статті, статистична обробка даних.

**Сорочан Павло Павлович** – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії радіаційної імунології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;  
e-mail: [pavsoero@gmail.com](mailto:pavsoero@gmail.com)  
моб.: +38 (067) 280-28-03

**Внесок автора:** корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів, написання статті.

**Kulinich Halyna Vasylivna** – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Leading Researcher of Radiation Pathology and Palliative Care Group of Radiology Department, Head of Radiation Pathology and Palliative Care of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Associate Professor of Radiology and Radiation Medicine Department of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: [kulinich.galina@gmail.com](mailto:kulinich.galina@gmail.com)  
tel.: +38 (067) 812-50-06

**Author's contribution:** correction of the performed work, analysis of the obtained results, writing of the article.

**Kuzmenko Olena Viktorivna** – candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory of radiation immunology of the State organisation «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: [evkuzmenko@ukr.net](mailto:evkuzmenko@ukr.net)  
tel.: +38 (067) 812-50-06

**Author's contribution:** analysis of the obtained results, writing of the article, statistical data processing.

**Sorochan Pavlo Pavlovich** – candidate of medical sciences, head of the laboratory of radiation immunology of the State organisation «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: [pavsoero@gmail.com](mailto:pavsoero@gmail.com)  
tel.: +38 (067) 280-28-03

**Author's contribution:** correction of the completed work, analysis of the obtained results, writing of the article.

Рукопис надійшов  
*Manuscript was received*  
27.10.2021

Отримано після рецензування  
*Received after review*  
05.10.2022

Прийнято до друку  
*Accepted for printing*  
08.12.2022

Опубліковано  
*Published*  
10.12.2022