

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

**Кафедра фізіології людини і тварин**

На правах рукопису

**НЕВІРКО КАТЕРИНА ЛЕОНІДІВНА**

**СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ КРОВІ В ОСІБ ІЗ  
ОНКОЗАХВОРЮВАННЯМ**

Спеціальність: 091 «Біологія»

Освітньо-професійна програма Лабораторна діагностика

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

**КОРЖИК ОЛЬГА ВАСИЛІВНА,**

кандидат біологічних наук, доцент

кафедри фізіології людини і тварин

**РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ**

Протокол № 5

засідання кафедри фізіології людини і тварин

від 07 грудня 2023 р.

Завідувач кафедри

(\_\_\_\_\_) Качинська Тетяна Валеріївна

**ЛУЦЬК – 2023**

## Анотація

**Невірко К. Л. Статеві особливості змін показників крові в осіб із онкозахворюванням. 55 с.**

Метою дослідження було встановити динаміку й рівні захворюваності на онкологічну патологію в Україні та особливості гематологічних показників в чоловіків та жінок із злоякісними новоутвореннями травної системи. Для досягнення мети були поставлені наступні завдання: провести аналіз статевих показників захворюваності на злоякісні новоутворення на території України з урахуванням регіональності за період 2014 – 2021 рр.; провести аналіз статевих особливостей загально клінічних показників крові в осіб із онкозахворюванням травної системи (рак шлунка або підшлункової залози).

Встановлено високий рівень реєстрації підтверджених випадків наявності онкологічних захворювань в Україні із 2014 до 2019 року, із найбільшим піком у 2019 році. У 2020 році було виявлено спад реєстрації закладами охорони здоров'я кількості нових випадків. Більша кількість жінок, порівняно з чоловіками, має підтвержене онкологічне захворювання. У 2021 році, порівняно із 2015 роком, на всій території України зафіксовано збільшення випадків реєстрації злоякісних новоутворень. Особливо високі темпи приросту виявлено у Івано-Франківській, Черкаській, Кіровоградській, Львівській, Миколаївській, Хмельницькій, Полтавській областях та у м. Київ. Для чоловіків найбільший темп приросту випадків онкопатології встановлено у Івано-Франківській, Черкаській, Львівській областях, а для жінок – у Івано-Франківській, Черкаській та Кіровоградській областях. Динаміка кількості випадків онкологічних захворювань серед дитячого населення, загалом, має спадну тенденцію (2014 – 2021 рр.). У 2021 році встановлено зростання частки осіб молодого віку (25-29 років, чоловіки), середнього (50-59 років) та старечого віку (80-84 років, жінки), які мають онкопатологію.

Встановлено статистично достовірно більшу абсолютну кількість лейкоцитів, гранулоцитів та відносну кількість гранулоцитів у чоловіків зі

злякисними новоутвореннями шлунка і підшлункової залози, порівняно із жінками. Тоді як жінки характеризувалися більшою відносною кількістю лімфоцитів. Параметри еритроцитарної та тромбоцитарної ланок гемограми характеризувалися вищими значеннями у чоловіків, порівняно із жінками та, в основному, не виходили за межі референтних значень. Проте статистично достовірних відмінностей не виявлено.

**Ключові слова:** чоловіки, жінки, рак шлунка, рак підшлункової залози, загальноклінічні показники крові.

### Summary

**Nevirko K. L. Gender features of changes in blood parameters in people with cancer. 55 p.**

The purpose of the study was to establish the dynamics and incidence rates of oncological pathology in Ukraine and the peculiarities of hematological indicators in men and women with malignant neoplasms of the digestive system. To achieve the goal, the following tasks were set: to analyze the sex-age indicators of the incidence of malignant neoplasms in the territory of Ukraine, taking into account regionality for the period 2014-2021; to analyze the gender characteristics of general clinical indicators of blood in persons with cancer of the digestive system (cancer of the stomach or pancreas).

A high level of registration of confirmed cases of cancer in Ukraine from 2014 to 2019 was established, with the highest peak in 2019. In 2020, a decline in the number of new cases registered by healthcare facilities was revealed. A greater number of women, compared to men, have a confirmed oncological disease. In 2021, compared to 2015, an increase in cases of registration of malignant neoplasms was recorded throughout Ukraine. Particularly high growth rates were found in Ivano-Frankivsk, Cherkasy, Kirovohrad, Lviv, Mykolaiv, Khmelnytskyi, Poltava regions and in the city of Kyiv. For men, the highest growth rate of oncology cases was found in the Ivano-Frankivsk, Cherkasy, and Lviv regions, and for women - in the Ivano-Frankivsk, Cherkasy, and Kirovohrad regions. The

dynamics of the number of cases of oncological diseases among the children's population, in general, has a downward trend (2014 - 2021). In 2021, an increase in the share of young (25-29 years old, men), middle-aged (50-59 years old), and elderly (80-84 years old, women) people with oncology has been established.

A statistically significantly higher absolute number of leukocytes, granulocytes, and the relative number of granulocytes were found in men with malignant neoplasms of the stomach and pancreas compared to women. While women were characterized by a higher relative number of lymphocytes. The parameters of the erythrocyte and platelet components of the hemogram were characterized by higher values in men compared to women and, mainly, did not go beyond the reference values. However, no statistically significant differences were found.

**Key words:** men, women, stomach cancer, pancreatic cancer, blood parameters.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	6
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ ІЗ ПРОБЛЕМАТИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	10
1.1. Хронічний стрес як чинник розвитку раку.....	10
1.2. Роль різних популяцій клітин у процесах, пов'язаних із прогресуванням раку.....	12
1.3. Гематологічні показники як скринінгові маркери у хворих на рак шлунка.....	20
РОЗДІЛ 2. КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	26
2.1. Характеристика обстежуваних.....	26
2.2. Дослідження загальноклінічних показників крові.....	26
2.3. Статистично-математичний аналіз отриманих результатів.....	28
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	29
3.1. Статеві-вікові особливості захворюваності на злоякісні новоутворення на території України з урахуванням регіональності за період 2014 – 2021 рр.....	29
3.2. Статеві особливості загальноклінічних показників крові в осіб із онкозахворюванням травної системи (рак шлунка, підшлункової залози)....	35
ВИСНОВКИ.....	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	44

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

WBC – кількість лейкоцитів

LYM – абсолютна кількість лімфоцитів

MON – абсолютна кількість моноцитів

GRA – абсолютна кількість гранулоцитів

LYM% - відносна кількість лімфоцитів

MON% - відносна кількість моноцитів

GRA% - відносна кількість гранулоцитів

RBC – кількість еритроцитів

Hb – гемоглобін

HCT – гематокрит

MCV – середній об'єм еритроцита (MCV; фл),

MCHC – середній вміст гемоглобіну в еритроциті

RDWC – коефіцієнт варіації еритроцита за об'ємом

RDWS – коефіцієнт варіації еритроцитів за стандартним відхиленням

PLT – кількість тромбоцитів

MVP – об'єм тромбоцитів

PCT – тромбокрит

PDW – коефіцієнт варіації тромбоцитів за об'ємом

P-LCC – фракції великих тромбоцитів

P-LCR – відсотковий вміст великих тромбоцитів

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Рак є однією з найбільш смертоносних хвороб і значною перешкодою для зростання тривалості життя в усьому світі. За даними GLOBOCAN 2020, у 2020 році у світі було зареєстровано 19,3 мільйона нових випадків захворювання та майже 10 мільйонів летальних випадків. Рак має понад 200 різних варіантів, які вражають понад 60 органів людського тіла [37]. У деяких випадках у людей можуть бути пухлини *in situ*, які можуть залишатися в стані спокою назавжди, проте 90% усіх смертельних випадків, пов'язаних із раком, викликані метастазами [53]. Терапевтичні заходи, як правило, ефективні лише на ранній стадії розвитку раку. Таким чином, критично важливо виявити передракові або передметастатичні пухлини, коли вони обмежені певним органом, щоб забезпечити ефективне лікування та підвищити ймовірність виживання. Лабораторна діагностика за обсягом наданої інформації є невід'ємною складовою діагностичного процесу. Завдяки змінам лабораторних параметрів крові оцінюють стан пацієнта, форму та тяжкість перебігу хвороби, аналізують динаміку змін під час лікування.

**Мета і завдання дослідження.** Метою нашого дослідження було встановити динаміку й рівні захворюваності на онкологічну патологію в Україні та особливості гематологічних показників в чоловіків та жінок із злоякісними новоутвореннями травної системи.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1) провести аналіз статево-вікових показників захворюваності на злоякісні новоутворення на території України з урахуванням регіональності за період 2014 – 2021 рр.;

2) провести аналіз статевих особливостей загальноклінічних показників крові в осіб із онкозахворюванням травної системи (рак шлунка або підшлункової залози).

**Об'єкт дослідження** – статеві особливості змін показників крові в осіб із онкозахворюванням.

**Предмет дослідження** - статеві-вікові показники захворюваності на злоякісні новоутворення на території України з урахуванням регіональності, загальноклінічні показники крові у чоловіків та жінок із онкозахворюванням травної системи (рак шлунка або підшлункової залози).

**Наукова новизна.** У роботі проаналізовано динаміку реєстрування випадків захворюваності на злоякісні новоутворення в українців упродовж останніх дев'яти років (на основі даних канцер-реєстру України). Здійснено самостійний аналіз темпів, статеві-вікових та регіональних особливостей показників захворюваності на злоякісні новоутворення із 2014 року до 2021 року включно. Встановлено статистично достовірно більшу абсолютну кількість лейкоцитів, гранулоцитів та відносну кількість гранулоцитів у чоловіків зі злоякісними новоутвореннями шлунка і підшлункової залози, порівняно із жінками. Тоді як жінки характеризувалися більшою відносною кількістю лімфоцитів. Параметри еритроцитарної та тромбоцитарної ланок гемограми характеризувалися вищими значеннями у чоловіків, порівняно із жінками та, в основному, не виходили за межі референтних значень. Лише для групи обстежуваних жінок із онкопатологією травної системи зафіксовано зменшення від нормальних значень коефіцієнта варіації еритроцитів за стандартним відхиленням (RDWS), коефіцієнта варіації тромбоцитів за об'ємом (PDW), фракції великих тромбоцитів (P-LCC) та відсоткового вміст у великих тромбоцитів (P-LCR).

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані у ході дослідницької роботи результати можуть допомогти медичним працівникам під час діагностики та лікування осіб із злоякісними новоутвореннями травної системи (рак шлунка або підшлункової залози) з урахуванням статевої приналежності пацієнтів.

**Апробації результатів та публікації.** Результати проведеного дослідження апробовано на VII Міжнародній науково-практичній



конференції «Актуальні проблеми розвитку природничих та гуманітарних наук» (Луцьк, 10 листопада 2023 р.).

Невірко К., Коржик О. Статеві особливості змін показників крові в осіб із онкозахворюванням. *VII Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми розвитку природничих та гуманітарних наук»* : зб. Матеріалів (Луцьк, 10 листопада 2023 р.). Луцьк, 2023. С. 250.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ ІЗ ПРОБЛЕМАТИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 1.1. Хронічний стрес як чинник розвитку раку

Стрес є неминучою частиною життя. Хронічний стрес через такі причини, як нещастя, депресія, тривога або самотність/соціальна ізоляція, може загрожувати здоров'ю людини. Останні дослідження показали, що хронічний стрес може спровокувати пухлиноутворення та сприяти розвитку раку. Насамперед, хронічний стрес активує класичну нейроендокринну систему [гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова (ГГН)] і симпатичну нервову систему (СНС) і призводить до зниження та дисфункції префронтальної кори та гіпокампу під час стресу. Гормони стресу, що утворюються під час активації як ГГН, так і СНС, можуть сприяти пухлиногенезу та розвитку раку за допомогою різноманітних механізмів. Хронічний стрес також може спричинити відповідні зміни в імунній функції організму та запальній відповіді, що є суттєвим, оскільки тривала запальна реакція та зниження можливостей імунного нагляду організму причетні до пухлиногенезу. Контроль стресу важливий як для здорових людей, так і для хворих на рак [29].

Взаємозв'язок між хронічним стресом і раком викликає дедалі більший інтерес і занепокоєння в медичній спільноті. Багато вчених проводили дослідження взаємозв'язку між стресом і такими видами раку, як простати [8; 17; 27], грудей [68; 87], шлунка [115; 116], легень [20; 49] і раку шкіри [81; 90] таі знайшли докази того, що хронічний стрес може індукувати пухлиноутворення та сприяти розвитку раку.

Під час хронічного стресу нервові імпульси мозку можуть постійно активувати гіпоталамус для вироблення кортикотропін-релізинг-фактора (CRF). CRF транспортується через кров до гіпофіза, тим самим стимулюючи клітини до вивільнення адренкортикотропного гормону (АКТГ), який через

кров надходить до кори надниркових залоз і сприяє синтезу кортикостероїдів. Хронічний стрес також активує (СНС), тим самим стимулюючи вивільнення важливих нейромедіаторів, таких як норадреналін (NA) і адреналін (Ad). NA і Ad також є гормонами, що виділяються мозковою речовиною надниркових залоз і відомі як катехоламіни, оскільки вони містять катехолові та амінні групи. Кортикостероїди та катехоламіни, що виробляються ГГН та СНС, можуть спричинити зниження функцій префронтальної кори [9] та гіпокампу [51], а також можуть посилити активацію СНС та ГГН шляхом регулювання експресії глюкокортикоїдних рецепторів [67; 88; 119].

Гормони стресу сприяють виникненню та розвитку раку за допомогою різних механізмів, таких як індукція пошкодження ДНК, посилення деградації p53 та регулювання мікрооточення пухлини. Хронічний стрес також може активувати запальну реакцію та взаємодію між запальними клітинами та раковими клітинами для формування запального мікрооточення пухлини, тим самим сприяючи всім стадіям пухлиногенезу [39]. Це також може посилити нейрозапалення, яке ще більше погіршує когнітивну обробку стресу мозком. Це замкнуте коло. Хронічний стрес також може вибірково пригнічувати хелперні Т-клітини 1 типу (Th1), пригнічувати опосередкований цитотоксичними Т-клітинами (CTL) клітинний імунітет і вироблення інтерферону, а також послаблювати імунний контроль та інші процеси, тим самим збільшуючи ризик інвазії раку та метастазування. зниження ефективності протипухлинної терапії [110]. Таким чином, хронічний стрес може сприяти пухлиногенезу та онкогенезу через вироблення гормонів стресу, активацію запалення та пригнічення імунітету.

## **1.2. Роль різних популяцій клітин у процесах, пов'язаних із прогресуванням раку**

Десять років тому запалення, що сприяє пухлинам, і уникнення імунної деструкції були додані до списку характерних ознак раку – групи молекулярних властивостей, які характеризують злоякісні пухлини. Він підкреслює важливість пов'язаного з пухлиною запалення та імуносупресії для розуміння біології раку, розробки нових методів лікування та оптимізації існуючих [42].

У нормальних умовах імунна система повинна виявляти та знищувати злоякісні клітини, як тільки вони з'являються, у процесі імунного нагляду. Однак цей захисний механізм іноді дає збій, і клітини, які ухиляються від імунітету, відбираються, що називається імунодедитуванням, і призводить до раку, який можна виявити. Ракові клітини не тільки не виявляються, але й надають імуносупресивну дію, яка реконструює мікрооточення пухлини (ТМЕ), яке починає сприяти росту раку замість того, щоб його гальмувати. Хоча запалення все ще присутнє на місці пухлини, воно більше не служить своїй меті [79]. Клітини вродженого імунітету [макрофаги, нейтрофіли, дендритні клітини (DC), вроджені лімфоїдні клітини (ILC), супресорні клітини мієлоїдного походження та природні кілери (NK)], а також клітини адаптивного імунітету (Т-клітини та В-клітини), присутні на сайті пухлини модулюють прогресування пухлини, інвазію та метастазування за допомогою секретованих цитокінів та інших механізмів [45]. Крім того, численні онкологічні терапії посилюють ці несприятливі зміни в ТМЕ, що може бути причиною зниження ефективності терапії з часом. Подвійна, про- та протипухлинна природа імунної відповіді на рак робить її цінною мішенню для терапії, і розуміння цього також може допомогти підвищити ефективність більш традиційних методів лікування раку [69].

## **Роль генетичних аберацій у ракових клітинах**

Для розвитку пухлини потрібні генетичні аномалії. Окрім їхньої ролі в порушенні регуляції клітинних процесів, таких як клітинний цикл, апоптоз, міграція та виживання, вони також корелюють з імунним «ландшафтом» пухлини, який активно вивчався в останні роки [107]. Внутрішні генетичні події пухлинних клітин призводять до активації певних факторів транскрипції, наприклад, ядерного фактора-кВ (NF-кВ), перетворювача сигналу та активатора транскрипції 3 (STAT3) й індукованого гіпоксією фактора 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ). У результаті з трансформованих клітин виділяються різні цитокіни, хемокіни, фактори росту, простагландини, активний кисень і азот. Ці медіатори сприяють рекрутуванню лейкоцитів, які також виробляють безліч медіаторів запалення, викликаючи додаткові сигнали запалення в інших пухлинних, стромальних та імунних клітинах. Посилений запальний каскад, пов'язаний із раком, сприяє проліферації пухлини, ангіогенезу, інвазії, метастазам та імунному уникненню злоякісних клітин [111].

Наприклад, втрата NF1 у клітинах гліоми призводить до збільшення присутності макрофагів [106]. Інше дослідження показало, що в ER-негативних базальноподібних пухлинах молочної залози втрата гетерозиготності або мутація TP53 пов'язана з меншим зменшенням лімфоцитів порівняно з тими, що мають p53 дикого типу [86]. Мутації в ракових клітинах іноді призводять до експресії неоантигенів з подальшою присутністю неоантигенспецифічних Т-клітин, як це спостерігається у пацієнтів з меланомою. Генетичні аберації також можуть впливати на реакцію NK-клітин, як у клітинних лініях пухлинної нейробластоми, де надекспресія MYCN корелює з нижчою експресією лігандів для групи природних кілерів 2, частини D (NKG2D), і додаткової молекули DNAX-1 (DNAM-1) NK -рецептора, що активують клітини [14]. Крім того, у пухлинах щитовидної залози спостерігався вплив на склад мікрооточення пухлини з мутованим BRAF або RAS [18], а також з використанням даних з Атласу

геному раку в різних пухлинах з мутаціями PIK3CA, MET, VHL або STK11 [107].

Численні інші дослідження повідомляють, що зміни в рецепторних тирозинкіназах (RTK), такі як активація перегрупування під час трансфекції (RET) і посилення сигналізації рецептора епідермального фактора росту (EGFR), а також онкогенний білок вірусу саркоми щурів (Ras) сприяють прозапальній експресії цитокінів [111]. Подібні результати спостерігалися в пухлинах з мутованим p53, APC і трансформуючим фактором росту бета (TGF $\beta$ ), що підтверджує їхню роль у формуванні імунного середовища пухлини [4]. Це лише кілька прикладів впливу генетичних аберацій на імунну структуру пухлин.

### **Супресорні клітини мієлоїдного походження**

Супресорні клітини мієлоїдного походження (MDSC) — це високогетерогенні незрілі клітини кісткового мозку, які значною мірою сприяють імуносупресії в TME, порушуючи як вроджену, так і адаптовану імунну відповідь [31; 45; 102]. MDSC можна розділити на групи: моноцитарні MDSC (M-MDSC), поліморфноядерні MDSC (PMN-MDSC) і ранні стадії MDSC (eMDSC). M-MDSCs і PMN-MDSCs, присутні в місці пухлини, виявляють більше протизапальних властивостей, ніж MDSC поза TME. MDSCs полегшують метастазування шляхом посилення ангіогенезу та ініціювання розвитку преметастатичної ніші [45]. Вони збільшують поляризацію макрофагів до фенотипу M2, залучають регуляторні Т-лімфоцити (Tregs), знижують цитотоксичність НК-клітин і пригнічують функцію Т-клітин, сприяючи прогресуванню пухлини. Наприклад, MDSC сприяють росту та метастазам раку молочної залози через індукцію виснаження Т-клітин [120]. Різноманітні шляхи, що перекриваються, ведуть до зниження MDSC у місці пухлини [80]. Як приклад, хемокіновий ліганд 5 С-Х-С (CXCL5) є хемокіном, що секретується пухлиною, який притягує MDSC, що експресують хемокіновий рецептор 2 С-Х-С (CXCR2), і, як

наслідок, його придушення порушує розвиток пухлини [105]. У гепатоцелюлярній карциномі ці міелоїдні клітини можуть накопичуватися в гіпоксичному TME через C–C мотив хемокінового ліганду 26 (CCL26) [21] або через ектонуклеозидтрифосфатдифосфогідролазу 2 (ENTPD2) [22]. При нирково-клітинному раку наявність PMN-MDSCs корелює з секрецією інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-8, CXCL-5 та макрофагів запальний білок-1 $\alpha$  (Mip-1 $\alpha$ ) [75]. Слід зазначити, що MDSC знижують ефективність численних терапевтичних стратегій, таких як терапія інгібування імунних контрольних точок, і, отже, низка поточних досліджень зосереджена на їх виключенні з TME [80].

### **Пухлиноасоційовані макрофаги**

Макрофаги — це імунні клітини, присутні в різних тканинах, де вони шукають ознаки патогенів або пошкодження. Якщо їх виявити, вони стимулюють реакцію лімфоцитів та інших імунних клітин [74]. Їх можна розділити на дві популяції: M1, які індукуються хелперними цитокінами типу 1T (Th1) або розпізнаванням бактеріального ліпополісахариду та виявляють прозапальну активність; або M2, які також називають альтернативно активованими макрофагами, індукуються хелперними цитокінами типу 2T (Th2), що представляють протизапальну, проангіогенні та профіброзні властивості [92]. Вони є одними з найпоширеніших типів клітин у TME і, за оцінками, складають до 50% маси ракової тканини [114]. Макрофаги, присутні в пухлині, за відповідних умов перетворюються на пухлиноасоційовані макрофаги (TAM). Цитокіни IL-4 та IL-13 визнані сильними індукторами альтернативної (M2) активації макрофагів. Крім того, надмірна експресія IL-34 остеосаркомою через рекрутування M2-подібних макрофагів пов'язана зі збільшенням росту пухлини, васкуляризацією та метастазами [96]. TAM демонструють активність і характеристики, подібні до макрофагів M2; тим не менш, вони також мають спільну поляризацію M1 [19]. Сигнали в пухлинному середовищі [IL-4, IL-6, IL-10, простагландин E2

(PGE<sub>2</sub>), колонієстимулюючий фактор 1 (CSF-1) і TGF- $\beta$ ] поляризують макрофаги на альтернативні, прозапальні, проангіогенні, та імуносупресивні, протуморальні M2-подібні клітини [16]. Вищий рівень лактату в TME також сприяє диференціації макрофагів у напрямку до фенотипу M2 за допомогою позаклітинної регульованої сигналом кінази/перетворювача сигналу та активації транскрипції 3 (ERK/STAT3). Інгібування ERK/STAT3 може призвести до зниження проліферації та міграції клітин раку молочної залози, викликані активованими лактатом макрофагами [72]. У гепатоцелюлярній карциномі (HCC) TAMs сприяють розширенню ракових клітин шляхом секреції IL-6, що активує STAT3. Крім того, TAM індукують епітеліальний мезенхімальний перехід і сприяють клітинній міграції через сигнальний шлях кінази 2/перетворювача сигналу та активатора транскрипції 3 (JAK2/STAT3). Ці висновки свідчать про те, що STAT3 можна вважати цільовою молекулою [19]. TAM накладають проангіогенну, проінвазивну та імуносупресивну дію на пухлину і, отже, можуть розглядатися як багатообіцяюча опора в імунотерапії пухлин [117]. TAM виникають з двох різних популяцій клітин. Імовірно, тканинні резидентні макрофаги спочатку підлягають коригуванню пухлинними клітинами для втілення пропухлинного M2-подібного фенотипу. На додаток до цього, моноцити периферичної крові залучаються до TME і поляризуються в M2-подібні TAM [118]. Це відбувається у відповідь на хемокіни та фактори росту, що виробляються стромальними та пухлинними клітинами в TME. До них належать CCL2, CSF1, фактор росту судинного ендотелію А (VEGF-A), CCL18, CCL20 і CXCL12 [112]. Крім того, надмірна експресія молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1) пов'язана з більшим зростанням макрофагів [114]. Більш конкретно, TAM походять від циркулюючих моноцитів Ly6C<sup>+</sup> CCR2<sup>+</sup> або від резидентних макрофагів у тканинах, які у свою чергу походять від CX3CR1<sup>+</sup> Kit<sup>+</sup> еритромієлоїдних попередників з жовткового мішка або печінки мишачого плоду (модель миші) незалежно від кісткового мозку [108]. Спочатку CCL2 було виявлено як хемоаттрактант пухлинного походження, який рекрутує



моноцити/макрофаги до пухлинної тканини [96]. Націлювання на вісь CCR2–CCL2, яка є основною віссю хемокінів, відповідальною за рекрутинг моноцитів, є однією зі стратегій, пов'язаних із TAM, які зараз проходять клінічні випробування [108]. На тваринних моделях було показано, що антитіло проти CCL2 (Carlumab) пригнічує ріст раку гліоми, товстої кишки, простати та меланоми. Проте подальші клінічні випробування показали, що карлумаб не блокував вісь хемокінового рецептора CCL-2/C–C 2 (CCR-2) і не виявляв протипухлинної активності при метастатичному кастраційно-резистентному раку простати.

### **Нейтрофіли**

Подібно до макрофагів, пухлинно-асоційовані нейтрофіли (TAN) також можна розділити на імуностимулюючі нейтрофіли N1 та імуносупресивні нейтрофіли N2. Одним із механізмів залучення нейтрофілів до TME є секреція CXCL1, CXCL2, CXCL5 та CXCL8 злюкисними клітинами та стромою пухлини. Слід зазначити, що суттєве зростання цих запальних клітин корелює з несприятливим прогнозом для пацієнтів з різними видами раку. Нейтрофіли посилюють ріст пухлини, ангиогенез і метастатичний потенціал. Наприклад, вони виробляють CCL17 для рекрутування Tregs, які глушать імунну відповідь [62]. Було показано, що TGF- $\beta$  сприяє поляризації нейтрофілів до фенотипу N2, що характеризується властивостями сприяння розвитку пухлин [31]. Вони виділяють цитокіни, хемокіни, активні форми кисню, активні форми азоту, оксид азоту та матриксні металопротеїнази для сприяння ангиогенезу, метастазування та інвазії раку. Цікаво, що злюкисні клітини посилюють викид ядерної або мітохондріальної ДНК нейтрофілами, відомий як утворення позаклітинних пасток нейтрофілів (NET), потенційно сприяючи прогресуванню метастатичного раку [45].

## Лімфоцити

Лімфоцити, що інфікують пухлини (TILs), безсумнівно, є одним із найважливіших елементів контексту пухлини. Цитотоксичні Т-клітини (CTLs) здатні розпізнавати пухлиноасоційовані антигени та елімінувати неопластичні клітини за допомогою секретованих молекул (таких як перфोरини та гранзими) або лігандів смерті [66]. Високе зменшення лімфоцитів корелює з позитивним результатом при різних онкологічних захворюваннях, таких як метастатична меланома, рак яєчників, колоректальний рак і рак молочної залози [33].

Пухлини виробляють широкий спектр цитокінів і хемокінів, які індукують міграцію імунних клітин до TME, але вони також можуть знижувати регуляцію деяких сигнальних шляхів, щоб зменшити хемопритування запальних клітин, таких як CTLs. Є також кілька інструментів, які ракові клітини використовують, щоб захистити себе від загибелі. Експресія ліганду запрограмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) і цитотоксичного білка 4, асоційованого з Т-лімфоцитами (CTLA-4), які індукують виснаження Т-клітин, вважається найбільш чудовою тактикою [99]. Терапевтичний підхід, спрямований на ці білки, відомий як терапія інгібіторами імунних контрольних точок (ICI). Інша стратегія імунного ухилення залежить від секреції індоламін-2,3-діоксигенази (IDO), яка спричиняє дефіцит триптофану та вироблення кінуреїну, що призводить до апоптозу Т-клітин. Крім того, раніше згаданий у контексті нейтрофілів N2 TGF- $\beta$ , що виробляється раковими клітинами та іншими компонентами TME, пригнічує проліферацію та активацію Т-клітин, пригнічуючи їхню протипухлинну активність. Також повідомлялося, що гіпоксія в місці пухлини пригнічує протипухлинну активність TIL [31]. Загалом, злоякісні клітини мають потенціал для ефективного погіршення властивостей CTLs, і багато стратегій переривання цього несприятливого перехресного впливу використовуються в клінічних випробуваннях. На відміну від CTL, Tregs

становлять імуносупресивну підмножину Т-клітин, що пов'язано з поганим результатом у хворих на рак, за винятком колоректального раку. Вони характеризуються експресією P3 (Foxp3) і кластера диференціювання 25 (CD25) і відіграють вирішальну роль у профілактиці аутоімунних захворювань [71; 77]. У контексті пухлини Tregs пригнічують реакцію запалення кількома шляхами. Вони блокують коstimуляторні сигнали від DC, елімінують CTL через IC1 та вбивають антигенпрезентуючі клітини за допомогою секретованих молекул і лігандів смерті. Крім того, вони експресують імуносупресивні цитокіни, використовують IL-2 і модулюють метаболічні взаємодії в місці пухлини, знижуючи рівні аденозинтрифосфату (АТФ) і індуюючи експресію IDO в DC [77]. Ці властивості, що сприяють розвитку пухлин, роблять Tregs серйозною проблемою в імунотерапії раку.

### **Гіпоксія, лактат і ацидоз**

Відомо, що гіпоксія є важливою ознакою солідних пухлин, яка індукує вироблення факторів, пов'язаних з гіпоксією (HIF), таких як VEGF [38]. Окрім своєї добре встановленої ролі в індукції утворення нової судинної мережі, інвазивності, метаболічного перепрограмування та резистентності до терапії, гіпоксичне середовище сприяє імуносупресії та сприяє ухиленню від імунітету [102]. У відповідь на низьку доступність кисню HIF стають транскрипційно активними та стимулюють експресію численних генів, сприяючи різноманітним імуномодулюючим шляхам [102]. Гіпоксія посилює гліколіз і глутаміноліз, що призводить до високих рівнів лактату та низького рН (від 6,3 до 6,9) у місці пухлини. Підкислений ТМЕ збільшує проліферацію пухлини, виживаність, неоваскуляризацію, метастазування, а також імуносупресію шляхом зміни інфляційних імунних клітин [83]. Високий позаклітинний рівень молочної кислоти пригнічує імунну відповідь зменшення кількості макрофагів M1, зниження ефективності цитотоксичних Т- і NK-клітин, пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів [26]. Функція макрофагів M2 і клітин Treg, підтримується, тоді як спостерігається

знижена проліферація Т-клітин і їх апоптоз [73]. Гіпоксія збільшує вироблення молочної кислоти, що призводить до поляризації TAMs до фенотипу M2 у HIF-1 $\alpha$ -залежному механізмі [26]. Пухлинні клітини в умовах гіпоксії рекрутують MDSCs і сприяють їх диференціації та функції сприяння раку [31]. Гіпоксія також сприяє виживанню нейтрофілів, сприяючи прогресуванню пухлини та стимулюванню ангиогенезу [73]. Крім того, він модулює імунні контрольні точки шляхом посилення транскрипції PD-L1 у гіпоксичних злоякісних клітинах, макрофагах і MDSC, а також індукуючи експресію програмованої клітинної смерті 1 (PD-1), гена активації лімфоцитів 3 (LAG3) і CTLA-4 [31]. Актуальність гіпоксичних станів у прогресуванні раку була використана для розробки нових терапевтичних стратегій, таких як інгібітори HIF, проліки, що активуються гіпоксією, і антиангіогенні засоби. Незважаючи на всі клінічні досягнення, лише деякі з них виявилися ефективними в клінічній практиці [25]. Слід зазначити, що оскільки лактат є важливою сигнальною молекулою в TME, подальші дослідження, ймовірно, запропонують новий підхід до лікування раку [83].

### **1.3. Гематологічні показники як скринінгові маркери у хворих на рак шлунка**

Рак шлунка (РШ) є п'ятим найпоширенішим видом раку в усьому світі з 951 594 новими діагностованими випадками, що становить 6,8% усіх видів раку, і третьою основною причиною смерті (723 000 смертей; 8,8% від загальної кількості смертей від раку). У Європі в 2012 році було діагностовано понад 139 000 нових випадків РШ, що зробило його шостим за поширеністю раком [32].

Як генетичні фактори, так і фактори навколишнього середовища залучені до розвитку РШ [35]. Недавні епідеміологічні та клінічні дослідження засвідчили взаємозв'язок між запаленням і розвитком раку шлунково-кишкового тракту [34; 55; 84] Інфекція *Helicobacter pylori*

вважається основною причиною запалення слизової оболонки шлунка [95]. Гастрит супроводжується активацією нейтрофілів, лейкоцитів, макрофагів і тромбоцитів. Тривале запалення сприяє виразці стінки шлунка та може ініціювати розвиток раку: запалення-метаплазія-дисплазія - рак [35]. Розвиток РШ зазвичай безсимптомний; тому його діагностують на пізній стадії [43]. Значення скринінгу у пацієнтів з неспецифічними симптомами РШ є суперечливим; проте, це надається в географічних регіонах з високим рівнем захворюваності на РШ, наприклад, в Японії чи Чилі [59]. Навпаки, у країнах із низькою частотою РШ, таких як Сполучені Штати, ця стратегія визнана дорогою та необґрунтованою, і вона спрямована на пацієнтів із високим ризиком, тобто осіб із хронічною атрофією шлунка, поліпами шлунка, частковою резекцією шлунка, сімейними захворюваннями, аденоматозним поліпозом і спадковим неполіпозним раком товстої кишки [36]. Основною метою сучасної медицини має бути подолання діагностичних проблем і обмежень. Як і при інших видах раку, ідеальним був би простий неінвазивний тест на основі крові, який би дозволив діагностувати РШ на стадії, коли ще можливе лікувальне втручання [13]. Кількість тромбоцитів (PLT), середній об'єм тромбоцитів (MPV) є рутинно виміряними гематологічними параметрами, більш високі рівні яких описані у пацієнтів із злякисними новоутвореннями підшлункової залози та печінки, порівняно зі здоровими людьми [23]. Останнім часом увага приділяється розподілу еритроцитів (RDW), відношенню нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) і відношенню тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), ключовим гравцям у системному запаленні та біології раку, включаючи прогнозування раку, прогресування та прогноз виживання [15; 57; 97; 100].

На сьогоднішній день відсутність єдиного специфічного онкомаркера для достовірного виявлення хворих на РШ залишається фундаментальною проблемою для забезпечення відмінного прогнозу для ефективного лікування, яке в основному залежить від ранньої діагностики. Попередні дослідження були зосереджені на вивченні корисності вибраних індексів

запалення: PLT і MPV або NLR і PLR для розрізнення між РШ і здоровими пацієнтами [30; 54; 60; 109]. Щоб надати більш повну інформацію про запалення та діагностику хворих на РШ Balta et al. запропонували оцінювати PLT та MPV разом з іншими біомаркерами [11].

Науковці на чолі із Łukasz Pietrzyk [85], оцінювали кореляцію між сімома рутинно виміряними гематологічними параметрами, відомими як індекси запалення, та РШ. Щоб максимізувати ефективність дослідження та отримати найнадійніші результати, вони виключили пацієнтів (і контрольну групу) з різними патологіями, які могли впливати на PLT, MPV, співвідношення MPV/PC, RDW, NLR та PLR.

Точний механізм, за допомогою якого виявляються підвищені значення PLT, MPV, RDW, NLR і PRL у РШ, не зовсім очевидний. Проте про ймовірне пояснення можна дискутувати. Стійка інфекція *Helicobacter pylori*, яка сприяє запаленню, є одним із найважливіших процесів канцерогенезу шлунка [95]. Тривале запалення може бути небезпечним для епітелію шлунка і викликати пошкодження клітин. Загалом ці патології віддзеркалюють збільшення параметрів запалення в загальному аналізі крові [35-36].

Звіти про взаємозв'язок між PLT і РШ є суперечливими. Високий PLT зафіксований у 30-60% випадків раку шлунково-кишкового тракту. Значне підвищення (до 5-10 разів від середнього рівня) PLT вважається раннім показником раку. Деякі звіти показали, що збільшення значення PLT є показником поганого прогнозу (швидше прогресування захворювання та менша загальна виживаність) у пацієнтів з РШ [47; 52; 103]. Однак підвищення значення PLC не спостерігалось або навіть було зареєстровано зниження значення PC у пацієнтів з РШ [54; 78]. Біологічний механізм підвищення PLT при раку пов'язаний із надмірною секрецією цитокінів, тобто інтерлейкіну-6 (IL-6), стимульованого клітинами злоякісної пухлини [76]. Підвищений рівень цитокінів запускає каскад біохімічних подій і активує шлях печінкового тромбопоєтину/тромбоцитозу [64].

MPV є простим і точним маркером функціонального стану тромбоцитів [98]. Проведені науковцями дослідження виявили підвищений рівень MPV у пацієнтів з РШ, порівняно зі здоровими контрольними групами, що узгоджується з результатами, оголошеними Osada et al. (2010) та Kılınçalp та ін. (2014). Навпаки, низькі значення MPV були зареєстровані у пацієнтів із прогресуючим недрібноклітинним раком легень, а також у осіб із пухлинами (легень, молочної залози, шлунка) з метастазами в кістковий мозок [5; 48]. Різні повідомлення можуть бути пов'язані з різними патологічними механізмами. Як правило, під час ініціації раку, прогресування і метастазування, зростання маси злоякісних клітин прискорюють секрецію прозапальних і проангіогенних цитокінів. Ці білки відіграють центральну роль у стимуляції виробництва тромбоцитів і опосередковують активність тромбоцитів [76]. Кілька досліджень показали, що більш реактивні тромбоцити характеризуються підвищеним MPV [56]. І навпаки, зниження значення MPV можна інтерпретувати як вибіркоче споживання більших тромбоцитів в результаті високої реактивності тромбоцитів у відповідь на стимули [48].

Нещодавно співвідношення MPV до кількості тромбоцитів (співвідношення MPV/PC) було переважно запропоновано як предиктор ракових пацієнтів [48]. Однак зв'язок між співвідношенням MPV/PC і раком є непослідовним. Наприклад, Cho та ін. повідомили про значно вище співвідношення MPV/PC у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою порівняно з контрольною групою [24]. На відміну від цього, зниження співвідношення MPV/PC було виявлено у пацієнтів із поширеною недрібноклітинною карциномою легень [48]. Співвідношення MPV/PC є важливим маркером запальних патологій, наприклад інфекційного ендокардиту або тромбозу глибоких вен (ТГВ) [41; 94]. Також рекомендується вимірювати співвідношення MPV/PC для диференціації залізодефіцитної анемії від інших типів анемії [23]. Таким чином, співвідношення MPV/PC матиме потенційну клінічну цінність у

ідентифікації пацієнтів з раком шлунка. Проте необхідно провести подальші дослідження, щоб з'ясувати патогенетичні механізми співвідношення MPV/PC при РШ, а також визначити можливості використання цього співвідношення для виявлення раку.

Ширина розподілу еритроцитів (RDW) є параметром загального аналізу крові, який відображає варіабельність розмірів еритроцитів (анізоцитоз) [70]. RDW вважається детектором дефіциту заліза, а також важливим біомаркером запалення [12]. Нещодавно було продемонстровано, що біомаркер RDW має прогностичну цінність при деяких видах раку (наприклад, рак передміхурової залози, світлоклітинна карцинома нирки, рак молочної залози) [6; 91; 104]. У дослідженні Łukasz Pietrzyk та ін. RDW був вищим у хворих на РШ порівняно з контрольною групою [85]. Цей результат узгоджується з попередніми звітами Wang et al. які задокументували підвищення RDW у пацієнтів із ясною нирково-клітинною карциномою (104). Ай та ін. [10] виявили, що збільшення RDW пов'язане з колоректальним раком, але не з поліпами товстої кишки. У пацієнтів з РШ на рівень RDW може впливати запалення та втрата заліза, пов'язана з хронічним запальним статусом [89]. Багато досліджень задокументували, що у відповідь на підвищення рівня прозапальних факторів (тобто інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини альфа), які інтенсивно виділяються при раку, еритропоетична активність і, отже, метаболізм заліза порушуються [63; 101]. Однак зв'язок між метаболізмом ракових клітин і порушенням регуляції метаболізму заліза все ще викликає багато питань [65].

Інші запальні маркери це співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) і співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів (PLR). Ці біомаркери були рекомендовані як клінічно надійні діагностичні індикатори при різних типах злоякісних новоутворень [60; 93]. Високі рівні NLR і PLR під час діагностики були пов'язані з поганим прогнозом у пацієнтів з раком товстої кишки, раком яєчників і раком шлунка [40; 44; 50]. Проведені дослідження



Aldemir та ін. [7], Yu та ін. [113] та Lian та ін. [61] задокументували високі значення NLR та PLR у хворих на РХ. Безпосередній механізм не зовсім зрозумілий; однак, один здається найбільш імовірним. Канцерогенез пов'язаний із запаленням, пов'язаним із нейтрофілами та тромбоцитами, і зниженням лімфоцит-залежної протипухлинної клітинної імунної відповіді. Ці зміни призводять до підвищення рівня нейтрофілів і тромбоцитів і зниження рівня лімфоцитів [46]. Інші звіти показали, що високі передопераційні значення NLR і PLR є предикторами виживання пацієнтів з раком шлунка, включаючи ранні та пізні стадії захворювання [58; 109].

Таким чином результати проведених раніше досліджень свідчать про те, що гематологічні параметри: PLT, MPV, RDW, NLR, PLR мають діагностичну силу та можуть відрізнити пацієнтів із раком шлунка від пацієнтів без раку. У роботі Łukasz Pietrzyk та ін. RDW показав найвищу діагностичну специфічність і чутливість [85]. Усі виміряні параметри крові доступні в звичайних аналізах крові, їх легко зробити переважною більшістю автоматизованих аналізаторів і не збільшують вартість діагностики. Параметри крові в порівнянні з клінічними симптомами можуть насторожити лікаря та пацієнтів і спонукати до виконання ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, золотого стандарту скринінгу раку шлунка, і, таким чином, підвищити раннє виявлення раку

## РОЗДІЛ 2.

### КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Характеристика обстежуваних

Експериментальна частина наукової роботи проведена на базі клініко-діагностичного відділення Комунального підприємства «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради. Загальна кількість обстежуваних становила 30 осіб, чоловічої та жіночої статей у рівному відсотковому співвідношенні за чисельністю вибірки. Вік пацієнтів на момент дослідження коливався від 34 до 81 років. Для виконання поставлених завдань загальну вибірку обстежуваних поділили на дві експериментальні групи: чоловіки (15 осіб) та жінки (15 осіб) із підтвердженими онкозахворюванням. На основі аналізу онкологічних маркерів РЕА (нг/л), СА-19-9 (МО/мл) [1] дослідницьку вибірку склали пацієнти КП «Волинська обласна клінічна лікарня» із діагностованим раком шлунка або підшлункової залози.

#### 2.2. Дослідження загальноклінічних показників крові

Збір клінічного матеріалу для дослідження проводили упродовж проходження виробничої практики за фахом відповідно до навчального плану спеціальності 091 «Біологія» освітньо-професійної програми Лабораторна діагностика здобуття освітнього ступеня «Магістр» у Волинському національному університеті імені Лесі Українки (термін проходження з 03 липня 2023 року до 22 липня 2023 року). База практики (КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради) надала усі необхідні матеріали та обладнання для реалізації дослідницької наукової роботи.

Згідно загальноприйнятих методик [3] та під керівництвом керівника виробничої практики за фахом визначали ряд загальноклінічних

гематологічних показників:

- кількість лейкоцитів (WBC,  $\times 10^9/\text{л}$ );
- абсолютну кількість лімфоцитів (LYM,  $\times 10^9/\text{л}$ );
- абсолютну кількість моноцитів (MON,  $\times 10^9/\text{л}$ );
- абсолютну кількість гранулоцитів (GRA,  $\times 10^9/\text{л}$ );
- відносну кількість лімфоцитів (LYM%, %);
- відносну кількість моноцитів (MON%, %);
- відносну кількість гранулоцитів (GRA%, %);
- кількість еритроцитів (RBC,  $\times 10^{12}/\text{л}$ );
- гемоглобін (Hb, г/л);
- гематокрит (HCT);
- середній об'єм еритроцита (MCV, фл);
- середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCHC, пг);
- коефіцієнт варіації еритроцитів за стандартним відхиленням (RDWC, фл);
- кількість тромбоцитів (PLT,  $\times 10^9/\text{л}$ );
- об'єм тромбоцитів (MVP, фл);
- тромбокрит (PCT, %);
- коефіцієнт варіації тромбоцитів за об'ємом (PDW, %);
- фракції великих тромбоцитів (P-LCC,  $\times 10^9/\text{л}$ );
- відсотковий вміст великих тромбоцитів (P-LCR, %).

За референтні значення приймади такі величини показників:

WBC 4,0-9,0  $\times 10^9/\text{л}$ ; LYM 1,0-4,5  $\times 10^9/\text{л}$ ; MON 0,1-0,6  $\times 10^9/\text{л}$ ; GRA 1,8-7,5  $\times 10^9/\text{л}$ ; LYM% 19-37 %; MON% 2-10 %; GRA% 45-72%; RBC 3,8-5,4  $\times 10^{12}/\text{л}$ ; Hb 120-150 г/л; HCT 0,350-0,470; MCV 80-96 фл; MCH 26-34 пг; MCHC 310-360 г/дл; RDWC 10,0-16 %; RDWS 37,0-46,0 фл; PLT 150-400  $\times 10^9/\text{л}$ ; MVP 7,0-11,0 фл; PCT 0,108-0,282 %; PDW 10,0-16,0 %; P-LCC 30-90  $\times 10^9/\text{л}$ ; P-LCR 11,0-45,0 %.

Упродовж реалізації дослідницької роботи керувалися загальними положеннями про порядок проведення дослідження за участі людини, а саме

Гельсінської декларації щодо «Рекомендацій для лікарів з проведення біомедичних досліджень людини», Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики».

### **2.3. Статистично-математичний аналіз отриманих результатів**

Статистично-математичне опрацювання проводили згідно загальноприйнятих методик з урахуванням відповідності досліджуваних вибірок нормальному розподілу.

Для проведення аналізу отриманих значень на відповідність нормальному розподілу використовували критерій Шапіро-Уїлка (при  $p > 0,05$ ). Як описову статистику розраховували медіану ( $Me$ ) з 25-им та 75-им квантилями [25%; 75%]. Наявність або ж відсутність відмінностей між двома незалежними вибірками (чоловіки-жінки) визначали за допомогою непараметричного критерія Манна-Уїтні (M-W). Наявність статистично достовірних відмінностей вважали при  $p < 0,05$ . Цифрові результати представлені у вигляді рисунків. Статистично-математичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програм STATISTICA 8.0. (StatSoftInc). Рисунки, відображені у Розділі 3, створені за допомогою STATISTICA 8.0. та Microsoft Excel 2010.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

#### 3.1. Статеві-вікові особливості захворюваності на злоякісні новоутворення на території України з урахуванням регіональності за період 2014 – 2021 рр.

Одним із завданням дослідницької роботи було провести аналіз динаміки реєстрування випадків захворюваності на злоякісні захворювання в українців упродовж останніх дев'яти років. Для виконання поставленого завдання нами були використані щорічні дані канцер-реєстру України та здійснено самостійний аналіз темпів, статево-вікових та регіональних особливостей показників захворюваності на злоякісні новоутворення із 2014 року до 2021 року включно.

У ході проведеного аналізу нами встановлено високий та відносно однаковий рівень реєстрації підтверджених випадків наявності онкологічних захворювань в українців із 2014 до 2019 року, із найбільшим піком у 2019 році (138509 випадків). Разом з тим, у 2020-2021 роках було виявлено спад реєстрації закладами охорони здоров'я кількості нових випадків (рис. 3.1).

#### Усі злоякісні новоутворення

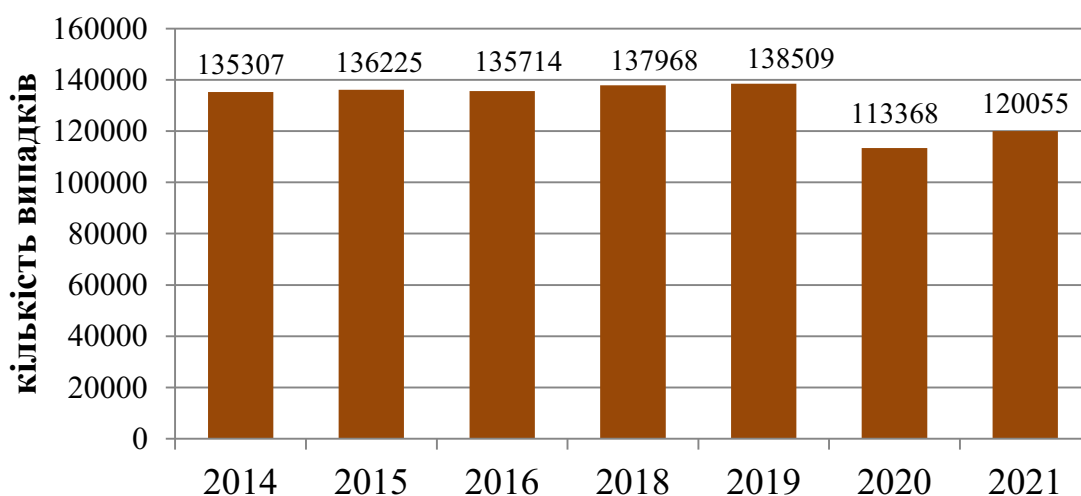


Рис. 3.1. Кількість підтверджених випадків злоякісних новоутворень в українців упродовж 2014-2021 років.

Аналіз популяційних особливостей показав серед жінок суттєве переважання кількості підтверджених онкологічних захворювань, порівняно з чоловіками. Встановлена тенденція зберігалася упродовж усього часового проміжку з 2014 року до 2021 року. Разом з тим, зафіксовано щорічне зростання домінування частки жінок із онкопатологіями з найбільшим переважанням у 2021 році (чоловіки – 63274 зареєстрованих випадків, жінки – 56781 випадків; у 1,11 разів більша кількість жінок, порівняно із кількістю чоловіків) та у 2018-2019 роках (у 1,097 та 1,098 разів відповідно) (рис. 3.2).

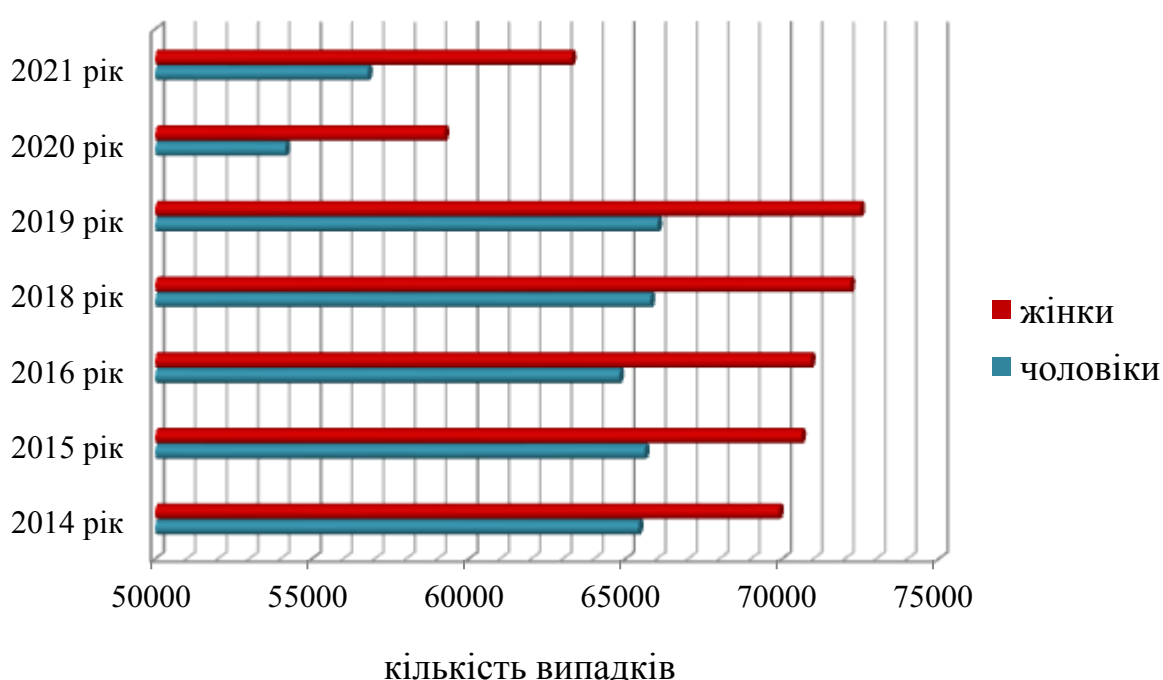


Рис. 3.2 Статеві особливості кількості підтверджених випадків онкозахворювань з-поміж українців упродовж 2014-2021 років.

Наступним нашим кроком було проаналізувати регіональні особливості поширеності онкозахворювань та порівняти дані канцер-реєстру 2015 року та 2021 року. Провівши аналіз, у 2015 році встановлено найбільшу кількість українців зі злоякісними захворюваннями в Одеській області (усього 3090 осіб), Сумській (2879 осіб), Київській області та у місті Київ (2855 осіб та 2812 осіб відповідно), Миколаївській (2838 осіб), Черкаській (2775 осіб) та Запорізькій (2722 осіб) областях (рис. 3.3). Варто відмітити той факт, що у

2021 році лідерами за поширеністю онкологічних захворювань були ті ж самі області, що й у 2015 році, проте до списку додалася Харківська область (3309 осіб).

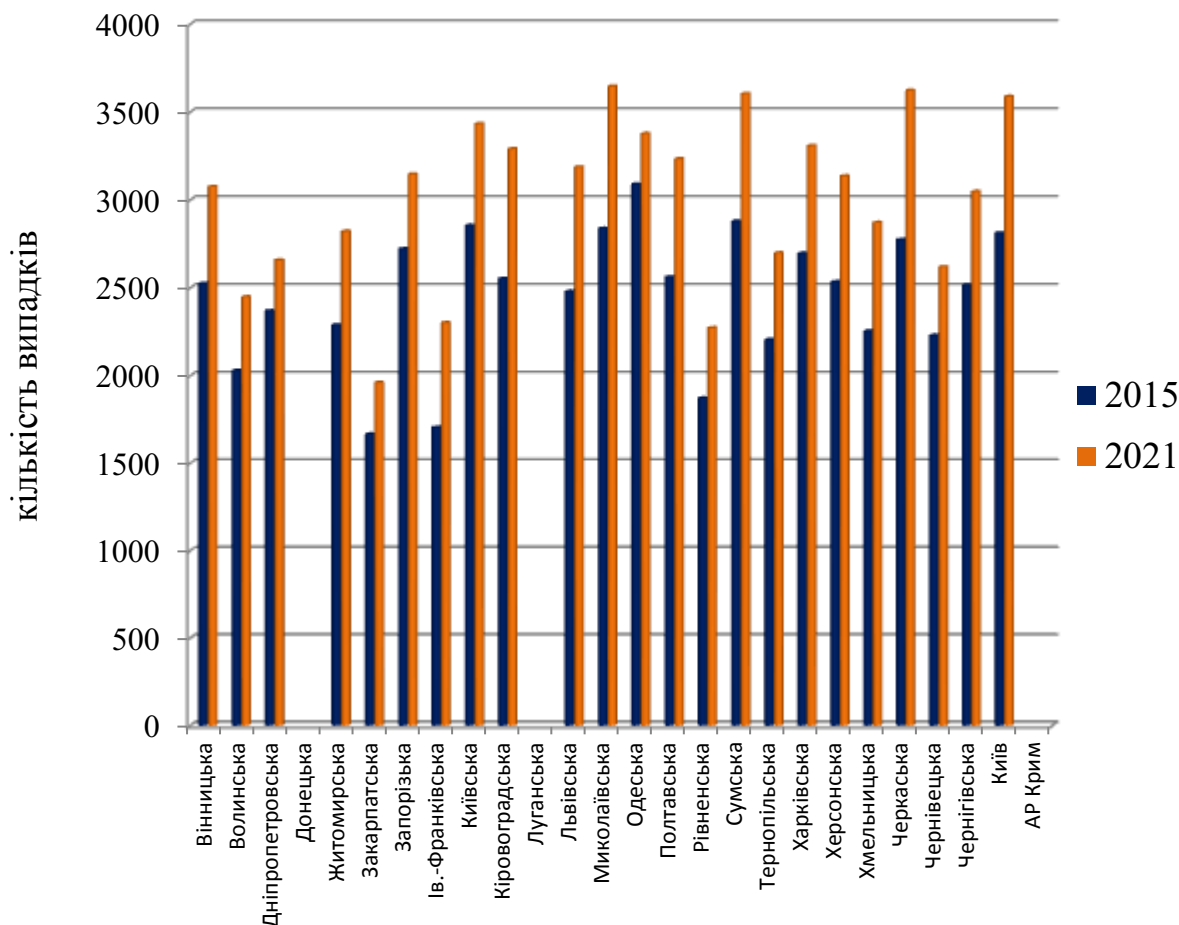


Рис. 3.3. Регіональні особливості поширеності онкозахворювань на території України.

У регіональному аспекті в 2021 році, порівняно з 2015 роком, на всій території України зафіксовано збільшення випадків реєстрації злоякісних новоутворень (див. рис. 3.3). Особливо високі темпи приросту нами виявлено у Івано-Франківській (134,98 %), Черкаській (130,61 %), Кіровоградській (128,92 %), Львівській (128,48 %), Миколаївській (128,48 %), Хмельницькій (127,4 %), Полтавській (126,27 %) областях та у м. Київ (127,62 %) (рис. 3.4).

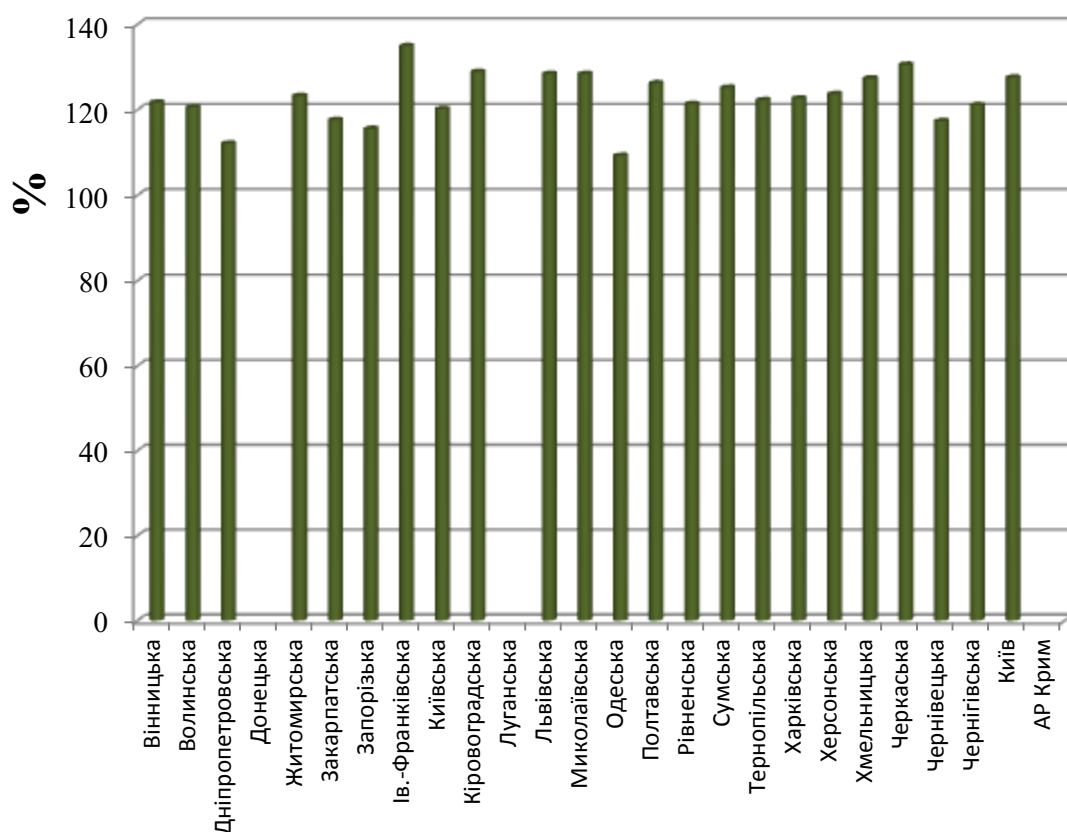


Рис. 3.4. Темп приросту кількості підтверджених випадків злоякісних захворювань з-поміж українців у 2021 році, порівняно із 2015 роком.

Аналіз темпу приросту випадків злоякісних захворювань у чоловіків та жінок у 2021 році, порівняно з 2015 роком, дозволив встановити наступні особливості. А саме: для чоловіків найбільший темп приросту випадків онкопатології встановлено у Івано-Франківській (138,38 %), Черкаській (131,47%) та Львівській (130,62 %) областях, а для жінок – у Івано-Франківській (133,03%), Черкаській (130,32 %) та Кіровоградській (130 %) областях (рис. 3.5 – 3.6).



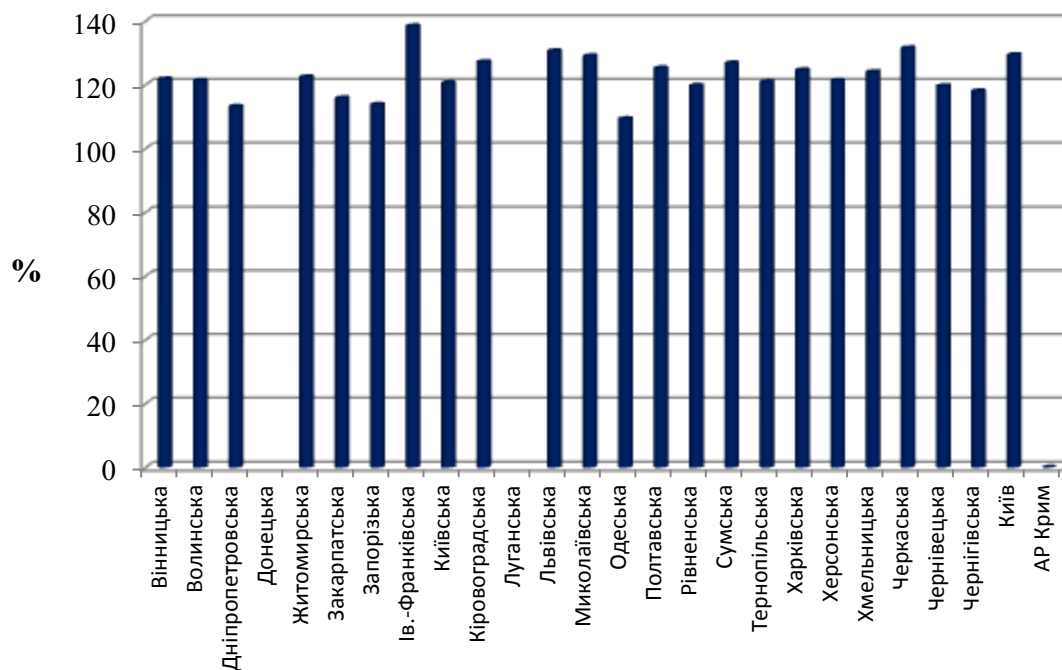


Рис. 3.5. Темп приросту кількості підтверджених випадків злоякісних захворювань українців-чоловічого населення у 2021 році, порівняно із 2015 роком.

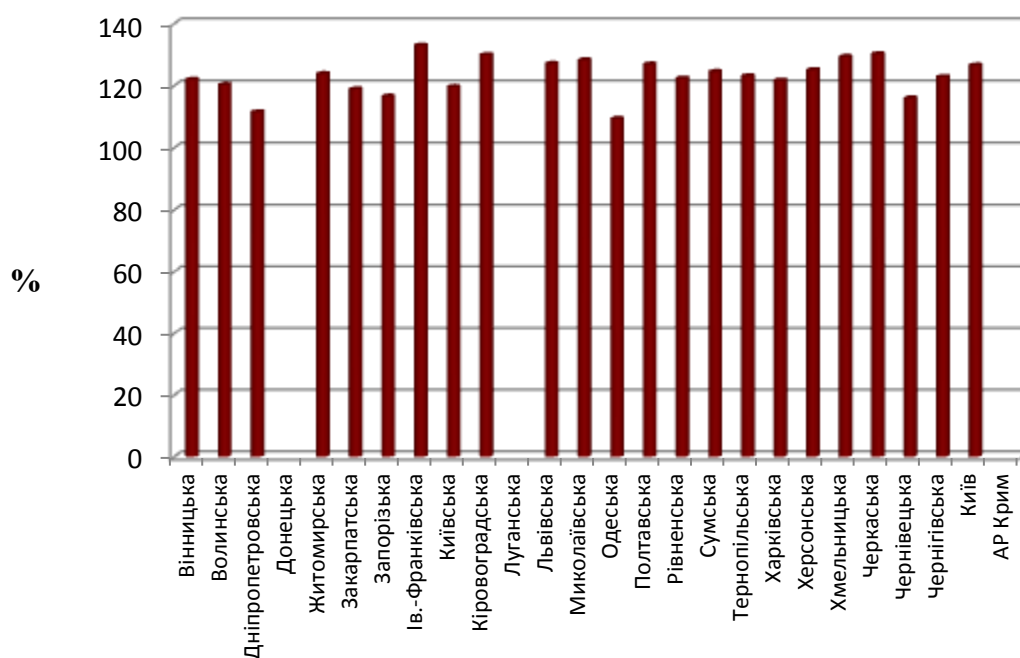


Рис. 3.6. Темп приросту кількості підтверджених випадків злоякісних захворювань українців-жіночого населення у 2021 році, порівняно із 2015 роком.

Динаміка кількості випадків онкологічних захворювань у 2021 році, порівняно із 2014, серед дитячого населення загалом має спадну тенденцію (рис. 3.7).

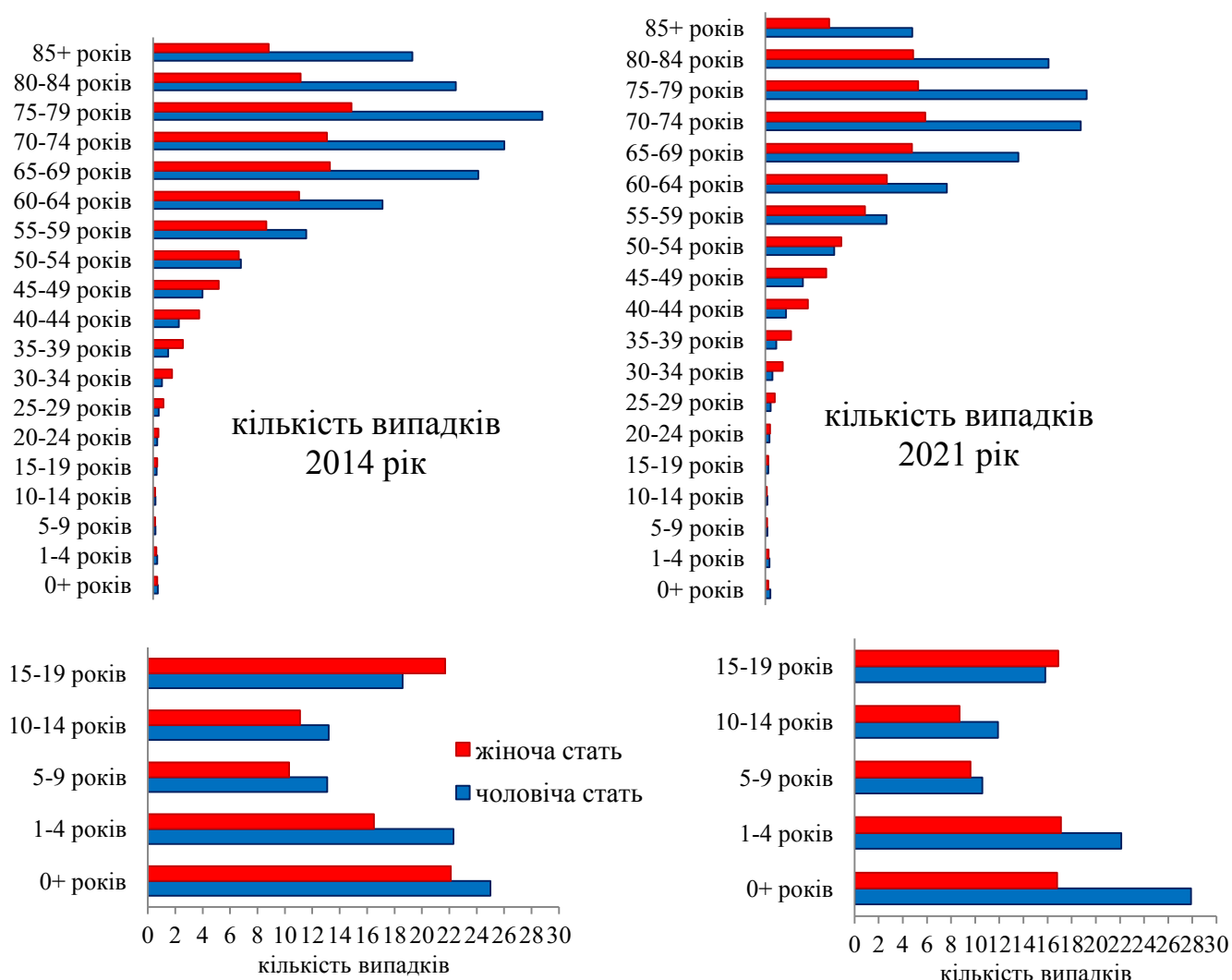


Рис. 3.7. Вікова динаміка кількості підтверджених злоякісних новоутворень у осіб чоловічої та жіночої статей – мешканців України.

Серед дівчаток вікового періоду новонародженості характерне зменшення кількості підтверджених випадків (з 22,1 у 2014 році до 16,8 випадків у 2021 році), тоді як кількість новонароджених хлопчиків із онкозахворюванням зростає (з 25,0 до 27,9 випадків у 2021 році). У віці від 5 до 24 років зафіксовано зменшення підтверджених онкопатологій серед осіб чоловічої та жіночої статей. Проте у віковому діапазоні 25-29 років

встановлено збільшення частки чоловіків зі злоякісними новоутвореннями у 2021 році (29,1 випадків), порівняно із 2014 роком (28,8 випадків). Виявлена особливість не була характерною для жінок цього віку.

Разом з тим, у 2021 році, порівняно із 2014 роком, зменшувалася кількість осіб обох статей із онкозахворюваннями віком від 30 років до 49 років. Проте варто відмітити той факт, що у 2021 році нами встановлено зростання частки осіб віком від 50 до 59 років, 80-84 років (жінки) які мають злоякісні новоутворення.

### **3.2. Статеві особливості загальноклінічних показників крові в осіб із онкозахворюванням травної системи (рак шлунка, підшлункової залози)**

На основі отриманих результатів аналізу загальноклінічних показників крові в осіб різної статі із підтвердженими злоякісними захворюваннями травної системи (рак шлунка або підшлункової залози) нами встановлено статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) більшу абсолютну кількість лейкоцитів (чоловіки –  $7,0 \times 10^9 / \text{л}$  [6,8; 8,4]; жінки –  $5,4 \times 10^9 / \text{л}$  [4,9; 6,0]), гранулоцитів (чоловіки –  $4,7 \times 10^9 / \text{л}$  [4,4; 5,9]; жінки –  $3,15 \times 10^9 / \text{л}$  [2,9; 3,8]) та відносну кількість гранулоцитів (чоловіки – 70,1 % [64,3; 70,9]; жінки – 57,35 % [47,40; 65,0]) у чоловіків, порівняно із жінками (рис. 3.8 – 3.9). Тоді як жінки характеризувалися більшою відносною кількістю лімфоцитів (чоловіки – 23,8 % [22,4; 27,8]; жінки – 33,15 % [28,4; 45,2]) при  $p < 0,05$ . Згідно отриманих результатів дослідження Валецьким В. Л., ймовірно, від дефіциту цитотоксичних лімфоцитів залежить ступінь інвазії пухлиною стінки шлунка та сусідніх органів [2].

Варто зазначити встановлену нами більшу абсолютну кількість лімфоцитів та моноцитів у чоловіків (LYM:  $1,9 \times 10^9 / \text{л}$  [1,7; 2,2] та MON:  $0,5 \times 10^9 / \text{л}$  [0,5; 0,6]), порівняно із пацієнтками жіночої статі (LYM:  $1,8 \times 10^9 / \text{л}$  [1,4; 2,2] та MON:  $0,4 \times 10^9 / \text{л}$  [0,4; 0,6]). Проте статистично достовірних відмінностей не зафіксовано. В обох дослідницьких групах зареєстровані

значення показників крові не виходили за межі референтних значень (див. рис. 3.8).

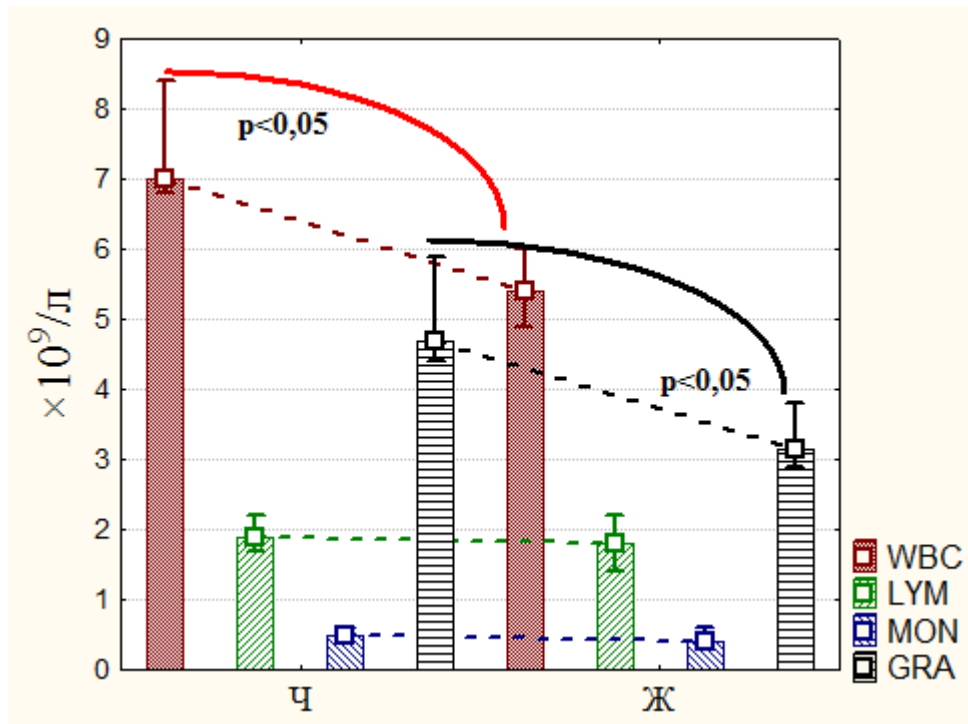


Рис. 3.8. Абсолютна кількість лейкоцитів (WBC), лімфоцитів (LYM), моноцитів (MON) та гранулоцитів (GRA) у чоловіків та жінок із підтвердженим онкозахворюванням травної системи (рак шлунка або підшлункової залози)

Примітка до рис. 3.8. – 3.9:  $p < 0,05$  – наявність статистично достовірних відмінностей між дослідницькими групами (обстежувані чоловічої статі («Ч»)) та обстежувані жіночої статі («Ж»).

У результаті проведеного нами аналізу відсоткової кількості моноцитів встановлено несуттєво вищі значення показника у крові жінок зі злоякісним новоутворенням (чоловіки – 7,9 % [7,0; 8,4] та жінки – 8,0 % [6,2; 8,8]).

Моноцити – це найбільші клітини периферичної крові, які є частиною фагоцитарної системи. Абсолютне збільшення числа моноцитів називається абсолютним моноцитозом. Відносне зменшення відсотка моноцитів називається відносною монопенією, а абсолютне зменшення їх числа — абсолютною монопенією. У нашому дослідженні в обох дослідницьких

групах нами не встановлено вихід показників крові (MON та MON%) за межі нормальних значень.

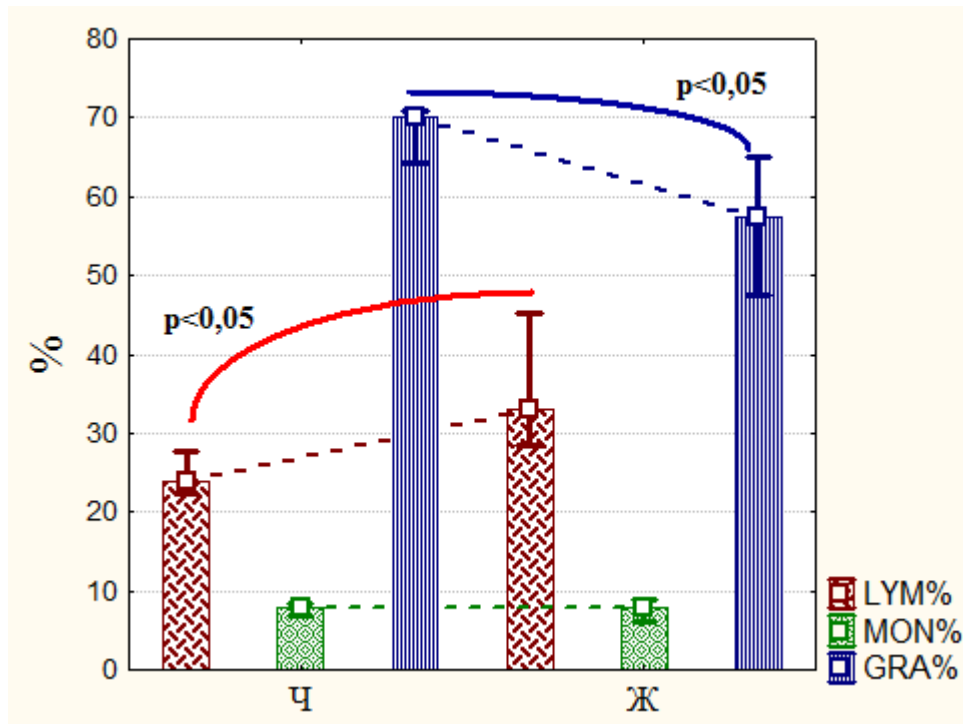


Рис. 3.9. Відносна кількість лімфоцитів (LYM%), моноцитів (MON%) та гранулоцитів (GRA%) у чоловіків та жінок із підтвердженим онкозахворюванням травної системи (рак шлунка або підшлункової залози)

Параметри еритроцитарної ланки (такі як кількість еритроцитів, гемоглобін, середній об'єм еритроцитів, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті, коефіцієнт варіації еритроцита за об'ємом, коефіцієнт варіації еритроцитів за стандартним відхиленням) характеризувалися вищими значеннями у чоловіків, порівняно з жінками, та не виходили за межі референтних величин (рис. 3.10). Проте статистично достовірних відмінностей не виявлено.

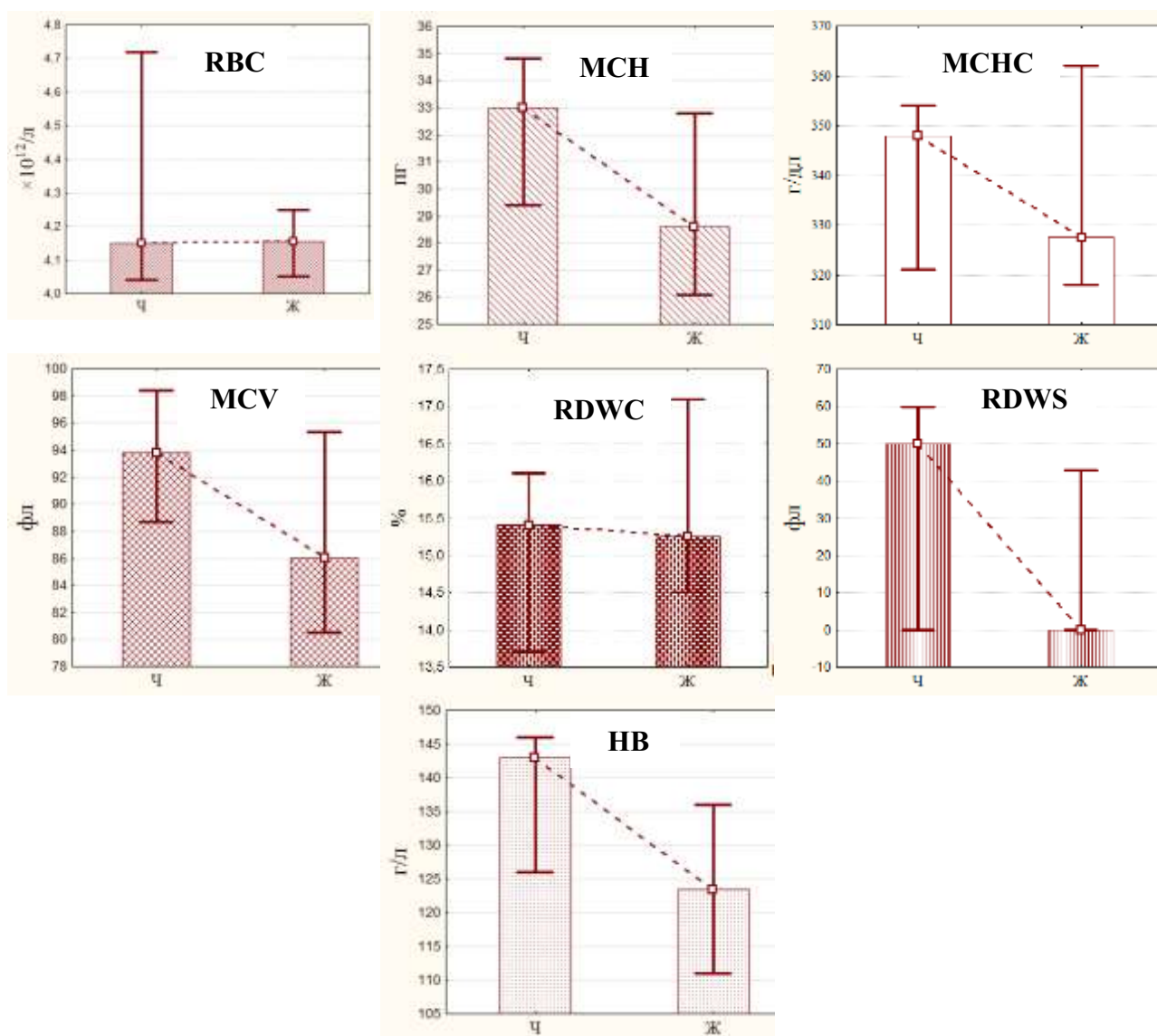


Рис. 3.10. Показники еритроцитарної ланки у чоловіків та жінок зі злякисними новоутвореннями травної системи (рак шлунка, підшлункової залози).

Разом з тим, у ході проведеного аналізу отриманих результатів дослідження нами встановлено дещо більшу кількість еритроцитів у чоловіків, порівняно із групою жінок ( $4,15 \times 10^{12}/л$  [4,04; 4,72] та  $4,16 \times 10^{12}/л$  [4,05; 4,25] відповідно). Вміст гемоглобіну у крові чоловіків теж виявився більшим (143 г/л [126; 146], жінки – 123,5 г/л [111; 136]). Отримані дані не виходили за межі значень норми та пояснюються статевими фізіологічними особливостями.

У групі пацієнтів чоловічої статі із підтвердженою онкопатологією травної системи (рак шлунка або підшлункової залози) нами встановлено у

крові вищі значення середнього об'єму еритроцитів (93,8 фл [88,7; 98,4], жінки – 86,05 фл [80,5; 95,3]). Середній об'єм еритроцитів (MCV) зазвичай використовують у клініко-діагностичній практиці для ідентифікації виду анемії (показує мікроцитоз та макроцитоз еритроцитів).

У групі чоловіків також виявлено більший середній вміст гемоглобіну в еритроциті (33,0 пг [29,4; 34,8], жінки – 28,6 пг [26,1; 32,8]). Цей показник крові (MCH) самостійно не має діагностичної цінності, проте його необхідно оцінювати в комплексі з іншими показниками еритроцитарної ланки (MCV, MCHC). Середній вміст гемоглобіну в еритроциті дає нам змогу діагностувати наявність нормохромної, гіпохромної або гіперхромної анемії. Щодо середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті, то згідно результатів нашого дослідження чоловіки характеризувалися вищими значеннями показника, порівняно із жінками (відповідно 348 г/дл [321; 354] та 327,5 г/дл [318; 362]).

Коефіцієнти варіації еритроцитів за об'ємом та за стандартним відхиленням у групі чоловіків зі злоякісними новоутвореннями теж мали більші вищі величини, а саме 15,4 % [13,7; 16,1] та 50 фл [0; 59,9]. У жінок при аналізі вищезазначених загальноклінічних показників крові фіксували менші значення (для RDWC – 15,25 % [14,5; 17,1]). Разом з тим, в обох експериментальних групах зафіксовано відхилення RDWS від референтного 37,0 – 46,0 фл (у жінок – зменшення: 0 фл [0; 42,8]); у чоловіків – перевищення).

Тромбоцитарну ланку гемограми оцінювали за кількістю тромбоцитів та тромбоцитарними індексами. Для жінок нами встановлено менші їх значення, порівняно з групою чоловіків (рис. 3.11). Проте статистично достовірних відмінностей не виявлено.

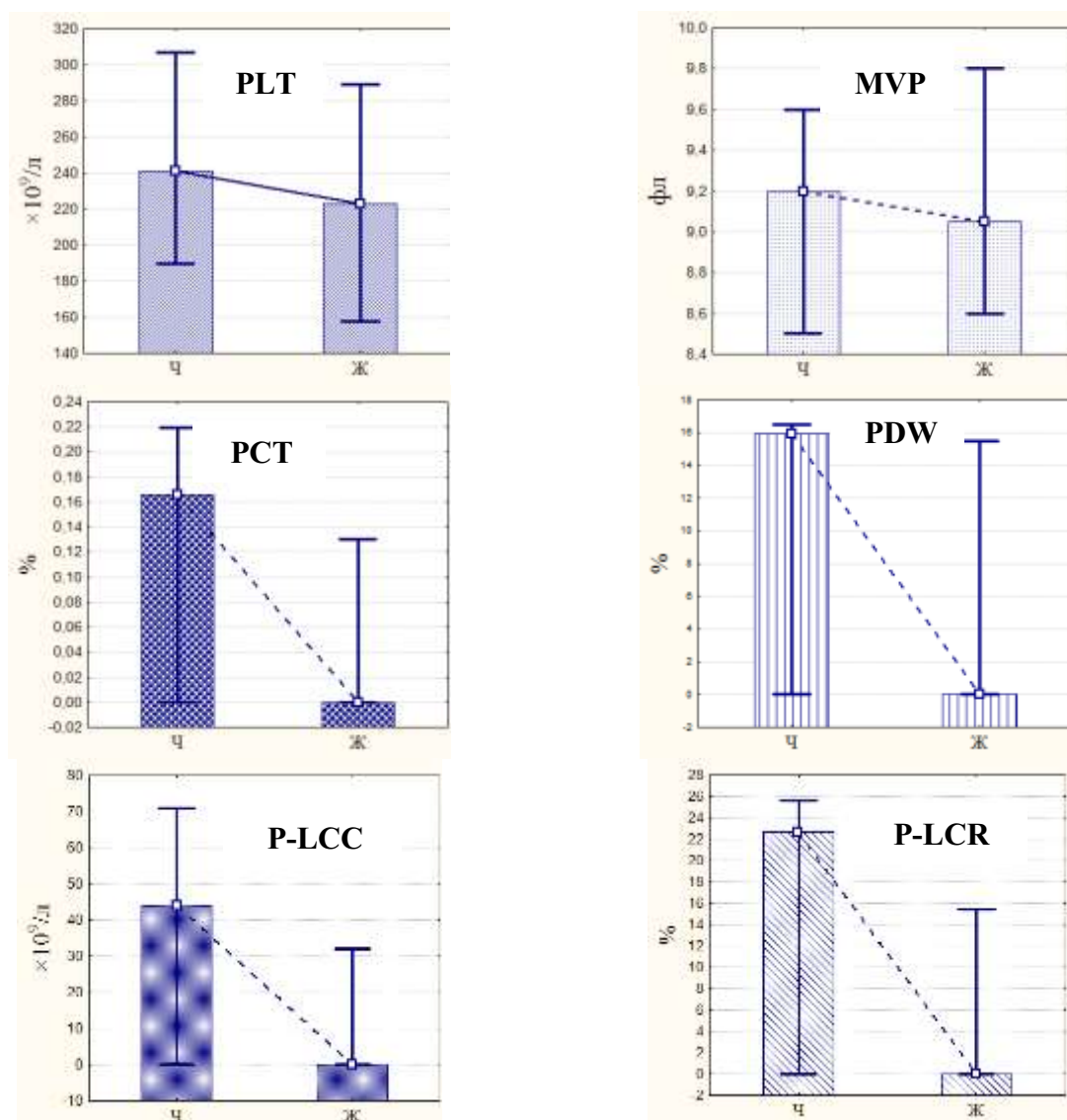


Рис. 3.11. Показники тромбоцитарної ланки у чоловіків та жінок зі злоякісними новоутвореннями травної системи (рак шлунка, підшлункової залози).

Варто відмітити, що меншу кількість тромбоцитів зафіксовано у групі жінок ( $223 \times 10^9/\text{л}$  [158; 289], чоловіки –  $241 \times 10^9/\text{л}$  [190; 307]). Проте встановлені особливості не характеризувалися відхиленням від меж норми для показника PLT ( $150 - 400 \times 10^9/\text{л}$ ). Об'єм тромбоцитів у крові жінок теж характеризувався меншими величинами (9,05 фл [8,6; 8,8], чоловіки 9,2 фл [8,5; 9,6]), не виходячи за межі діагностичної норми. Середній об'єм тромбоцитів може вказувати на зрілість цих клітин крові. «Молоді» кров'яні пластинки мають більший об'єм, тому при прискоренні тромбоцитопоеза



середній об'єм тромбоцитів зростає. Тобто чим більший об'єм тромбоцита, тим вища його згортальна здатність.

Після проведеного аналізу нами виявлено зниження тромбокрит у жінок (0 % [0; 0,13], порівняно з референтним значенням (0,108 – 0,282 %). У групі чоловіків значення РСТ знаходилося в межах норми та мало вищі величини (0,17 % [0; 0,22]), порівняно з дослідницькою групою пацієнток із онкопатологією травної системи. Тромбокрит дозволяє оцінити роботу системи згортання крові і загальний ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Також нами були проаналізовані результати коефіцієнту варіації тромбоцитів за об'ємом, що кількісно відображає гетерогенність популяції цих клітин за розмірами (ступінь анізоцитозу тромбоцитів). Наявність в крові переважно молодих форм приводить до зсуву гістограми вправо, старі клітини розташовуються в гістограмі зліва. У нашому дослідженні зафіксовано більші значення у групі чоловіків, порівняно із жінками (15,95 % [0; 16,5] та 0 % [0; 15,5] відповідно). Варто відмітити зафіксоване відхилення від меж норми (10,0 – 16,0 %) для групи обстежуваних жіночої статі з підтвердженим онкозахворюванням.

Разом з тим, фракції великих тромбоцитів та відсотковий вміст великих тромбоцитів характеризувалися більшими значеннями у групі пацієнтів-чоловіків (P-LCC:  $44 \times 10^9/\text{л}$  [0; 71,0] та P-LCR: 22,7 % [0; 25,06]). Проте нами встановлено відхилення у бік зменшення від референтних значень показників з-поміж обстежуваних жінок (див. рис. 3.11).

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено високий рівень реєстрації підтверджених випадків наявності онкологічних захворювань в Україні із 2014 до 2019 року, із найбільшим піком у 2019 році. У 2020 році було виявлено спад реєстрації закладами охорони здоров'я кількості нових випадків. Більша кількість жінок, порівняно з чоловіками, має підтвержене онкологічне захворювання.

2. У 2021 році, порівняно із 2015 роком, на всій території України зафіксовано збільшення випадків реєстрації злоякісних новоутворень. Особливо високі темпи приросту виявлено у Івано-Франківській, Черкаській, Кіровоградській, Львівській, Миколаївській, Хмельницькій, Полтавській областях та у м. Київ. Для чоловіків найбільший темп приросту випадків онкопатології встановлено у Івано-Франківській, Черкаській, Львівській областях, а для жінок – у Івано-Франківській, Черкаській та Кіровоградській областях.

3. Динаміка кількості випадків онкологічних захворювань серед дитячого населення, загалом, має спадну тенденцію (2014 – 2021 рр.). Серед дівчаток вікового періоду новонародженості характерне зменшення кількості підтверджених випадків, тоді як кількість новонароджених хлопчиків із онкозахворюванням зростає. У 2021 році встановлено зростання частки осіб молодого віку (25-29 років, чоловіки), середнього (50-59 років) та старечого віку (80-84 років, жінки), які мають онкопатологію.

4. Встановлено статистично достовірно більшу ( $p < 0,05$ ) абсолютну кількість лейкоцитів, гранулоцитів та відносну кількість гранулоцитів у чоловіків зі злоякісними новоутвореннями шлунка і підшлункової залози, порівняно із жінками. Тоді як жінки характеризувалися більшою відотною кількістю лімфоцитів.

5. Параметри еритроцитарної та тромбоцитарної ланок гемограми характеризувалися вищими значеннями у чоловіків, порівняно із жінками та, в основному, не виходили за межі референтних значень. Лише для групи

обстежуваних жінок із онкопатологією травної системи зафіксовано зменшення від нормальних значень коефіцієнта варіації еритроцитів за стандартним відхиленням (RDWS), коефіцієнта варіації тромбоцитів за об'ємом (PDW), фракції великих тромбоцитів (P-LCC) та відсоткового вмісту великих тромбоцитів (P-LCR). Проте статистично достовірних відмінностей не виявлено.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Архій Е. Й., Коваль В. Ю. Застосування онкомаркерів у гастроентерології. *Вісник вінницького національного медичного університету*. 2008. 12(1). С. 210.
2. Валецький В. Л. Стан клітинного імунітету у хворих на рак шлунка залежно від поширеності пухлини. *Онкологія*. 2001. Т. 3. №4. С. 268-270
3. Грицуляк Б. В., Грицуляк В. Б.. Цитогістологічна і лабораторна діагностика пухлин. Навчальний посібник. Івано-Франківськ, 2020. 60 с.
4. Agupitan A. D et al. P53: a guardian of immunity becomes its saboteur through mutation. *Int J Mol Sci*. 2020. № 21(10). P. 3452
5. Aksoy S., Kilickap S., Hayran M., et al. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol*. 2008. № 30. P. 214-219.
6. Albayrak S., Zengin K., Tanik S., et al. Red cell distribution width as a predictor of prostate cancer progression. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. № 15. P. 7781-7784.
7. Aldemir M. N, Turkeli M., Simsek M., et al. Prognostic value of baseline neutrophil-lymphocyte and plateletlymphocyte ratios in local and advanced gastric cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. № 16. P. 5933-5937.
8. Androulidaki A., Dermitzaki E., Venihaki M., Karagianni E., Rassouli O., Andreakou E., et al. Corticotropin releasing factor promotes breast cancer cell motility and invasiveness. *Mol Cancer*. 2009. № 8. P. 30.
9. Arnsten A. F. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nat Neurosci*. 2015. № 18. P. 1376–1385.
10. Ay S., Eryilmaz M. A, Aksoy N., et al. Is early detection of colon cancer possible with red blood cell distribution width? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. № 16. P. 753-756.

11. Balta S., Demirkol S., Unlu M., Celik T. Other inflammatory markers should be kept in mind when assessing the mean platelet volume. *Platelets*. 2014. № 25. P. 552-553.
12. Borné Y., Smith J. G, Melander O., Engström G. Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: a population-based cohort study. *Heart*. 2014. № 100. P. 1119-1124.
13. Bornschein J., Kandulski A., Selgrad M., Malfertheiner P. From gastric inflammation to gastric cancer. *Dig Dis*. 2010. № 28. P. 609-614.
14. Brandetti E. et al. MYCN is an immunosuppressive oncogene dampening the expression of ligands for NK-cell-activating receptors in human high-risk neuroblastoma. *Oncoimmunology*. 2017. № 6(6). e1316439.
15. Cakal B., Akoz A. G, Ustundag Y., et al. Red cell distribution width for assessment of activity of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2009. № 54. P. 842-847.
16. Caronni N., Savino B., Bonocchi R. Myeloid cells in cancer-related inflammation. *Immunobiology*. 2015. № 220(2). P. 249–253.
17. Chang A., Le C. P, Walker A. K, Creed S. J, Pon C. K, Albold S., et al.  $\beta$ 2-Adrenoceptors on tumor cells play a critical role in stress-enhanced metastasis in a mouse model of breast cancer. *Brain Behav Immun*. 2016. № 57. P. 106–115.
18. Charoentong P. et al. Pan-cancer immunogenomic analyses reveal genotype-immunophenotype relationships and predictors of response to checkpoint blockade. *Cell Rep*. 2017. № 18(1). P. 248–262.
19. Chavez-Galan L. et al. Much more than M1 and M2 macrophages, there are also CD169(+) and TCR(+) macrophages. *Front Immunol*. 2015. № 6. P. 263
20. Chen H., Liu D., Guo L., Cheng X., Guo N., Shi M. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating beta-adrenergic signaling. *J Pathol*. 2018. № 244. P. 49–60.

21. Chiu D. K et al. Hypoxia induces myeloid-derived suppressor cell recruitment to hepatocellular carcinoma through chemokine (C-C motif) ligand 26. *Hepatology*. 2016. № 64(3). P. 797–813.
22. Chiu D. K et al. Hypoxia inducible factor HIF-1 promotes myeloid-derived suppressor cells accumulation through ENTPD2/CD39L1 in hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*. 2017. № 8(1). P. 517.
23. Cho S. Y, Yang J. J, Suh J. T, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio in anemia. *Platelets*. 2013a. № 24. P. 244-245
24. Cho S. Y, Yang J. J, You E., et al. Mean platelet volume/ platelet count ratio in hepatocellular carcinoma. *Platelets*. 2013b. № 24. P. 375-377.
25. Codony V. L, Tavassoli M. Hypoxia-induced therapy resistance: available hypoxia-targeting strategies and current advances in head and neck cancer. *Transl Oncol*. 2021. №14(3). P. 1010-1017.
26. Colegio O. R et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature*. 2014. № 513(7519). P. 559–563.
27. Cui B., Luo Y., Tian P., Peng F., Lu J., Yang Y., et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells. *J Clin Invest*. 2019. № 129. P.1030–1046.
28. Curtin N. M, Boyle N. T, Mills K. H, Connor T. J. Psychological stress suppresses innate IFN-gamma production via glucocorticoid receptor activation: reversal by the anxiolytic chlordiazepoxide. *Brain Behav Immun*. 2009 № 23. P. 535–547.
29. Dai S. et al. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Front. Oncol*. 2020. Vol.10. P. 1492
30. Demirkol S., Balta S., Kucuk U., Celik T. Mean platelet volume may indicate early diagnosed gastric cancer based on inflammation. *Platelets*. 2015. № 26. P. 99-100.

31. Emami Nejad A. et al. The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell Int.* 2021. № 21(1). P. 62.
32. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013.
33. Ferrari S. M et al. Immune and Inflammatory Cells in Thyroid Cancer Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2019. № 20(18). P. 4413
34. Fichtner-Feigl S., Kesselring R., Strober W. Chronic inflammation and the development of malignancy in the GI tract. *Trends Immunol.* 2015. № 36. P. 451-459.
35. Fock K. M. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014. № 40. P. 250-60.
36. Fock K. M, Talley N., Moayyedi P., et al. Asia-pacific gastric cancer consensus conference. asia-pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008. № 23. P. 351-365.
37. Global Cancer Observatory. URL: <https://gco.iarc.fr/>
38. Goel S. et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases. *Physiol Rev.* 2011. № 91(3). P. 1071–1121.
39. Greten F. R, Grivennikov S. I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019. № 51. P. 27–41.
40. Gungor T., Kanat-Pektas M., Sucak A., Mollamahmutoglu L. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet.* 2009. № 279. P. 53-56.
41. Han J. S, Park T. S, Cho S. Y, Joh J. H, Ahn H. J. Increased mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in Korean patients with deep vein thrombosis. *Platelets.* 2013. № 24. P. 590-593.
42. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011. № 144(5). P. 646–674.

43. Hartgrink H. H, Jansen E. P, van Grieken N. C, van de Velde C. J Gastric cancer. *Lancet*. 2009. № 374. P. 477-490
44. He W., Yin C., Guo G., et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*. 2013. № 30. P. 439.
45. Hinshaw D. C, Shevde L. A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. *Cancer Res*. 2019. № 79(18). P. 4557–4566.
46. Hsu J. T, Liao C. K, Le P. H, et al. Prognostic value of the preoperative neutrophil to lymphocyte ratio in resectable gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015. № 94. P. 1589.
47. Ikeda M., Furukawa H., Imamura H., et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002. № 9. P. 287-291.
48. Inagaki N., Kibata K., Tamaki T., Shimizu T., Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014. № 83. P. 97-101.
49. Jang H. J, Boo H. J, Lee H. J, Min H. Y, Lee H. Y. Chronic stress facilitates lung tumorigenesis by promoting exocytosis of IGF2 in lung epithelial cells. *Cancer Res*. 2016. № 76. P. 6607–6619.
50. Jiang Y., Xu H., Jiang H., Ding S., Zheng T.. Pretreatment neutrophil-lymphocyte count ratio may associate with gastric cancer presence. *Cancer*. 2016.
51. Jung S., Choe S., Woo H., Jeong H., An H. K, Moon H., et al. Autophagic death of neural stem cells mediates chronic stress-induced decline of adult hippocampal neurogenesis and cognitive deficits. *Autophagy*. 2019. № 16. P. 512–530.
52. Kandemir E. G, Mayadagli A., Karagoz B., et al. Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer. *J Int Med Res*. 2005. № 33. P. 228-35.



53. Khan H. et al. Cancer biomarkers and their biosensors: A comprehensive review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2023. Vol 158. 116813.
54. Kılınçalp S., Ekiz F., Başar O., et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014. № 25. P. 592-594.
55. Kim D. K, Oh S. Y, Kwon H. C, et al. Clinical significances of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in operable gastric cancer. *BMC Cancer*. 2009. № 9. P. 155.
56. Kisucka J., Butterfield C. E, Duda D. G, et al. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003. № 103. P. 855-860.
57. Kose M., Celik F., Kose S. K, Arioiz D. T, Yilmazer M. Could the platelet-to-lymphocyte ratio be a novel marker for predicting invasiveness of cervical pathologies? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. № 16. P. 923-926.
58. Lee S., Oh S. Y, Kim S. H, et a.l. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013. № 13. P. 350.
59. Leung W. K, Wu M. S, Kakugawa Y., et al. Asia pacific working group on gastric cancer. screening for gastric cancer in asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol*. 2008. № 9. P. 279-287.
60. Li Q. Q, Lu Z. H, Yang L., et al. Neutrophil count and the inflammation-based glasgow prognostic score predict survival in patients with advanced gastric cancer receiving first-line chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. № 15. P. 945-950.
61. Lian L., Xia X. Y, Zhou C., et al.. Application of platelet/ lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2015. № 15. P. 899-907.

62. Liang W., Ferrara N. The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis. *Cancer Immunol Res.* 2016. № 4(2). P.83–91.
63. Lippi G., Targher G., Montagnana M., et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009. № 133. P. 628-632.
64. Lupia E., Goffi A., Bosco O., Montrucchio G. Thrombopoietin as biomarker and mediator of cardiovascular damage in critical diseases. *Mediators Inflamm.* 2012, 390892
65. Manz D. H, Blanchette N. L, Paul B. T, Torti F. M, Torti S. V. Iron and cancer: recent insights. *Ann NY Acad Sci.* 2016. P. 1-12.
66. Martínez-Lostao L., Anel A., Pardo J. How do cytotoxic lymphocytes kill cancer cells? *Clin Cancer Res.* 2015. № 21(22). P. 5047–5056.
67. McKlveen J. M, Myers B. , Flak J. N, Bundzikova J., Solomon M. B, Seroogy K. B, et al. Role of prefrontal cortex glucocorticoid receptors in stress and emotion. *Biol Psychiatry.* 2013. № 74. P. 672–679.
68. McNeil C. Stress reduction: three trials test its impact on breast cancer progression. *J Natl Cancer Inst.* 1998. № 90. P. 12–14.
69. Molinaro R et al. Inflammation and cancer: in medio stat nano. *Curr Med Chem.* 2018. № 25(34). P. 4208–4223.
70. Montagnana M., Cervellin G., Meschi T., Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2012. № 50. P. 635-41.
71. Moreno Ayala M. A, Li Z., Page M. Treg programming and therapeutic reprogramming in cancer. *Immunology.* 2019. № 157(3). P. 198–209.
72. Mu X. et al. Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization via the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer. *Cell Cycle.* 2018. № 17(4). P. 428–438.
73. Multhoff G., Vaupel P. Hypoxia compromises anti-cancer immune responses. *Adv Exp Med Biol.* 2020. № 1232. P.131–143.

74. Murray P. J, Wynn T. A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*. 2011. № 11(11). P. 723–737.
75. Najjar Y. G et al. Myeloid-derived suppressor cell subset accumulation in renal cell carcinoma parenchyma is associated with intratumoral expression of IL1 $\beta$ , IL8, CXCL5, and Mip-1 $\alpha$ . *Clin Cancer Res*. 2017. № 23(9). P. 2346–2355.
76. Nash G. F, Turner L. F, Scully M. F, Kakkar A. K. Platelets and cancer. *Lancet Oncol*. 2002. № 3. P. 425-430.
77. Ohue Y., Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci*. 2019. № 110(7). P. 2080–2089.
78. Osada J., Rusak M., Kamocki Z., Dabrowska M. I, Kedra B. Platelet activation in patients with advanced gastric cancer. *Neoplasma*. 2010. № 57. P. 145-150.
79. Ostrand-Rosenberg S. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Curr Opin Genet Dev*. 2008. № 18(1). P. 11–18.
80. Ostrand-Rosenberg S., Fenselau C. Myeloid-derived suppressor cells: immune-suppressive cells that impair antitumor immunity and are sculpted by their environment. *J Immunol*. 2018. № 200(2). P. 422–431.
81. Parker J., Klein S. L, McClintock M. K, Morison W. L, Ye X., Conti C. J, et al. Chronic stress accelerates ultraviolet-induced cutaneous carcinogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2004. № 51. P. 919–922.
82. Pęczek P. et al. Cancer-associated inflammation: pathophysiology and clinical significance. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2023. №149. P. 2657–2672.
83. Pérez-Tomás R., Pérez-Guillén I. Lactate in the Tumor Microenvironment: An Essential Molecule in Cancer Progression and Treatment. *Cancers (basel)*. 2020. № 12(11). P.3244.

84. Pietrzyk L., Torres A., Maciejewski R., Torres K. Obesity and obese-related chronic low-grade inflammation in promotion of colorectal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015. № 16. P. 4161-4168.
85. Pietrzyk, L., Plewa, Z., Denisow-Pietrzyk, M., Zebrowski, R., & Torres, K. Diagnostic Power of Blood Parameters as Screening Markers in Gastric Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2016. № 17(9). P. 4433-4437.
86. Quigley D. et al. Lymphocyte invasion in IC10/basal-like breast tumors is associated with wild-type TP53. *Mol Cancer Res.* 2015. № 13(3). P. 493–501.
87. Riley V. Mouse mammary tumors: alteration of incidence as apparent function of stress. *Science.* 1975. № 189. P. 465–467.
88. Salmaso N., Stevens H. E, McNeill J., ElSayed M., Ren Q., Maragnoli M. E, et al. Fibroblast growth factor 2 modulates hypothalamic pituitary axis activity and anxiety behavior through glucocorticoid receptors. *Biol Psychiatry.* 2016. № 80. P. 479–89.
89. Sategna Guidetti C., Scaglione N., Martini S. Red cell distribution width as a marker of coeliac disease: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002. № 14. P. 177-181.
90. Saul A. N, Oberyszyn T. M, Daugherty C., Kusewitt D., Jones S., Jewell S., et al. Chronic stress and susceptibility to skin cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005. № 97. P. 1760–1767.
91. Seretis C., Seretis F., Lagoudianakis E., Gemenetzis G., Salemis N. S. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *Clin Med Res.* 2013. № 5. P. 121-126.
92. Shapouri-Moghaddam A. et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018. № 233(9). P. 6425–6440.
93. Shimada H., Takiguchi N., Kainuma O., et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2010. № 13. P. 170-176.

94. Slavka G., Perkmann T., Haslacher H., et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for over all vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011. № 31. P. 1215-1218.
95. Subhash V. V, Ho B. Inflammation and proliferationa causal event of host response to Helicobacter pylori infection. *Microbiol.* 2015. № 161. P. 1150-1160.
96. Szebeni G. J et al. Infammation and cancer: extra- and intracellular determinants of tumor-associated macrophages as tumor promoters. *Mediators Inflamm.* 2017. № 1. 9294018
97. Templeton A. J, Ace O., McNamara M. G, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014. № 23. P. 1204-1212.
98. Thompson C. B, Jakubowski J. A, Quinn P. G, Deykin D., Valeri C. R. Platelet size and age determine platelet function independently. *Blood.* 2014. № 63. P. 1372-1375.
99. Tu L. et al. Assessment of the expression of the immune checkpoint molecules PD-1, CTLA4, TIM-3 and LAG-3 across diferent cancers in relation to treatment response, tumor-infiltrating immune cells and survival. *Int J Cancer.* 2020. № 147(2). P.423–439.
100. Tüzün A., Keskin O., Yakut M., Kalkan C., Soykan I. The predictive value of mean platelet volume, plateletcrit and red cell distribution width in the differentiation of autoimmune gastritis patients with and without type I gastric carcinoid tumors. *Platelets.* 2014. № 25. P. 363-366.
101. Vakkila J., Lotze M. T. Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol.* 2014. № 4. P. 641-648.
102. Vito A., El-Sayes N., Mossman K. Hypoxia-driven immune escape in the tumor microenvironment. *Cells.* 2020. № 9(4). P. 992.
103. Voutsadakis I. A Thrombocytosis as a prognostic marker in gastrointestinal cancers. *World J Gastrointest Oncol.* 2014. № 6. P. 34-40.

104. Wang F. M, Xu G., Zhang Y., Ma L. L. Red cell distribution width is associated with presence, stage, and grade in patients with renal cell carcinoma. *Dis Markers*. 2014. № 2014. 860419.
105. Wang G. et al. Targeting YAP-Dependent MDSC Infiltration Impairs Tumor Progression. *Cancer Discov*. 2016. № 6(1). P. 80–95.
106. Wang Q. et al. Tumor evolution of glioma-intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment. *Cancer Cell*. 2017. № 32(1). P. 42-56.
107. Wellenstein M. D, de Visser K. E. Cancer-cell-intrinsic mechanisms shaping the tumor immune landscape. *Immunity*. 2018. № 48(3). P.399–416.
108. Wu L., Zhang X. H. Tumor-associated neutrophils and macrophages-heterogenous but not chaotic. *Front Immunol*. 2020. № 11. 553967.
109. Yamanaka T., Matsumoto S., Teramukai S., et al. The base line ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncol*. 2007. № 73. P. 215-220.
110. Yang H., Xia L., Chen J., Zhang S., Martin V., Li Q., et al. Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity. *Nat Med*. 2019. №25. P.1428–1441.
111. Yang L., Lin P. C. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression. *Semin Cancer Biol*. 2017. № 47. P. 185–195.
112. Yang L., Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol*. 2017. № 10(1). P. 58.
113. Yu L., Lv C. Y, Yuan A. H, Chen W., Wu A. W.. Significance of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015. № 21. P. 6280-6286.
114. Zhang R. et al. Cancer-associated fibroblasts enhance tumor-associated macrophages enrichment and suppress NK cells function in colorectal cancer. *Cell Death Dis*. 2019. № 10(4). P. 273.

115. Zhang X., Zhang Y., He Z., Yin K., Li B., Zhang L., et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2. *Cell Death Dis.* 2019. № 10. P. 788.
116. Zhi X., Li B., Li Z., Zhang J., Yu J., Zhang L., et al. Adrenergic modulation of AMPKdependent autophagy by chronic stress enhances cell proliferation and survival in gastric cancer. *Int J Oncol.* 2019. № 54. P. 1625–1638.
117. Zhou J. et al. Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies. *Front Oncol.* 2020a. № 10. P. 188
118. Zhou K. et al. Targeting tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. *Oncol Lett.* 2020b. № 20(5). P. 234
119. Zhou Q. G, Zhu L. J, Chen C., Wu H Y, Luo C. X, Chang L., et al. Hippocampal neuronal nitric oxide synthase mediates the stress-related depressive behaviors of glucocorticoids by downregulating glucocorticoid receptor. *J Neurosci.* 2011. № 31. P. 7579–7590.
120. Zhu H. et al. CXCR2(+) MDSCs promote breast cancer progression by inducing EMT and activated T cell exhaustion. *Oncotarget.* 2017. № 8(70). P. 114554–114567.