DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.374-386>
УДК: 577.124.8 + 618.14:616-006

Імунні порушення після комбінованого лікування хворих на рак тіла матки з ожирінням

Громакова І. С. ORCID: 0000-0003-1463-6918, e-mail: mailgromakova@gmail.com

Сорочан П. П. ORCID: 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoo@gmail.com

Прохач Н. Е. ORCID: 0000-0002-8497-1319, e-mail: pronat04@gmail.com

Полозова М. В. ORCID: 0000-0003-0642-4747, e-mail: dr.mary.pozova@gmail.com

Громакова І. А. ORCID: 0000-0002-2921-4956, e-mail: radimiririna@gmail.com

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

Immune disorders after combined treatment of obese patients with endometrial cancer

Hromakova I. S. ORCID: 0000-0003-1463-6918, e-mail: mailgromakova@gmail.com

Sorochan P. P. ORCID: 0000-0001-7057-6724, e-mail: pavsoo@gmail.com

Prokhach N. E. ORCID: 0000-0002-8497-1319, e-mail: pronat04@gmail.com

Polozova M. V. ORCID: 0000-0003-0642-4747, e-mail: dr.mary.pozova@gmail.com

Hromakova I. A. ORCID: 0000-0002-2921-4956, e-mail: radimiririna@gmail.com

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

Ключові слова:

ожиріння, рак тіла матки, імунний статус, променева терапія.

Для цитування:

Громакова І. С., Сорочан П. П., Прохач Н. Е., Полозова М. В., Громакова І. А. Імунні порушення після комбінованого лікування хворих на рак тіла матки з ожирінням. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. XXVIII. № 4. С. 374–386. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.374-386>

Для кореспонденції:

Громакова Ірина Андріївна
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», лабораторія радіаційної імунології; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: radimiririna@gmail.com

© Громакова І. С., Сорочан П. П., Прохач Н. Е., Полозова М. В., Громакова І. А., 2020.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Імунні порушення при протипухлинному лікуванні хворих з ожирінням можуть залежати від ступеня вираженості у них запального процесу, що обґрунтовує необхідність урахування інтенсивності останнього при аналізі ускладнень протипухлинного лікування в осіб з ожирінням.

Мета роботи – оцінка імунних порушень після променевої терапії у хворих з ожирінням із різною інтенсивністю запального процесу.

Матеріали та методи. 65 хворим на рак тіла матки I–II стадій була проведена пангістеректомія і післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії. Обстеження проводили до лікування і після променевої терапії. Субпопуляційний склад лімфоцитів, фагоцитарну активність нейтрофілів, рівні циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів G, A, M визначали стандартними методами. Для оцінки гематологічних показників використовували аналізатор SF-3000 «SYSMEX». Рівень С-реактивного білка (СРБ) визначали за допомогою аналізатора «RESPONS 910». Рівень інсуліну і лептину оцінювали імуноферментним методом.

Результати та їх обговорення. Імунні та гематологічні показники аналізували в 3 групах пацієнток. У I групу входили хворі з нормальною масою тіла (ІМТ < 25), II і III групи склали хворі з ожирінням (ІМТ > 30). У II групу увійшли пацієнтки з рівнем СРБ нижче медіани, яка складала 18,0 мг/л, в III – пацієнтки з рівнем СРБ вище 18,0 мг/л. У хворих II групи відзначено більшу абсолютну і відносну кількість лімфоцитів, абсолютну кількість CD3+, CD4+ і CD8+ лімфоцитів у порівнянні з зареєстрованими в I і III групах. Після променевої терапії абсолютна кількість лімфоцитів і субпопуляцій лімфоцитів знижувалася в усіх групах. Як і до лікування, більші рівні цих показників зареєстровані в II групі. У хворих з ожирінням відносна кількість НК-клітин була нижчою в порівнянні з визначеною у хворих I групи до і після лікування.

Висновки. Пацієнтки з ожирінням і низькою інтенсивністю запального процесу мають менш виражені імунні порушення після променевої терапії в порівнянні з хворими, які мали нормальну масу тіла і особами з ожирінням і високим рівнем СРБ.

Keywords:

obesity, endometrial cancer, immune status, radiation therapy.

For citation:

Hromakova I. S., Sorochan P. P., Prokhach N. E., Polozova M. V., Hromakova I. A. Immune disorders after combined treatment of obese patients with endometrial cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;28(4): 374–386. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.374-386>

For correspondence:

Hromakova Iryna Andriivna
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», laboratory of radiation immunology;
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: radimiririna@gmail.com

© Hromakova I. S., Sorochan P. P., Prokhach N. E., Polozova M. V., Hromakova I. A., 2020

ABSTRACT

Background. Immune disorders in antitumor treatment of obese patients may depend on the severity of the inflammatory process, which justifies the need to take into account the intensity of the latter in the analysis of complications of antitumor treatment in obese individuals.

Purpose – evaluation of immune disorders after radiation therapy in obese patients with different intensity of the inflammatory process.

Materials and methods. 65 patients with stage I–II endometrial cancer underwent pangysterectomy and a postoperative course of remote gamma therapy. Examinations were performed before treatment and after radiation therapy. Subpopulation composition of lymphocytes, phagocytic activity of neutrophils, levels of circulating immune complexes and immunoglobulins G, A, M were determined by standard methods. The SF-3000 «SYSMEX» analyzer was used to evaluate hematological parameters. The level of C-reactive protein (CRP) was determined using an analyzer «RE-SPONS 910». Insulin and leptin levels were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results and discussion. Immune and hematological parameters were evaluated in 3 groups of patients. Group I included patients with normal body weight (BMI < 25), II and III groups consisted of obese patients (BMI > 30). Group II included patients with a CRP level below the median, which was 18.0 mg/l, group III – patients with a CRP level above 18.0 mg/l. In patients of group II there was a higher absolute and relative number of lymphocytes, the absolute number of CD3+, CD4+ and CD8+ lymphocytes compared with those registered in groups I and III. After radiation therapy, the absolute number of lymphocytes and lymphocyte subpopulations decreased in all groups. As before treatment, higher levels of these indicators were registered in group II. In obese patients, the relative number of NK cells was lower than that determined in patients of group I before and after treatment.

Conclusions. Patients with obesity and low intensity of the inflammatory process have less pronounced immune disorders after radiation therapy compared with patients who had a normal body weight and individuals with obesity and high levels of CRP.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.10.2020

Отримано після рецензування
Received after review
12.11.2020

Прийнято до друку
Accepted for printing
10.12.2020

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Патогенез імунонейроендокринних порушень, пов'язаних із метаболічними розладами, у хворих на рак тіла матки та грудної залози при хірургічному та променевому лікуванні» (номер державної реєстрації: 0118U003208, шифр теми: НАМН. 02.18., прикладна, термін виконання: 2018–2020 рр., керівники – завідувач лабораторії радіаційної імунології, кандидат медичних наук Сорочан П. П.; кандидат медичних наук Прохач Н. Е.).

Connection with scientific programs, plans and topics

The study is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» that is «Pathogenesis of immunoneuroendocrine disorders associated with metabolic disruptions in patients with endometrial and breast cancer in surgery and radiation therapy» (State Registration No: 0118U003208; research project code: NAMS (Ukraine) 02.18, applied research, *performance period*: 2018–2020, project heads – Head of the laboratory of radiation immunology, Candidate of Medical Sciences Sorochan P. P.; Candidate of Medical Sciences Prokhach N. E.).

ВСТУП

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про зв'язок ожиріння з розвитком онкологічних захворювань і на сьогодні цей зв'язок встановлено для більш ніж 13 типів раку, таких як рак грудної залози, шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози, тіла матки, простати та ін. Системні зміни, такі як гіперінсулінемія, гіперглікемія, зміна рівня стероїдних гормонів, запалення та зміни локального оточення пухлини внаслідок ожиріння, як показано, пов'язані з розвитком і прогресуванням злоякісного утворення [1–3]. У той же час лише незначна кількість робіт присвячена аналізу ускладнень протипухлинного лікування у хворих з ожирінням і результати цих робіт вельми суперечливі. Так, в експериментальних тварин з ожирінням відзначали збільшену токсичність цитотоксичних агентів щодо гранулоцитарно-моноцитарних попередників [4]. У хворих на гінекологічний рак із ожирінням не було виявлено підвищення мієлотоксичності в порівнянні із зазначеною у пацієнток, що мали нормальну масу тіла [5]. У дослідженні Lopes-Serrao et al. у хворих на рак товстої кишки з ожирінням значно рідше відзначали лейкопенію 3–4 ступеня та іншу токсичність 3 ступеня і вище [6]. Як відомо, ожиріння тісно пов'язане із запаленням, і медіатори запалення, зокрема прозапальні цитокіни, можуть робити внесок у розвиток таких ускладнень протипухлинного лікування, як лімфопенія, анемія, тромбоцитопенія або тромбоцитоз [7]. У зв'язку з цим можна припустити, що неоднозначні результати, отримані при аналізі ускладнень протипухлинного лікування у хворих з ожирінням, можуть бути пов'язані з різницею вираженості у них запального процесу. Метою дослідження була оцінка імунних порушень після променевої терапії у хворих з ожирінням із різною інтенсивністю запального процесу.

Мета роботи – оцінка імунних порушень після променевої терапії у хворих з ожирінням із різною інтенсивністю запального процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клініко-лабораторне обстеження проведено 65 хворим на рак тіла матки (РТМ) I–II стадій (T1bN0M0 – T2N0M0) віком від 50 до 75 років із гістологічно діагностованою аденокарциномою. Супутня серцево-судинна патологія у вигляді ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби була відзначена у 41 пацієнтки (63 %). З дослідження були виключені хворі з тяжкими формами анемії та гіпотиреозу, пацієнтки, які тривалий час приймали стероїди, нестероїдні протизапальні препарати й заспокійливі засоби. Усім хворим була проведена екстирпація матки з придатками лапаротомічним доступом та післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії на лінійному прискорювачі «Clinac 600C» методом дробного фракціонування. Сумарна вогнищева доза становила 40–45 Гр на точки А і В. Обстеження проводили до лікування та після курсу дистанційної гамма-терапії. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали методом проточної цитометрії на цитометрі FC-500 з використанням моноклональних антитіл фірми Beckman Coulter (США).

INTRODUCTION

Epidemiological data indicate the association between obesity and the development of cancer. This association has been established for more than 13 types of cancer, such as breast cancer, gastrointestinal tract, liver, pancreas, endometrial, prostate, etc. Systemic abnormalities such as hyperinsulinemia, hyperglycemia, changes in steroid hormone levels, inflammation, and alteration in the local environment of the tumor due to obesity have been shown to be associated with the development and progression of malignancies [1–3]. At the same time, a small number of works are devoted to the analysis of complications of antitumor treatment in obese patients and the results of these works are very contradictory. Thus, in experimental animals with obesity, increased toxicity of cytotoxic agents relative to granulocyte-monocyte precursors was noted [4]. No increase in myelotoxicity was observed in obese gynecological cancer patients compared with patients with normal body weight [5]. Lopes-Serrao et al. found in patients with colon cancer with obesity much less often noted leukopenia of 3–4 degrees and other toxicity of 3 degrees and above [6]. Obesity is known to be closely associated with inflammation, and inflammatory mediators, in particular pro-inflammatory cytokines, may contribute to the development of anticancer complications such as lymphopenia, anemia, thrombocytopenia, or thrombocytosis [7]. In this regard, we can assume that the ambiguous results obtained in the analysis of complications of antitumor treatment in obese patients may be due to the difference in the severity of the inflammatory process. The aim of the study was to assess immune disorders after radiation therapy in obese patients with different intensity of the inflammatory process.

Purpose – evaluation of immune disorders after radiation therapy in obese patients with different intensity of the inflammatory process.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Clinical and laboratory examination was performed in 65 patients with stage I–II endometrial cancer (EC) (T1bN0M0 – T2N0M0) aged 50 to 75 years with histologically diagnosed adenocarcinoma. Accompanying cardiovascular pathology (coronary heart disease and hypertension) was in 41 patients (63 %). Patients with severe anemia and hypothyroidism, long-term therapy with steroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and sedatives were excluded from the study. All patients underwent extirpation of the uterus with appendages laparotomy access and postoperative course of remote gamma therapy on a linear accelerator «Clinac 600C» by fractional fractionation. The total focal dose was 40–45 Gy at points A and B. The examination was performed before treatment and after a course of remote gamma therapy. The subpopulation composition of lymphocytes was determined by flow cytometry on a FC-500 cytometer using monoclonal antibodies from Beckman Coulter (USA). Hematological parameters were determined using an analyzer SF-3000 «SYSMEX».

Гематологічні показники визначали за допомогою аналізатора SF-3000 «SYSMEX». Індекс маси тіла (ІМТ) визначали як відношення маси тіла в кг до квадрату величини росту в м².

Для визначення стану гуморальної ланки імунітету проводили дослідження вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові [8] та імуноглобулінів класів G, A, M із використанням наборів моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів людини (підприємство з виробництва бакпрепаратів Державної установи «Національний дослідницький центр епідеміології та мікробіології ім. М. Ф. Гамалії Російської академії медичних наук») [9]. При дослідженні фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові використовували метод завершеного фагоцитозу [10] в прямому візуальному тесті із застосуванням умовно-патогенного стафілокока (штам C-52). Оцінювали кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН), фагоцитарне число (ФЧ), бактерицидну активність нейтрофілів (БАН), індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ). Рівень інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення «DRG Insulin ELISA (EIA-2935)» (Німеччина, «DRG Instruments GmbH»), рівень глюкози в крові – глюкозооксидазним методом. Індекс інсулінорезистентності (ІР) (індекс HOMA) розраховували за формулою: $HOMA = \frac{a \cdot b}{22,5}$, де a – глюкоза крові натщесерце, ммоль/л; b – інсулін крові натщесерце, мкМО/мл.

Індекс HOMA більш ніж 2,77 ум. од. розцінювали як наявність інсулінорезистентності. Визначення рівня С-реактивного білка в сироватці крові проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі «RESPONS 910» (Німеччина). Рівень лептину визначали за допомогою набору реагентів для імуноферментного аналізу «Leptin Sandwich Elisa» (Німеччина, «DRG Instruments GmbH»). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм БІОСТАТ (версія 4.03). Для перевірки достовірності відмінностей зв'язаних вибірок використовували критерій Вілкоксона, незв'язаних вибірок – критерій Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для досягнення поставленої мети хворі на РТМ були розподілені на 3 групи. До I групи увійшли пацієнтки з нормальною вагою (ІМТ < 25). II і III групи склали хворі з ожирінням (ІМТ > 30). Пацієнтки II і III груп мали зіставні рівні інсуліну, показники індексу інсулінорезистентності HOMA, рівні лептину (табл. 1), але істотно розрізнялися за рівнем С-реактивного білка, який розглядають як клінічний маркер запалення.

У групу II увійшли пацієнтки з рівнем С-реактивного білка нижче за медіану, яка у хворих з ожирінням складала 18,0 мг/л, у групу III увійшли пацієнтки з рівнем СРБ вище 18,0 мг/л. Медіани рівня СРБ в I, II і III групах склали відповідно 5,5; 11,9 і 24,4 мг/л.

Аналіз гематологічних та імунологічних показників у досліджуваних групах хворих до лікування

Body mass index (BMI) was defined as the ratio of body weight in kg to the square of the amount of growth in m².

To determine the state of the humoral part of the immune system, studies of the content of circulating immune complexes (CEC) in blood serum [8] and immunoglobulins of classes G, A, M were performed using sets of monospecific sera against human immunoglobulins. Gamaliah RAMS) [9]. In the study of phagocytic activity of peripheral blood neutrophils used the method of complete phagocytosis [10] in a direct visual test using opportunistic staphylococcus (strain C-52). The number of phagocytic neutrophils (PNs), phagocytic number (PN), bactericidal activity of neutrophils (BAN), phagocytosis completion index (PCI) were evaluated. The level of insulin in the blood serum was determined using a set of reagents for enzyme-linked immunosorbent assay «DRG Insulin ELISA (EIA-2935)» (Germany, «DRG Instruments GmbH»), the level of glucose in the blood – glucose oxidase method. Insulin resistance index (IR) (HOMA index) was calculated by the formula: $HOMA = \frac{a \cdot b}{22,5}$, where a – fasting blood glucose, mmol/l; b – fasting blood insulin, μMO/ml.

The HOMA index is more than 2.77 CU was assessed as the insulin resistance. Determination of the level of C-reactive protein in the blood serum was performed on an automatic biochemical analyzer «RESPONS 910» (Germany). The level of leptin was determined using a set of reagents for enzyme-linked immunosorbent assay «Leptin Sandwich Elisa» (Germany, «DRG Instruments GmbH»). Statistical processing of the obtained results was performed using the software package BIOSTAT (version 4.03). Wilcoxon test and Mann – Whitney test were used to verify the differences between the related samples.

RESULTS AND DISCUSSION

Patients with EC were divided into 3 groups. Group I included patients with normal weight (BMI < 25). Group II and III consisted of obese patients (BMI > 30). Patients in groups II and III had comparable insulin levels, HOMA insulin resistance index, leptin levels (Table 1), but differed significantly in the level of C-reactive protein, which is considered a clinical marker of inflammation.

Group II included patients with a C-reactive protein level below the median, which was 18.0 mg/l in obese patients, and group III included patients with a CRP level above 18.0 mg/l. The medians of CRP levels in groups I, II and III were 5.5, respectively; 11.9 and 24.4 mg/L.

Analysis of hematological and immunological parameters in the groups before treatment showed that patients of group II had a higher relative and absolute number of lymphocytes, CD3⁺-lymphocytes and a lower relative

Таблиця 1. Рівні глюкози, інсуліну, індексу інсулінорезистентності та лептину у хворих із нормальною вагою і пацієнтів з ожирінням

Table 1. Glucose, insulin, insulin resistance index and leptin levels in normal weight and obese patients

Показник Index	Медіана (нижній кuartиль – верхній кuartиль) Median (lower quartile – upper quartile)		
	I група I group	II група II group	III група III group
Глікемія натщесерце, ммоль/л Fasting blood glucose, mmol/l	5,7 (5,4–6,2)	6,0 (5,5–9,6)	6,1 (5,7–7,2)
Інсулін, мкМО/мл Insulin, μ U/ml	10,7 (5,5–11,0)	17,4 (15,8–25,9)*	19,3 (13,9–22,1)*
НОМА–ІR, ум. од. НОМА–ІR, c.u.	2,1 (1,1–2,6)	4,7 (3,4–6,2)*	5,7 (4,2–8,2)*
Лептин, нг/мл Leptin, ng/ml	4,2 (2,6–5,6)	24,3 (16,6–36,4)*	29,8 (24,3–30,4)*

Примітки: * – $p < 0,05$ при порівнянні з показниками I групи.

Notes: * – $p < 0,05$ compared with the indicators of group I.

показав, що пацієнтки II групи мали більшу відносну й абсолютну кількість лімфоцитів, CD3+–лімфоцитів і меншу відносну і абсолютну кількість нейтрофілів у порівнянні з показниками I та III груп (табл. 2). Кореляційний аналіз виявив позитивний зв'язок рівня лептину з абсолютною кількістю лімфоцитів ($R = 0,418$, $p = 0,026$), що узгоджується з даними про важливу роль лептину в підтримці лімфопоезу [11].

Відносна кількість CD3+–лімфоцитів була вищою в групах хворих з ожирінням (II і III групи). При цьому у хворих з ожирінням відмічена значно менша відносна кількість NK-клітин у порівнянні з визначеною у пацієнток з нормальною масою тіла. Зниження кількості та активності NK клітин в осіб з ожирінням відмічене також у дослідженні O'Shea et al. [12]. Згідно з даними Bähr et al. [13] у хворих з ожирінням знижується кількість високо цитотоксичних CD56dim NK-клітин.

У хворих з ожирінням відмічені вищі рівні імунoglobulinів у порівнянні із зареєстрованими у пацієнток I групи. Кореляційний аналіз виявив позитивний кореляційний зв'язок рівнів IG G і IG A з рівнем лептину ($R = 0,376$, $p = 0,048$ і $R = 0,443$, $p = 0,018$, відповідно).

Після променевої терапії абсолютні кількості лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і субпопуляцій лімфоцитів знижувалися в усіх досліджених групах. Абсолютна кількість лімфоцитів знижувалася в 2,6; 2,5 і 3,4 разу у хворих I, II і III груп відповідно. Як і до лікування, вища абсолютна і відносна кількість лімфоцитів відмічена у II групі. Так, медіани відносної кількості лімфоцитів склали 11,9; 22,1 і 12,7 % у I, II і III групах відповідно.

У хворих усіх груп відмічено підвищення відносної кількості еозинофілів і моноцитів. Статистично значущих відмінностей цих показників між досліджуваними групами виявлено не було. У всіх групах спостерігали підвищення лейкоцитарно-Т-лімфоцитарного індексу (ЛТИ). Як і до лікування, менше значення індексу реєстрували у хворих II групи.

and absolute number of neutrophils compared with groups I and III (Table 2). Correlation analysis revealed a positive relationship between leptin levels and the absolute number of lymphocytes ($R = 0.418$, $p = 0.026$), which is consistent with data on the important role of leptin in maintaining lymphopoiesis [11].

The relative number of CD3+–lymphocytes was higher in the groups of obese patients (groups II and III). At the same time, significantly lower relative number of NK cells was observed in obese patients compared to patients with normal body weight. Decreased number and activity of NK cells in obese individuals was also observed in the study of O'Shea et al. [12]. According to Bähr et al. [13] in obese patients the number of highly cytotoxic CD56dim NK cells decreases.

In obese patients, higher levels of immunoglobulins were observed in comparison with those registered in group I patients. Correlation analysis revealed a direct relationship between the levels of IgG and IgA with the level of leptin ($R = 0.376$, $p = 0.048$ and $R = 0.443$, $p = 0.018$, respectively).

After radiation therapy, the absolute numbers of leukocytes, neutrophils, lymphocytes and lymphocyte subpopulations decreased in all study groups. The absolute number of lymphocytes decreased by 2.6; 2.5 and 3.4 times in patients of groups I, II and III, respectively. As before treatment, the highest absolute and relative number of lymphocytes was observed in group II. Thus, the medians of the relative number of lymphocytes were 11.9; 22.1 and 12.7 % in groups I, II and III, respectively.

In patients of all groups there was an increase in the relative number of eosinophils and monocytes. No statistically significant differences between these indicators were found between the study groups. An increase in leukocyte-T-lymphocyte index (LTI) was observed in all groups. As before treatment, lower values of the index were registered in patients of group II. After radiation therapy, this figure was 10.6; 5.9 and 10.0 c.u. in groups I, II and III, respectively.

Таблиця 2. Гематологічні та імунні показники у хворих на рак тіла матки до і після променевої терапії
Table 2. Hematological and immune parameters in patients with uterine cancer before and after radiation therapy

Показник Index	Етапи Stages	I група I group	II група II group	III група III group
		Медіана (нижній квартиль – верхній квартиль) Median (lower quartile – upper quartile)		
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л Leukocytes, ×10 ⁹ /l	до лікування before treatment після лікування after treatment	7,3 (6,5–8,4) 4,5 (2,9–4,9)*	6,0 (5,0–7,0) 4,1 (3,5–4,9)*	7,4 (6,2–7,8) 3,9 (3,6–4,7)*
Лімфоцити, % Lymphocytes, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	23,7 (19,9–28,2) 11,9 (10,0–19,3)	36,3 (32,6–38,1) ^x 22,1 (15,3–28,9)	23,3 (19,5–25,5) ^v 12,7 (8,7–14,5) ^v
Лімфоцити, ×10 ⁹ /л Lymphocytes, ×10 ⁹ /l	до лікування before treatment після лікування after treatment	1,83(1,63–1,92) 0,58 (0,30–1,14)*	2,12 (1,92–2,41) 0,75 (0,68–1,34)*	1,69 (1,45–1,90) 0,50 (0,41–0,60)* ^v
Нейтрофіли, % Neutrophils, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	66,2 (66,2–68,8) 62,2 (59,0–69,1)	53,0 (50,7–57,1) 61,5 (55,8–67,0)	67,4 (63,1–70,3) 68,3 (63,3–75,5)
Нейтрофіли, ×10 ⁹ /л Neutrophils, ×10 ⁹ /l	до лікування before treatment після лікування after treatment	5,1 (4,3–5,8) 2,9 (1,8–3,3)*	3,1 (2,5–3,8) ^x 2,5 (2,0–2,7)	5,0 (3,8–5,4) 2,7 (2,3–3,5)*
Еритроцити, ×10 ¹² /л Erythrocytes, ×10 ¹² /l	до лікування before treatment після лікування after treatment	4,2 (4,1–4,8) 4,3 (3,9–4,4)	4,8 (4,6–5,0) 4,4 (4,2–4,7)	4,7 (4,6–4,9) 4,3 (3,9–4,6)
Гемоглобін, г/л Hemoglobin, g/l	до лікування before treatment після лікування after treatment	123 (119–146) 125 (122–126)	144 (132–147) 129 (122–135)	135 (124–149) 119 (114–134)
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л Thrombocytes, ×10 ⁹ /l	до лікування before treatment після лікування after treatment	271 (194–322) 271 (247–335)	261 (175–304) 220 (197–249)	300 (263–350) 225 (184–278)
Еозинофіли, % Eosinophils, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	1,8 (1,6–2,3) 5,8 (2,7–9,0)*	1,9 (1,8–2,8) 4,8 (3,1–5,9)*	2,8 (1,4–3,4) 6,0 (3,5–9,3)*
Еозинофіли, ×10 ⁹ /л Eosinophils, ×10 ⁹ /l	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,16 (0,14–0,24) 0,17 (0,12–0,23)	0,13 (0,09–0,17) 0,22 (0,14–0,29)	0,18 (0,10–0,27) 0,20 (0,12–0,34)
Моноцити, % Monocytes, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	7,8 (4,5–8,2) 11,3 (10,7–21,1)*	7,8 (7,0–9,1) 9,3 (8,8–11,9)	6,3 (5,4–6,8) 9,5 (7,7–11,3)*
Моноцити, ×10 ⁹ /л Monocytes, ×10 ⁹ /l	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,60 (0,29–0,70) 0,62 (0,52–0,63)	0,47 (0,36–0,70) 0,50 (0,34–0,55)	0,48 (0,36–0,63) 0,39 (0,32–0,46)
CD3+, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	59,5 (56,4–68,7) 55,6 (54,7–76,2)	74,5 (70,1–79,8) 79,2 (68,8–84,7)	71,1 (68,6–74,6) 80,5 (75,9–84,3)*

Показник Index	Етапи Stages	I група I group	II група II group	III група III group
		Медіана (нижній кuartиль – верхній кuartиль) Median (lower quartile – upper quartile)		
CD3+, ×10 ⁹ /л	до лікування before treatment після лікування after treatment	1,09 (0,98–1,29) 0,44 (0,16–0,92)*	1,61 (1,47–1,78) 0,63 (0,52–0,83)*	1,24 (1,08–1,28) 0,39 (0,32–0,46)*
CD3+CD4+, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	40,1 (33,9–49,6) 31,7(30,6–43,2)	43,9 (41,9–53,2) 36,8 (30,3–53,06)	49,1 (40,3–53,9) 53,1 (40,5–63,3)
CD3+CD4+, ×10 ⁹ /л	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,77 (0,62–0,90) 0,28 (0,09–0,42)	1,01 (0,78–1,17) 0,30 (0,25–0,36)	0,80 (0,76–0,86) 0,26 (0,19–0,32)
CD3+CD8+, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	15,2 (10,9–25,9) 24,3 (13,3–27,3)	22,6 (19,6–31,7) 35,2 (24,3–40,54)	24,4 (18,4–30,3) 24,9 (17,6–33,4)
CD3+CD8+, ×10 ⁹ /л	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,48 (0,19–0,73) 0,14 (0,07–0,44)	0,65 (0,37–0,70) 0,35 (0,16–0,39)	0,42 (0,30–0,53) 0,11 (0,09–0,16)*
CD19+, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	10,9 (9,7–15,5) 2,8 (1,0–3,3)*	9,4 (6,9–13,1) 2,6 (1,9–3,2)*	12,9 (6,5–13,6) 2,0 (1,5–2,9)*
CD19+, ×10 ⁹ /л	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,200 (0,192–0,270) 0,009 (0,008–0,011)*	0,225 (0,160–0,260) 0,020 (0,010–0,030)*	0,191 (0,131–0,236) 0,010 (0,008–0,020)*
CD3-CD16+56+, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	21,6 (15,5–24,1) 26,6 (13,4–29,4)	11,0 (8,4–14,9) ^x 15,5 (11,2–26,4)	13,8 (12,3–18,1) 13,7 (7,5–19,6)
CD3-CD16+56+, ×10 ⁹ /л	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,43 (0,08–0,44) 0,14 (0,08–0,35)	0,26 (0, 18–0,40) 0,15 (0,08–0,23)	0,24 (0,23–0,46) 0,05 (0,03–0,10)*
CD3+CD16+56-, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	5,1 (2,4–6,4) 6,7 (2,7–10,8)	6,1 (2,1–12,5) 8,0 (4,1–13,1)	6,3 (2,7–7,9) 7,0 (4,5–11,7)
CD3+CD16+56-, ×10 ⁹ /л	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,08 (0,05–0,11) 0,03 (0,02–0,10)	0,11 (0,03–0,29) 0,06 (0,03–0,11)	0,10 (0,05–0,15) 0,03 (0,02–0,05)
CD3+HLA- DR+, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	3,7 (2,2–4,2) 8,4 (5,8–12,2)	5,0 (3,4–7,3) 15,0 (9,7–24,8)*	5,4 (1,6–8,5) 9,3 (8,0–17,3)
CD3+HLA- DR+, ×10 ⁹ /л	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,07 (0,03–0,08) 0,05 (0,03–0,22)	0,11 (0,07–0,15) 0,11 (0,07–0,24)	0,09 (0,03–0,18) 0,05 (0,04–0,10)
CD4/CD8	до лікування before treatment після лікування after treatment	2,99 (1,31–4,16) 1,31 (0,96–2,97)	2,19 (1,35–3,66) 1,23 (0,81–2,11)	2,0 (1,5–2,7) 2,1 (1,4–3,2)

Показник Index	Етапи Stages	I група I group	II група II group	III група III group
		Медіана (нижній кuartиль – верхній кuartиль) Median (lower quartile – upper quartile)		
ЛТІ, ум. од. LTI c.u.	до лікування before treatment після лікування after treatment	6,1 (5,9–9,2) 10,6 (4,4–17,9)	3,6 (3,5–3,9) ^x 5,9 (5,1–7,7)*	5,6 (5,1–7,7) ^v 10,0 (8,3–14,0)*
ЦІК, ум. од. CIC, c.u.	до лікування before treatment після лікування after treatment	84 (58–146) 55 (37–133)	87 (44–105) 67 (62–76)	70 (54–90) 49 (37–74)
IG G, г/л IG G, g/l	до лікування before treatment після лікування after treatment	9,6 (7,7–11,0) 9,7 (7,1–10,0)	12,6 (11,7–13,9) ^x 10,6 (8,1–14,7)	14,1 (12,0–14,7) ^x 13,1 (9,1–13,9)
IG A, г/л IG A, g/l	до лікування before treatment після лікування after treatment	1,7 (1,5–1,8) 1,7 (2,4–2,3)	2,2 (2,0–2,5) ^x 1,8 (1,4–2,2)	2,3 (2,1–2,6) ^x 2,3 (2,0–2,4)
IG M, г/л IG M, g/l	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,74 (0,65–0,74) 0,79 (0,72–0,89)	0,97 (0,87–1,07) ^x 0,86 (0,74–0,94)	0,93 (0,91–1,07) ^x 0,94 (0,72–0,99)
ФН, % FNs, %	до лікування before treatment після лікування after treatment	92 (90–92) 90 (86–92)	91 (90–94) 90 (88–92)	92 (90–94) 89 (84–92)
ФЧ, ум. од. FN, c.u.	до лікування before treatment після лікування after treatment	4,4 (4,1–4,5) 3,8 (3,3–3,9)*	4,3 (3,8–4,5) 4,2 (3,8–4,4)	4,3 (4,1–4,5) 3,9 (3,7–4,4)
БАН, ум. од. BAN, c.u.	до лікування before treatment після лікування after treatment	38,8 (38,2–40,6) 36,7 (36,7–38,1)	40,9 (39,8–41,6) 39,1 (38,5–39,8) ^x	39,6 (38,4–40,3) 37,8 (36,5–39,6)
ІЗФ, ум. од. PCI, c.u.	до лікування before treatment після лікування after treatment	0,88 (0,84–0,88) 0,85 (0,84–0,88)	0,92 (0,89–0,92) ^x 0,91 (0,87–0,92)	0,90 (0,87–0,92) 0,89 (0,84–0,90)

Примітки: * – $p < 0,05$ при порівнянні з показниками до лікування, ^x – $p < 0,05$ при порівнянні з показниками I групи, ^v – $p < 0,05$ при порівнянні з показниками II групи.

Notes: * – $p < 0,05$ compared with indicators before treatment, ^x – $p < 0,05$ compared with the indicators of group I, ^v – $p < 0,05$ compared with the indicators of group II.

Після променевої терапії цей показник складав 10,6; 5,9 та 10,0 ум. од. у I, II і III групах відповідно.

Медіани відносної кількості CD4⁺-лімфоцитів зменшувалися, а CD8⁺-лімфоцитів підвищувалися у I та II групах та істотно не змінювалися в III групі після лікування. Співвідношення CD4⁺/CD8⁺ знижувалося в I і II групах і не змінювалося в III групі. Медіани відносної кількості NK-клітин у групах суттєво не змінювалися та, як і до лікування, цей показник був вищий у пацієток із нормальною масою тіла.

Значне падіння відносної й абсолютної кількості CD19⁺-клітин, які мають найбільшу радіочутливість [14], спостерігали у всіх досліджуваних групах хворих. Достовірної міжгрупової різниці цих показників після променевого лікування не виявлено.

The medians of the relative number of CD4⁺-lymphocytes decreased, and CD8⁺-lymphocytes increased in groups I and II and did not change significantly in group III after treatment. The ratio of CD4⁺/CD8⁺ decreased in groups I and II and did not change in group III. The medians of the relative number of NK cells in the groups did not change significantly and, as before treatment, this figure was higher in patients with normal body weight.

A significant decrease in the relative and absolute number of CD19⁺-cells with the highest radiosensitivity [14] was observed in all groups of patients. No significant intergroup difference between these parameters after radiation therapy was found.

In patients of all groups there was an increase in the relative number of CD3⁺HLA-Dr⁺-cells after radiation

У хворих усіх груп відмічено підвищення відносної кількості CD3+HLA-Dr+-клітин після променевої терапії. Статистично значущим це підвищення було у хворих II групи (табл. 2).

Відмінності імунних показників в осіб з ожирінням II та III груп можна пояснити різною інтенсивністю запального процесу в цих групах. Як відомо, рівень СРБ корелює з рівнями таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлин- α [15]. У роботах *in vitro* наведені дані щодо інгібування ранніх стадій лімфопоезу цими цитокінами [16]. В експериментах на мишах продемонстрована індукція IL-6 експресії трансскрипційного фактора Id1 в некомітованих гемопоетичних клітинах-попередниках, що призводить до інгібування лімфопоезу і посилення мієлопоезу [17]. Є свідчення залучення фактора некрозу пухлин- α до індукції апоптозу субпопуляцій Т-лімфоцитів [18, 19]. В осіб з ожирінням і високим рівнем медіаторів запалення можуть превалювати імуносупресорні механізми, які можуть пояснити більш низьку, у порівнянні з показниками II групи, кількість загальних лімфоцитів та субпопуляцій лімфоцитів у III групі хворих до та після променевої терапії. У пацієток II групи вищі рівні лімфоцитів можна віднести за рахунок позитивного впливу на лімфопоез низьки пов'язаних з ожирінням чинників. Так, відомо, що інсулін та інсуліноподібний фактор росту I зазвичай підсилюють проліферацію лімфоцитів [20]. Важливу роль у посиленні проліферації та експансії гематопоетичних стовбурових клітин і лімфоїдних попередників відводять лептину [21, 22]. Баланс імуностимулюючих та імуносупресорних ефектів в осіб з ожирінням і нижчою інтенсивністю запального процесу може бути зміщений у бік факторів, які забезпечують більшу кількість основних клітинних елементів імунної системи – лімфоцитів у хворих II групи.

Отримані дані обумовлюють необхідність подальших досліджень для з'ясування ролі пов'язаних з ожирінням чинників у розвитку імунних порушень в онкологічних хворих при протипухлинному лікуванні.

ВИСНОВКИ

1. У хворих з ожирінням, які мали рівні С-реактивного білка нижчі 18,0 мг/л (II група), відмічені вищі абсолютна і відносна кількості лімфоцитів, абсолютні кількості CD3+, CD4+ та CD8+-лімфоцитів у порівнянні з відміченими у пацієток з нормальною масою тіла та в осіб з ожирінням і рівнями С-реактивного білка, вищими 18,0 мг/л.

2. Після променевої терапії загальна кількість лейкоцитів, абсолютна кількість нейтрофілів і субпопуляцій лімфоцитів знижувалися у всіх досліджуваних групах хворих. Як і до лікування, вищі рівні абсолютної і відносної кількості лімфоцитів, абсолютної кількості CD3+- і CD8+-лімфоцитів відмічені у пацієток II групи.

3. У хворих на рак тіла матки з ожирінням відносна кількість NK-клітин була у 1,5–2 рази нижчою в порівнянні з відміченою у хворих з нормальною масою тіла до і після променевої терапії.

4. Хворі на рак тіла матки, у яких очікуються суттєві імунні порушення після протипухлинної терапії, потребують призначення супровідної імунотерапії при променевому лікуванні.

therapy. This increase was statistically significant in patients of group II (табл. 2).

Diversity in immune parameters in obese people of groups II and III can be explained by the different intensity of the inflammatory process in these groups. It is known that the level of CRP correlates with the levels of such pro-inflammatory cytokines as interleukin-6 and tumor necrosis factor- α [15]. *In vitro* data on the inhibition of early stages of lymphopoiesis by these cytokines are presented [16]. In experiments on mice, induction of the expression of the transcription factor Id1 by IL-6 in uncommitted hematopoietic progenitor cells was demonstrated, which leads to inhibition of lymphopoiesis and enhancement of myelopoiesis [17]. There is evidence of involvement of tumor necrosis factor- α in the induction of apoptosis of T-lymphocyte subpopulations [18, 19]. In obese individuals with high levels of inflammatory mediators, immunosuppressive mechanisms may predominate, which may explain the lower number of total lymphocytes and subpopulations of lymphocytes in group III patients before and after radiation therapy. In patients of group II, higher levels of lymphocytes can be attributed to the positive effect on lymphopoiesis of a number of factors associated with obesity. Thus, it is known that insulin and insulin-like growth factor I usually enhance the proliferation of lymphocytes [20]. An important role in enhancing the proliferation and expansion of hematopoietic stem cells and lymphoid precursors is assigned to leptin [21, 22]. The balance of immunostimulatory and immunosuppressive effects in obese people with lower intensity of the inflammatory process may be shifted towards factors that provide more basic cellular elements of the immune system – lymphocytes in patients of group II.

The data suggest that further research is needed to determine the role of obesity-related factors in the development of immune disorders in cancer patients during anticancer treatment.

CONCLUSIONS

1. In obese patients who had C-reactive protein lower than 18.0 mg/l (Group II), higher absolute and relative lymphocyte counts as well as absolute CD3+, CD4+, and CD8+ lymphocyte counts were observed compared to those ones in patients with standard weight and C-reactive protein levels higher than 18.0 mg/l.

2. After radiation therapy, the total number of leukocytes, the absolute number of neutrophils and subpopulations of lymphocytes decreased in all groups of patients. Like before treatment, higher levels of absolute and relative lymphocytes, absolute CD3+ - and CD8+ lymphocytes were observed in patients of Group II.

3. In obese patients with endometrial cancer, the relative number of NK-cells was 1.5–2 times lower than that one in patients with standard body weight before and after radiation therapy.

4. Patients who are expected to have significant immune disorders after anticancer therapy need concomitant immunotherapy along with radiation therapy for patients with endometrial cancer.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Iyengar N. M., Gucalp A., Dannenberg A. J., Hudis C. A. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 34, № 35. P. 4270–4276. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4283>
2. Himbert C. et al. Signals from the Adipose Microenvironment and the Obesity-Cancer Link-A Systematic Review. *Cancer Prevention Research*. 2017. Vol. 10, № 9. P. 494–506. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0322>
3. Avgerinos K. I., Spyrou N., Mantzoros C. S., Dalmaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019. Vol. 92. P. 121–135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
4. Géresi K. et al. Toxicity of cytotoxic agents to granulocyte-macrophage progenitors is increased in obese Zucker and non-obese but insulin resistant Goto-Kakizaki rats. *European Journal of Pharmacology*. 2012. Vol. 696, № 1–3. P. 172–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.09.018>
5. Kamimura K. et al. Myelosuppression by Chemotherapy in Obese Patients With Gynecological Cancers. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2016. Vol. 78, № 3. P. 633–641. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3119-2>
6. Meyerhardt J. A. et al. Influence of Body Mass Index on Outcomes and Treatment-Related Toxicity in Patients With Colon Carcinoma. *Cancer*. 2003. Vol. 98, № 3. P. 484–495. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11544>
7. Сорочан П. П. и др. Роль цитокинов в развитии гематологических осложнений у больных онкологического профиля. *Клиническая онкология*. 2015. № 2. С. 34–37.
8. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник. *Интермедика*. 1999. Т. 2. С. 307–308.
9. Гамалея Н. В., Мондрус Н. А. Сравнение двух методов определения Ig G, A, M (спектрофотометрия и радиальная иммунодиффузия). *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994. № 1. С. 6–7.
10. Кудрявицкий А. И. Оценка киллерной бактерицидности нейтрофилов периферической крови здоровых доноров и больных в прямом визуальном тесте. *Лабораторное дело*. 1985. № 1. С. 45–47.
11. Claycombe K., King L. E., Fraker P. J. A Role for Leptin in Sustaining Lymphopoiesis and Myelopoiesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. Vol. 105, № 6. P. 2017–2021. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0712053105>
12. O'Shea D., Hogan A. E. Dysregulation of Natural Killer Cells in Obesity. *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11, № 4. 573. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521109/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11040573>
13. Bähr I. et al. Impaired Natural Killer Cell Subset Phenotypes in Human Obesity. *Immunologic Research*.

REFERENCES

1. Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *J. Clin. Oncol.* 2016;3(35):4270–6. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4283>
2. Himbert C, Delphan M, Scherer D, Bowers LW, Hursting S, Ulrich CM. Signals from the Adipose Microenvironment and the Obesity-Cancer Link-A Systematic Review. *Cancer. Prev. Res.* 2017;10(9):494–506. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-16-0322>
3. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalmaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121–35. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
4. Géresi K, Benkő K, Szabó B, Megyer A, Peitl B, Szilvássy Z. et al. Toxicity of cytotoxic agents to granulocyte-macrophage progenitors is increased in obese Zucker and non-obese but insulin resistant Goto-Kakizaki rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2012;696(1–3):172–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.09.018>
5. Kamimura K, Matsumoto Y, Zhou Q, Moriyama M, Saijo Y. Myelosuppression by Chemotherapy in Obese Patients With Gynecological Cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(3):633–41. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3119-2>
6. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Benson ALB, Macdonald JS et al. Influence of Body Mass Index on Outcomes and Treatment-Related Toxicity in Patients With Colon Carcinoma. *Cancer*. 2003;98(3):484–95. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.11544>
7. Sorochan PP, Hromakova IA, Sukhyna EN, Prokhach NE, Hromakova IS. Rol tsytokynov v rozvytyi hematolohycheskykh oslozhnenni u bolnykh onkolohycheskoho profylya. [The role of cytokines in the development of hematological complications in cancer patients]. *Clinical oncology*. 2015;2:34–7. (In Russian).
8. Karpyschenko AY. [editor]. Medytsynske laboratornye tekhnolohyy y dyahnostyka: spravochnyk. [Medical laboratory technology and diagnostics: a reference book]. St. Petersburg: *Intermedica*. 1999;2:307–8. (In Russian).
9. Hamaleia NV, Mondrus NA. Sravnenye dvukh metodov opredeleniya Ig G, A, M (spektrofotometriya y radyalnaia ymmunodyfuziya). [Comparison of two methods for determining Ig G, A, M (spectrophotometry and radial immunodiffusion)]. *Clinical laboratory diagnostics*. 1994;1:6–7. (In Russian).
10. Kudriavitskyi AY. Otsenka kyllernoi bakterytsydnostry neitrofylov peryferycheskoi krovy zdorovykh donorov y bolnykh v priamom vyzualnom teste. [Evaluation of killer bactericidal activity of peripheral blood neutrophils from healthy donors and patients in a direct visual test]. *Laboratory matter*. 1985;1:45–7. (In Russian).
11. Claycombe K, King LE, Fraker PJ. Role for Leptin in Sustaining Lymphopoiesis and Myelopoiesis. *Proc.*

2018. Vol. 66, № 2. P. 234–244. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8989-4>
14. Falcke S. E. et al. Clinically Relevant Radiation Exposure Differentially Impacts Forms of Cell Death in Human Cells of the Innate and Adaptive Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol.19, № 11. 3574 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274975/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19113574>
15. Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*. 2018. Vol. 9. 754 p. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00754/full>. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
16. Ryan D. H. et al. Cytokine regulation of early human lymphopoiesis. *The Journal of Immunology*. 1994. Vol. 152, № 11. P. 5250–5258.
17. Maeda K. et al. Interleukin-6 aborts lymphopoiesis and elevates production of myeloid cells in systemic lupus erythematosus-prone B6.Sle1. Yaa animals. *Blood*. 2009. Vol. 113, № 19. P. 4534–4540. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-192559>
18. Takano T. et al. A «possible» involvement of TNF- α in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Veterinary Microbiology*. 2007. Vol. 119, № 2–4. P. 121–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.08.033>
19. Otano I. T cells are susceptible to TNF-mediated activation-induced cell death. *Theranostics*. 2020. Vol. 10, № 10. P. 4481–4489. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.41646>
20. Walsh P. T., Smith L. M., O'Connor R. Insulin-like growth factor-1 activates Akt and Jun N-terminal kinases (JNKs) in promoting the survival of T lymphocytes. *Immunology*. 2002. Vol. 107, № 4. P. 461–471. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01525.x>
21. Tsai S. et al. Insulin Receptor-Mediated Stimulation Boosts T Cell Immunity during Inflammation and Infection. *Cell Metab*. 2018. Vol 28, № 6. P. 922–934. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.003>
22. Lam Q. L., Lu L. Role of Leptin in Immunity. *Cellular & Molecular Immunology*. 2007. Vol. 4, № 1. P. 1–13.
23. Pérez-Pérez A., Sánchez-Jiménez F., Vilariño-García T., Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 16. 5887. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7460646/> DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21165887>
- Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(6):2017–21. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0712053105>
12. O'Shea D, Hogan AE. Dysregulation of Natural Killer Cells in Obesity. *Cancers*. 2019 Apr;11(4):573. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521109/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11040573>
13. Bähr I, Jahn J, Zipprich A, Pahlow I, Spielmann J, Kielstein H. Impaired Natural Killer Cell Subset Phenotypes in Human Obesity. *Immunol. Res*. 2018;66(2):234–44. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8989-4>
14. Falcke SE, Rühle PF, Deloch L, Fietkau R, FreyB, Gaip US. Clinically Relevant Radiation Exposure Differentially Impacts Forms of Cell Death in Human Cells of the Innate and Adaptive Immune System. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(11):3574. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274975/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19113574>
15. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. (In English). URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00754/full>. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
16. Ryan DH, Nuccie BL, Ritterman I, Liesveld JL, Abboud CN. Cytokine regulation of early human lymphopoiesis. *J. Immunol*. 1994;152(11):5250–8. (In English).
17. Maeda K, Baba Y, Nagai Y, Miyazaki K, Malykhin A, Nakamura K et al. Interleukin-6 aborts lymphopoiesis and elevates production of myeloid cells in systemic lupus erythematosus-prone B6.Sle1. Yaa animals. *Blood*. 2005;106(3):879–85. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-192559>
18. Takano T, Hohdatsu T, Hashida Y, Kaneko Y, Tanabe M, Koyama H. A «possible» involvement of TNF- α in apoptosis induction in peripheral blood lymphocytes of cats with feline infectious peritonitis. *Vet. Microbiol*. 2007;119(2):121–31. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.08.033>
19. Otano I, Alvarez M, Minute L, Ochoa MC, tziar Migueliz I, Molina C et al. Human CD8 T cells are susceptible to TNF-mediated activation-induced cell death. *Theranostics*. 2020;10(10):4481–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.41646>
20. Walsh PT, Smith LM, O'Connor R. Insulin-like growth factor-1 activates Akt and Jun N-terminal kinases (JNKs) in promoting the survival of T lymphocytes. *Immunology*. 2002;107(4):461–71. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01525.x>
21. Tsai S, Clemente-Casares X, Zhou AC, Lei H, Ahn JJ, Chan YT. Insulin Receptor-Mediated Stimulation Boosts T Cell Immunity during Inflammation and Infection. *Cell. Metab*. 2018;28(6):922–34. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.003>
22. Lam QL, Lu L. Role of Leptin in Immunity. *Cell. Mol. Immunol*. 2007;4(1):1–13. (In English).
23. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(16):5887. (In English). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7460646/>. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21165887>

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані обумовлюють необхідність подальших досліджень щодо з'ясування ролі пов'язаних з ожирінням запальних чинників у розвитку імунних порушень при протипухлинному лікуванні онкологічних хворих і обґрунтовують доцільність застосування антизапальної терапії для підвищення ефективності стандартного протипухлинного лікування у хворих з вираженим ожирінням.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

The data suggest the need for further research to determine the role of obesity-related inflammatory factors in the development of immune disorders in anticancer treatment of cancer patients and justify the use of anti-inflammatory therapy to increase the effectiveness of standard anticancer treatment in patients with severe obesity.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest or own financial interest in the article preparing.

Funding information

Financed by the State budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Громакова Інна Сергіївна – молодший 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: mailgromakova@gmail.com

моб.: +38 (099) 956-70-23.

Внесок автора: визначення показників гуморальної ланки імунітету, статистичне опрацювання отриманих 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: pavsoro@gmail.com

моб.: +38 (067) 280-28-03.

Внесок автора: загальне керівництво проведенням дослідження, розробка концепції дослідження.

Прохач Наталія Едуардівна – кандидат медичних 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: pronat04@gmail.com

моб.: +38 (050) 633-59-77.

Внесок автора: формулювання актуальності, мети та висновків статті, наукове редагування тексту.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Hromakova Inna Serhiivna – Junior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: mailgromakova@gmail.com

tel.: +38 (099) 956-70-23.

Author's contribution: determination of indicators of humoral immunity, statistical processing the obtained data.

Sorochan Pavlo Pavlovych – Candidate of Medical Sciences, of State Organization, Head of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: pavsoro@gmail.com

tel.: +38 (067) 280-28-03.

Author contributions: general management of the study, study concept development.

Prokhach Natalia Eduardivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: pronat04@gmail.com

tel.: +38 (050) 633-59-77.

Author's contribution: formulation of relevance, purpose and conclusions of the article, scientific text editing.

Полозова Марія Володимирівна – молодший 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: dr.mary.polozova@gmail.com

mob.: +38 (063) 469-16-84.

Внесок автора: інформаційний пошук та аналіз наукових публікацій за темою статті.

Громакова Ірина Андріївна – 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: radimiririna@gmail.com

mob.: +38 (099) 428-36-13.

Внесок автора: визначення показників клітинної ланки імунітету, статистичне опрацювання отриманих даних, написання тексту статті.

Polozova Mariia Volodymyrivna – Junior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: dr.mary.polozova@gmail.com

tel.: +38 (063) 469-16-84.

Author's contribution: information search and analyzing of scientific publications on the topic of the article.

Hromakova Iryna Andriivna – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Laboratory of Radiation immunology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: radimiririna@gmail.com

tel.: +38 (099) 428-36-13.

Author's contribution: determination of indicators of cellula immunity, statistical processing the obtained data, writing the article.