

І.І. Ганусевич
А.П. Бурлака
Л.Д. Гуменюк
А.В. Вовк
А.Р. Скороход

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

Ключові слова: адипонектин,
рак шлунка, ожиріння,
мікрооточення, перебіг
захворювання, супероксидні
радикали, желатиназа.

АДИПОНЕКТИН ЯК ФАКТОР МІКРООТОЧЕННЯ РАКУ ШЛУНКА: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Жирова тканина, в оточенні якої розвиваються пухлини шлунково-кишкового тракту, може бути джерелом активних форм кисню та одним з факторів формування мікрооточення пухлини і впливає як на пропухлинні, так і на протипухлинні його показники. **Мета:** виявити взаємозв'язки між вмістом адипонектину (АПН) в пухлині та деякими показниками її мікрооточення, показниками редокс-стану прилеглої до пухлини жирової тканини (ППЖТ), індексом маси тіла (ІМТ), клініко-патологічними характеристиками, кількістю дисемінованих пухлинних клітин (ДПК) у кістковому мозку (КМ) і тривалістю життя хворих на рак шлунка (РШ). **Об'єкт і методи:** дослідження виконано за участю 236 хворих на РШ (162 чоловіка, 74 жінки), які розподілилися за стадіями таким чином: 68 — I, 54 — II, 63 — III та 51 — IV стадії захворювання. Використано методи імуноцитохімії, імуногістохімії, електронно-парамагнітного резонансу, зимографії в поліакриламідному гелі, статистичні. **Результати:** виявлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок між кількістю АПН⁺ клітин у пухлині та ІМТ хворих на РШ ($\rho = -0,35$; $p < 0,05$). Мала кількість АПН⁺ клітин достовірно асоційована з наявністю віддалених метастазів і є в 2,5 раза меншою за таку в пухлинах хворих на РШ без метастазів. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між кількістю АПН⁺ клітин у пухлині та кількістю ДПК у КМ хворих на РШ. Для хворих категорії М1 характерні на 83 та 64% відповідно вищі показники швидкості супероксидних радикалів (СР) та сумарної активності желатиназ в ППЖТ і майже на 70% менша кількість АПН⁺ клітин у пухлині, ніж для хворих категорії М0. Низький вміст АПН в пухлині РШ пов'язаний з високим вмістом ГІФ-1 α ($\rho = -0,55$; $p < 0,05$) та пухлиноасоційованих адипоцитів ($\rho = -0,62$; $p < 0,05$), які є факторами, що сприяють пухлинній прогресії. Виявлено, що пацієнти з більшою ніж 18% кількістю АПН⁺ клітин у пухлині живуть достовірно довше та мають нижчий ризик несприятливого перебігу захворювання порівняно з пацієнтами, в пухлинах яких кількість АПН⁺ клітин була меншою за 18%. **Висновки:** високі рівні генерування СР та активності желатиназ у ППЖТ призводять до формування пропухлинного мікрооточення (зокрема низького вмісту АПН) і агресивного фенотипу РШ. Низький вміст АПН в пухлині асоційований з ожирінням, пропухлинними факторами мікрооточення, дисемінацією пухлинних клітин, віддаленим метастазуванням, високим ризиком смертності та скороченням тривалості життя хворих. Показник кількості АПН⁺ клітин у пухлині може бути використаний в контролі за перебігом РШ у пацієнтів з надмірною масою тіла.

ВСТУП

На сьогодні ожиріння залишається однією з головних глобальних проблем у підтриманні належного рівня здоров'я [1]. Станом на 2011 р. 500 млн дорослих і майже 43 млн дітей віком до 5 років мали ожиріння, причому ситуація з того часу демонструє невтішну динаміку та набула дійсно епідеміологічного характеру — наразі, за різними оцінками, 60–70% дорослого населення мають надмірну масу тіла або ожиріння [2]. Останнє є значущим фактором ризику

розвитку цілого комплексу хронічних захворювань, у тому числі серцево-судинних патологій, діабету, хронічних захворювань нирок, жирової дегенерації печінки, метаболічного синдрому, а також багатьох видів раку. З огляду на поширення цієї проблеми в цілому світі боротьба з ожирінням наразі внесена до головних глобальних напрямків діяльності Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [3].

Не менш критичною є проблема поширення онкологічних захворювань, тому важливо розумі-

ти, як ці патологічні стани пов'язані між собою. У попередніх дослідженнях встановлено, що понад 20% усіх видів раку пов'язані із зайвою масою тіла [4, 5]. Так, середнє підвищення показника індексу маси тіла (ІМТ) на 1 кг/м² призводить до появи додаткових 3790 випадків захворювання на рак щорічно. Надмірна маса тіла ускладнює визначення дози хімотерапевтичних агентів, а для пацієнтів онкологічного профілю з ожирінням характерний вищий рівень смертності порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла [6, 7]. Особливо це стосується хворих на різні типи раку травної системи — за умови надмірної маси тіла 5-річна виживаність при раку молочної та передміхурової залози становить близько 90%, а при раку шлунково-кишкового тракту — лише 45% [8]. Добре відома асоціація між підвищеним ІМТ та ризиком раку шлунка (РШ), який є другою найпоширенішою причиною смертності від онкологічних захворювань у всьому світі [9–11].

Встановлено, що ожиріння спричиняє стан хронічного оксидативного стресу, причому методи стабілізації окисно-відновного балансу включають зниження мітохондріальної дисфункції та окиснювального стресу [12, 13]. Жирова тканина (ЖТ), в оточенні якої розвиваються пухлини шлунково-кишкового тракту, може бути джерелом активних форм кисню та одним із факторів формування мікрооточення пухлини. Причому ЖТ впливає як на пропухлинні (пухлиноасоційовані адипоцити (ПАА), пухлиноасоційовані макрофаги (ПАМ) та ін.), так і на протипухлинні показники мікрооточення. Так, за умов високого рівня секреції адипонектину (АПН) ЖТ може виступати фактором, що гальмує розвиток пухлини. АПН є адипокином, який підвищує чутливість тканин до інсуліну та проявляє протизапальні властивості [14, 15]. Показано, що АПН, — на відміну від лептину, іншого метаболіту ЖТ, — протидіє прогресуванню пухлини. Рівень АПН у сироватці крові знижується при ожирінні та зворотно корелює з темпами прогресування деяких видів раку, включно із раком молочної, підшлункової залози та товстої кишки [16–18]. Крім того, АПН безпосередньо взаємодіє з пухлинними клітинами, які експресують рецептор АПН, знижуючи рівень їх проліферації та індукуючи апоптоз [19]. Адипонектиновий сигнальний шлях реалізується кількома шляхами, включаючи вплив на АМФ-залежну протеїнкіназу (АМРК), білок mTOR та ядерний фактор NF-κB [20, 21].

При ожирінні вміст АПН в ЖТ знижується, що пов'язано з її набутими властивостями, зокрема зі станом хронічного запалення, яке супроводжується модифікацією її клітинного складу та профілю секреції (рис. 1). Рівень секреції АПН знижується, натомість лептину та прозапальних цитокінів — зростає, що призводить до росту пухлини [22].

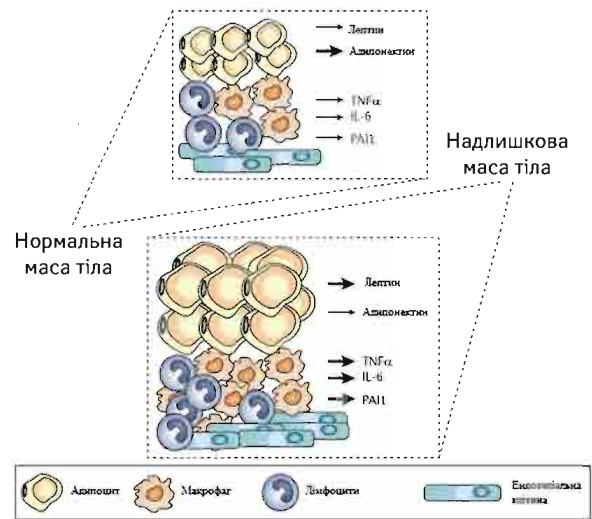


Рис. 1. Модифікація ЖТ при ожирінні

На підставі вищенаведених фактів ми взяли за мету виявлення взаємозв'язків між вмістом АПН в пухлині та деякими показниками її мікрооточення, показниками редокс-стану прилеглої до пухлини жирової тканини (ППЖТ), ІМТ, клініко-патологічними характеристиками, кількістю дисемінованих пухлинних клітин (ДПК) у кістковому мозку (КМ) і тривалістю життя хворих на РШ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано із залученням 236 хворих на РШ (162 чоловіки, 74 жінки), які розподілилися за стадіями таким чином: 68 — I, 54 — II, 63 — III та 51 — IV стадії захворювання. Серед досліджених пухлин за гістологічною структурою переважають аденокарциноми, за стадіями — II та III, за категорією N дещо більше хворих з регіонарними метастазами, за категорією M 80% всіх хворих — без віддалених метастазів. Хворі не отримували передопераційної хімотерапії, в дослідженні виживаності враховувалися дані щодо тих із них, які не отримували також і післяопераційного лікування. Усі пацієнти були поінформовані про обстеження і дали письмову згоду на участь у його проведенні.

ІМТ вимірюється в кг/м² і розраховується за формулою [9]:

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

де: m — маса тіла в кілограмах; h — зріст у метрах.

Інтерпретація показників ІМТ хворих на РШ щодо наявності ожиріння проводилася відповідно до стандартних рекомендацій ВООЗ (таблиця).

Імуногістохімічне визначення АПН⁺ клітин проведено на парафінових зрізах тканини РШ з використанням специфічних кроличих поліклональних антитіл (Termoscientific, США) у розведенні 1:500. Імуногістохімічне визначення індукованого гіпоксії фактора (ГФ-1α⁺) та Plin5⁺ клітин (ПАА) про-

ведено на парафінових зрізах тканини РШ з використанням МкАТ проти ГІФ-1 α людини (Abcam, Великобританія) та специфічних кролячих поліклональних антитіл проти Plin5 (Termoscientific, США). Імунореакції були визначені та візуалізовані за допомогою полімер-пероксидазного методу (EnVision⁺/HRP та 3,3-diaminobenzidin; DakoCytomation, Данія). В якості негативного контролю використовували PBS як заміну первинних антитіл. Позитивні клітини були обчислені на 1000 клітин на кожному зрізі при збільшенні $\times 400$, і їх кількість виражали у відсотках.

Таблиця

Інтерпретація показників ІМТ
(відповідно до рекомендацій ВООЗ)

ІМТ, кг/м ²	Інтерпретація
$\leq 16,0$	Дефіцит маси тіла
16,0–18,5	Недостатня маса тіла
18,5–25,0	Нормальна маса тіла
25,0–30,0	Зайва маса тіла (передожиріння)
30,0–35,0	Ожиріння I ступеня
35,0–40,0	Ожиріння II ступеня
$> 40,0$	Ожиріння III ступеня (морбідне)

Виявлення цитокератинпозитивних клітин (panCK⁺ клітин) серед мононуклеарів КМ на цитоспінових препаратах, фіксованих в ацетоні, здійснювали, використовуючи метод АРААР (alkaline-phosphatase-anti-alkalinephosphatase) та систему візуалізації EnVisionTMG/2 System/APRabbit/Mouse (PermanentRed) (DakoCytomation, Данія) з подальшим забарвленням розчином метилену зеленого (Methyl Green histological staining reagent, ready-to-use, DakoCytomation, Данія) [10]. В якості первинних антитіл використовували МкАТ проти panCK (clone AE1/AE3, DakoCytomation, Данія). Як негативний контроль використовували неспецифічний мишачий IgG₁ (MOPC-21, Sigma, США). Для визначення кількості panCK⁺ клітин у КМ цитоспінові препарати досліджували візуально у світловому мікроскопі при збільшенні $\times 1000$. Кількість panCK⁺ клітин підраховували, виходячи із загальної кількості мононуклеарів на всіх отриманих цитоспінових препаратах для кожного зразка, і виражали на 10⁶ мононуклеарних клітин. При наявності хоча б однієї такої клітини на 10⁶ мононуклеарів КМ хворого вважався «позитивним».

В отриманих зразках ЖТ визначали активність матриксних металопротеїназ-2 та -9 (ММП-2 та -9, або желатиназ) методом зимографії в поліакриламідному гелі (із додаванням желатину як субстрата) на основі SDS-електрофорезу білків [11]. Після відмивання гелю активні форми ММП-2 та -9 візуалізувалися у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, локалізація яких визначалася за стандартами молекулярної маси («Sigma») і відповідала молекулярній масі кожного із ферментів (72 та 92 кДа відповідно). Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом вимірювання площі зони лізису, використовуючи для порівняння стандартний набір ММП-2 і -9 («Sigma»). За умов-

ну одиницю (у. о.) прийнято активність 1 мкг ферменту в 1 г вихідного контрольного зразка. Результати оцінювали за допомогою стандартної програми TotalLab 1.01.

Рівні генерування супероксидних радикалів (СР) вимірювали методом електронно-парамагнітного резонансу (ЕПР-спектрометрії) за технологією SpinTraps (уловлювача радикалів) [12]. Із ЖТ готували зразки за допомогою спеціальної прес-форми та за умов низькотемпературної стабілізації. Спектри ЕПР реєстрували при $T = 77$ К. Одночасно зі спектрами досліджуваних зразків знімали спектр незалежного стандарту інтенсивності, в якості якого використано спеціально орієнтований монокристал рубіну з відомою кількістю парамагнітних центрів. Інтенсивність стандарту прийнято за 1 відн. од. вимірювань.

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програм Statistica 8.0 та Prism 4.0. Вірогідність відмінностей між показниками оцінювали, використовуючи *t*-критерій Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили з використанням коефіцієнта кореляції Спірмана (*rho*). Загальну виживаність хворих аналізували за методом Каплана — Мейера, вірогідність розбіжностей між кривими виживаності визначали за допомогою log-rank тесту. Статистична значущість прийнято при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

АПН⁺ клітини (рис. 2) виявлено в пухлинах 98% обстежених хворих на РШ, при цьому їхня кількість варіювала в межах від 0,0 до 45,6%, медіана становила $18,95 \pm 11,12\%$. Виявлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок між кількістю АПН⁺ клітин в пухлині та ІМТ хворих на РШ ($rho = -0,35$; $p < 0,05$), що підтверджує дані літератури (рис. 3) [22]. Показники кількості АПН⁺ клітин несуттєво відрізняються залежно від анатомічної локалізації, гістологічної структури, ступеня диференціації та регіонарного метастазування пухлини.

У хворих із IV стадією пухлини характеризуються достовірно в 2–3 рази меншою кількістю АПН⁺ клітин, ніж пухлини хворих із I, II або III стадією (рис. 4), що співвідноситься з даними інших дослідників щодо асоційованості низького рівня АПН з прогресуванням деяких видів пухлин [16–19].

Мала кількість АПН⁺ клітин достовірно асоційована з наявністю віддалених метастазів і є в 2,5 рази нижчою від такої в пухлинах хворих на РШ без метастазів (рис. 5). Отримані результати стали підставою для дослідження зв'язків між вмістом АПН в пухлині та ефективністю дисемінації пухлинних клітин.

Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між кількістю АПН⁺ клітин в пухлині та кількістю ДПК

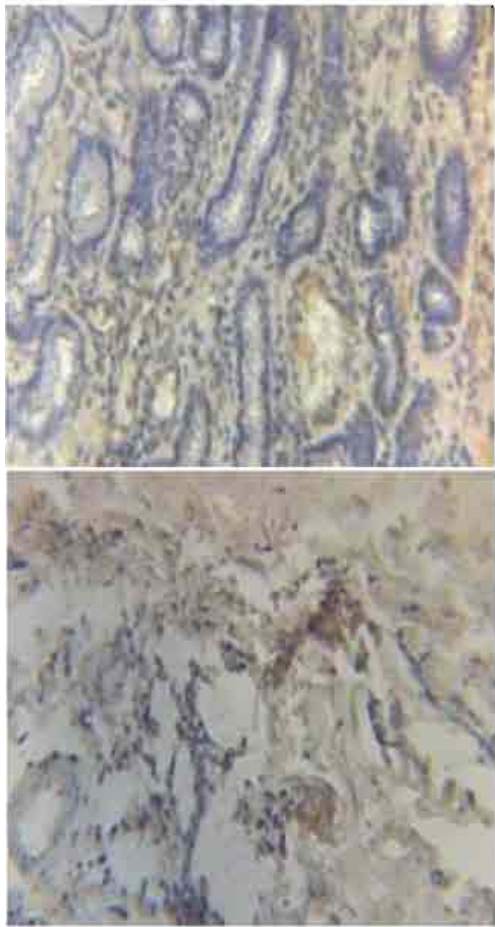


Рис. 2. Експресія АРН в РШ (додакове забарвлення гематоксиліном Майєра, $\times 400$)

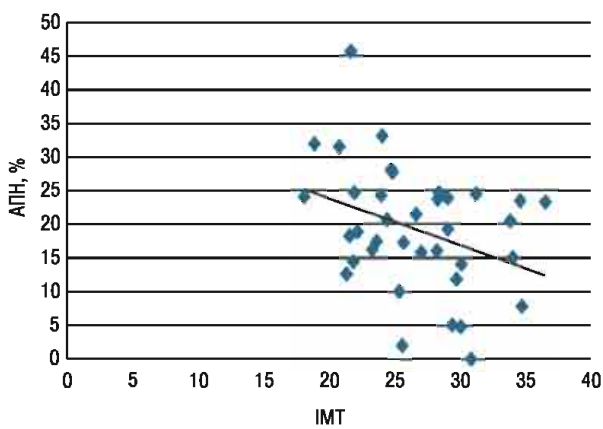


Рис. 3. Кількість АРН⁺ клітин в пухлині та ІМТ хворих на РШ

у КМ хворих на РШ. Тобто низький рівень контролю ліпідного балансу співвідноситься з великою кількістю мікрометастазів у КМ, а відтак — і з формуванням мінімальної залишкової хвороби та високим ризиком раннього метастазування при РШ (рис. 6).

Відомо, що при ожирінні дисфункціональна ППЖТ є пропухлинним чинником, тож ми дослідили деякі показники редокс-стану ППЖТ у зв'язку із метастазуванням РШ. Виявлено, що мала кількість АРН⁺ клітин у пухлині асоційова-

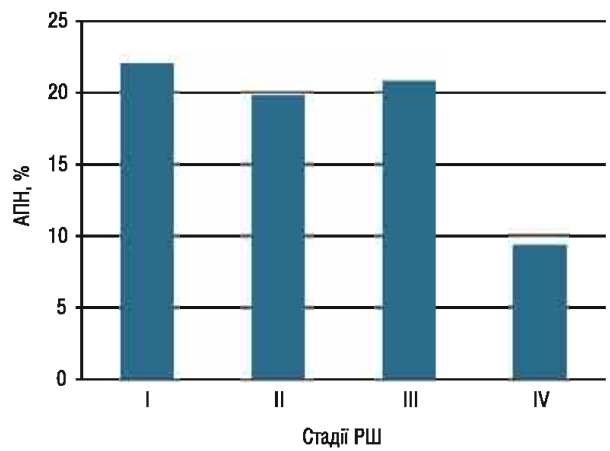


Рис. 4. Кількість АРН⁺ клітин в пухлині та стадії РШ ($p < 0,05$)

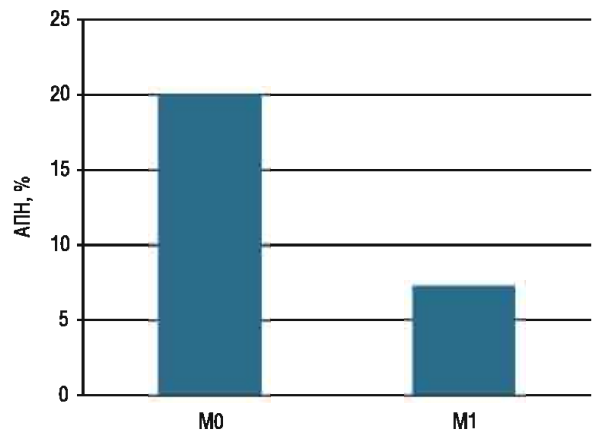


Рис. 5. Кількість АРН⁺ клітин в пухлині та віддалене метастазування РШ ($p < 0,05$)

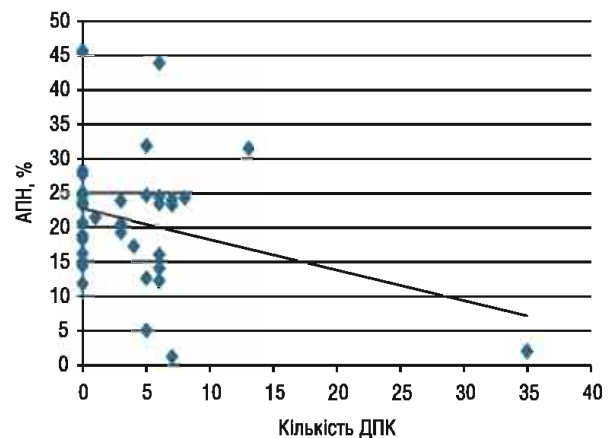


Рис. 6. Кількість АРН⁺ клітин в пухлині та кількість ДПК у КМ хворих на РШ ($\rho = -0,3$; $p < 0,05$)

на, з одного боку, з високою швидкістю генерування СР та активністю желатиназ у ППЖТ, а з іншого — з віддаленим метастазуванням РШ. Для хворих категорії М1 характерні на 83 та 64% відповідно вищі показники швидкості СР та сумарної активності желатиназ в ППЖТ і майже на 70% менша кількість АРН⁺ клітин в пухлині, ніж для хворих категорії М0 (рис. 7).

Крім того, виявлено, що низький вміст АПН в пухлині РШ пов'язаний з високим рівнем ГФ-1 α та ПАА, які є факторами пухлинної прогресії. Так, показано прямий зворотний зв'язок між кількістю АПН⁺ клітин та ПАА у тканині РШ ($\rho = -0,62$; $p < 0,05$) (рис. 8). Визначено, що кількість АПН⁺ клітин зворотно корелює з кількістю ГФ-1 α клітин ($\rho = -0,55$; $p < 0,05$) (рис. 9).

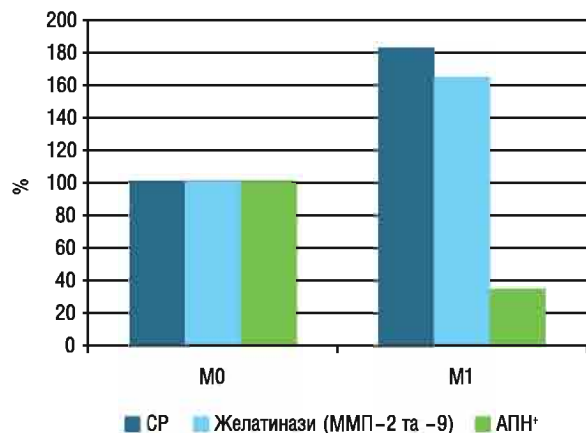


Рис. 7. Кількість АПН⁺ клітин в пухлині, швидкість генерування СР і сумарна активність желатиназ в ППЖТ хворих на РШ категорії М1 (у % до показників хворих категорії М0)

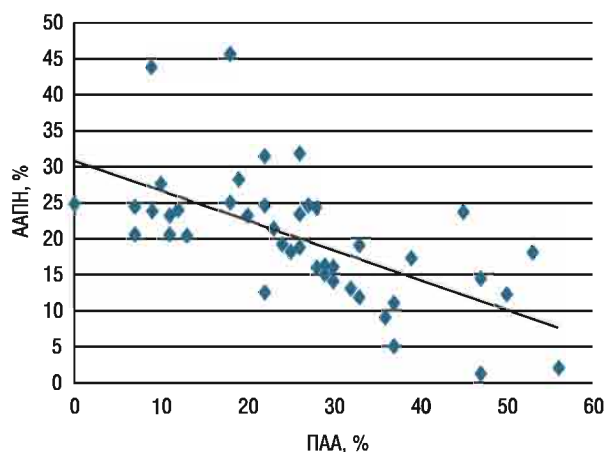


Рис. 8. АПН⁺ клітини та ПАА в тканині РШ

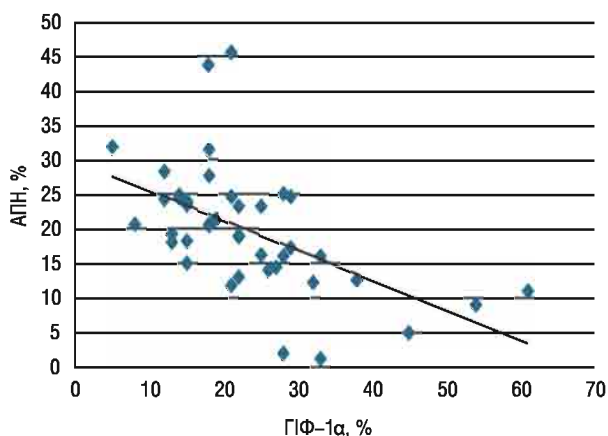


Рис. 9. АПН⁺ та ГФ-1 α клітини в тканині РШ

Таким чином, низький вміст АПН асоційований з високими показниками ГФ-1 α та кількостю

ПАА в пухлині, з високими рівнями генерування СР та активності ММП-2 та -9 в ППЖТ та метастазуванням РШ. З огляду на це, ми дослідили зв'язок показника кількості АПН⁺ клітин в пухлині з виживаністю хворих на РШ.

Проаналізовано та порівняно виживаність хворих двох груп залежно від кількості АПН⁺ клітин в пухлині: 1-ша група — $> 18\%$; 2-га група — $< 18\%$. Виявлено, що пацієнти з більшою ніж 18% кількістю АПН⁺ клітин у пухлині живуть достовірно довше та мають у 2,9 рази нижчий ризик несприятливого перебігу захворювання ($HR = 2,9$; $p < 0,01$) порівняно з пацієнтами, в пухлинах яких кількість АПН⁺ клітин була меншою за 18% (рис. 10).

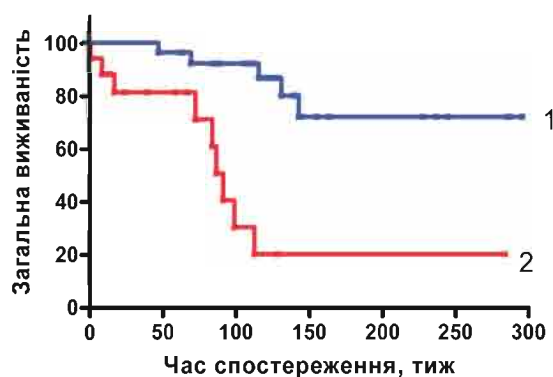


Рис. 10. Загальна виживаність хворих на РШ (категорія М0) та кількість АПН⁺ клітин в пухлині (АПН⁺ $> 18\%$ (1) та АПН⁺ $< 18\%$ (2); $p < 0,01$)

Вірогідно, що високі рівні генерування СР та активності желатиназ у ППЖТ призводять до формування пропухлинного мікрооточення (зокрема низького вмісту АПН) і агресивного фенотипу РШ. Низький вміст АПН в пухлині асоційований з ожирінням, пропухлинними факторами мікрооточення, дисемінацією пухлинних клітин, віддаленим метастазуванням, високим ризиком смертності та скороченням тривалості життя хворих. Таким чином, показник кількості АПН⁺ клітин у пухлині може бути використаний в контролі за перебігом РШ у пацієнтів з надмірною масою тіла.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок між кількістю АПН⁺ клітин у пухлині та ІМТ хворих на РШ ($\rho = -0,35$; $p < 0,05$).

2. Мала кількість АПН⁺ клітин достовірно асоційована з наявністю віддалених метастазів і є в 2,5 рази нижчою від такої в пухлинах хворих на РШ без метастазів ($p < 0,05$).

3. Визначено зворотний кореляційний зв'язок між кількістю АПН⁺ клітин у пухлині та кількістю ДПК у КМ хворих на РШ ($\rho = -0,3$; $p < 0,05$).

4. Мала кількість АПН⁺ клітин у пухлині асоційована з високою швидкістю генерування СР та активністю желатиназ в ППЖТ ($p < 0,05$).

5. Показано, що низький вміст АПН в пухлині РШ пов'язаний з високим рівнем ГІФ-1 α та ПАА ($p < 0,05$), які є факторами пухлинної прогресії.

6. Пацієнти з більшою ніж 18% кількістю АПН⁺ клітин у пухлині живуть достовірно довше та мають у 2,9 раза нижчий ризик несприятливого перебігу захворювання (HR = 2,9; $p < 0,01$) порівняно з пацієнтами, в пухлинах яких кількість АПН⁺ клітин була меншою за 18%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kushner RF, Kahan S. Introduction: the state of obesity in 2017. *Med Clin N Am* 2018; **102** (1): 1–11.
2. Zheng J, Zhao M, Li J, et al. Obesity-associated digestive cancers: a review of mechanisms and interventions. *Tumor Biol* 2017; **39**: 1–11.
3. Kontis V, Mathers CD, Rehm J, et al. Contribution of six risk factors to achieving the 25 x 25 non-communicable disease mortality reduction target: a modeling study. *Lancet* 2014; **384**: 427.
4. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; **371**: 569–78.
5. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; **15**: 556–65.
6. Lyman GH, Sparreboom A. Chemotherapy dosing in overweight and obese patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; **10**: 451–9.
7. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1553–61.
8. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975–2004. *Br J Ophthalmol* 2009; **93**: 24–7.
9. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 2867–73.
10. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 2137–50.
11. Ericksen RE, Rose S, Westphalen CB, et al. Obesity accelerates *Helicobacter felis*-induced gastric carcinogenesis by enhancing immature myeloid cell trafficking and TH17 response. *Gut* 2014; **63**: 385–94.
12. Savini I, Catani MV, Evangelista D, et al. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci* 2013; **14**: 10497–538.
13. Verweij CL, Gringhuis SI. Oxidants and tyrosine phosphorylation: role of acute and chronic oxidative stress in Tand B-lymphocyte signaling. *Antioxid Redox Signal* 2002; **4**: 543–51.
14. Berg A, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; **7**: 947–53.
15. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; **116**: 1784–92.
16. Grote VA, Kaaks R, Nieters A, et al. Inflammation marker and risk of pancreatic cancer: a nested case-control study within the EPIC cohort. *Br J Cancer* 2012; **106**: 1866–74.
17. Shahar S, Salleh R, Ghazali A, et al. Roles of adiposity, lifetime physical activity and serum adiponectin in occurrence of breast cancer among Malaysian women in Klang Valley. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; **11**: 61–6.
18. An W, Bai Y, Deng SX, et al. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; **21**: 126–33.

19. Brakenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 2476–81.

20. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012; **33**: 547–94.

21. Kim AY, Lee YS, Kim KH, et al. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation. *Mol Endocrinol* 2010; **24**: 1441–52.

22. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer* 2011; **11**: 886–95.

ADIPONECTIN AS A FACTOR OF CANCER MICROENVIRONMENT: A RELATIONSHIP WITH THE DISEASES IN PATIENTS WITH INCREASED WEIGHT

I.I. Ganusevich, A.P. Burlaka, L.D. Gumenyuk,
A.V. Vovk, A.R. Skorokhod

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

Summary. The adipose tissue, that surround the tumors of the gastrointestinal tract, may be a source of active forms of oxygen and one of the factors of the formation of the microenvironment of the tumor and affects both its protumor and its antitumor activity. **Objective:** to find out the relationship between the content of adiponectin (APN) in the tumor and some indicators of its microenvironment, indicators of the redox state of adjacent to the tumor adipose tissue (ATAT), body mass index (BMI) clinical-pathological characteristics number of disseminated tumor cells in the bone marrow (BM) and in the life expectancy of patients with gastric cancer (GC). **Object and methods:** the study was carried out on 236 patients with GC (162 men, 74 women), which were divided into stages as follows: 68 — I, 54 — II, 63 — III and 51 — IV stages of the disease. Methods of immunocytochemical, immunohistochemical, electron-paramagnetic resonance (EPR), zymography in polyacrylamide gel, statistical methods were used. **Results:** a reliable reverse correlation between the number of APN⁺ cells in the tumor and the BMI of patients with GC was found ($\rho = -0.35$; $p < 0.05$). The low amount of APN⁺ cells is significantly associated with the presence of distant metastases and is 2.5 times lower than that in tumors of patients with GC without metastases. The inverse correlation between the number of APN⁺ cells in the tumor and the number of DTC in the BM of patients was found. For patients with M1 category, 83 and 64%, respectively, have higher rates of super oxide radicals (SOR) and total activity of gelatinases in ATAT, and by 70% less the number of APN⁺ cells in the tumor than in patients of the M0 category. The low content of APN in the tumor of the GC associated with high content of GIF-1 α ($\rho = -0.55$; $p < 0.05$) and tumor-associated adipocytes (TAA) ($\rho = -0.62$; $p < 0.05$), which are factors, which contribute to tumor be significantly longer and have a lower risk of adverse outcomes com-

pared with patients whose tumors had an APN⁺ cells count of less than 18%. **Conclusions:** high levels of SR generation and gelatinase activity in ATAT contribute to the formation of protumor microenvironment (in particular, low content of APN) and aggressive phenotype GC. Low levels of APN in the tumor are associated with obesity, tumors, microenvironment, tumor cell dissemination, distant metastasis, high mortality and shorter life expectancy. Indicator of the number of APN⁺ cells in the tumor can be used in control of the progression of GC in patients with overweight progression.

Key Words: adiponectin, gastric cancer, obesity, microenvironment, course of disease, superoxide radicals, gelatinase.

Адреса для листування:

Ганусевич І.І.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

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

E-mail: iganus2000@yahoo.com

Одержано: 19.06.2018