

## ФАКТОРЫ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМЕ МАТКИ

Златник Е.Ю., Никитин И.С., Никитина В.П., Новикова И.А., Кравцова О.Е.,  
Бахтин А.В., Селютин О.Н.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, РФ, elena-zlatnik@mail.ru*

В работе проведено сравнительное исследование факторов локального клеточного иммунитета при злокачественных и доброкачественных опухолях эндометрия (раке эндометрия и миоме матки). Методом проточной цитофлюориметрии исследовали лимфоцитарный состав гомогената опухолевой и немалигнизированной ткани 45 больных, которым первым этапом лечения выполнялась операция по поводу данных заболеваний. Установлено преобладание в обеих опухолях Т-лимфоцитов над В-лимфоцитами, а CD3+CD8+ и CD3+CD4+. Полученные различия характеризовались более высокими уровнями Т-лимфоцитов (CD3+CD4+ и CD3+CD8+) в ткани рака эндометрия по сравнению как с непораженной тканью эндометрия, так и с тканью миомы, тогда как содержание НК-клеток в ткани рака эндометрия, напротив, было снижено. Отмечено доминирование влияния злокачественной опухоли, развивающейся вместе с доброкачественной у одной больной, на формирование иммунологического окружения последней.

Ключевые слова: рак эндометрия, миома матки, локальный иммунитет, Т-лимфоциты, натуральные киллеры.

## FACTORS OF LOCAL IMMUNITY IN ENDOMETRIAL CARCINOMA AND MYOMA

Zlatnik E.Y., Nikitin I.S., Nikitina V.P., Novikova I.A., Kravtsova O.E.,  
Bakhtin A.V., Selyutina O.N.

*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, elena-zlatnik@mail.ru*

Comparative study of factors of local cellular immunity in tissues of malignant and benign tumors (endometrial carcinoma and myoma) was carried out. Content of various lymphocytes subsets was estimated by flow cytometry in homogenized samples of tumor and healthy tissues removed during the surgery which was the first stage of treatment in 45 patients. The prevalence of T-lymphocytes over B-cells and of CD3+CD8+ over CD3+CD4+ cells was found in both kinds of tumors. The differences between them were characterized by higher percentage of T-lymphocytes (CD3+CD4+ and CD3+CD8+) in carcinoma compared to myoma as well as in carcinoma compared to healthy endometrial tissue while NK-cells` levels in contrast were decreased. Domination of malignant tumors` influence on the formation of immunologic microenvironment of the benign one during their development in one patient was stated.

Keywords: endometrial carcinoma, myoma, local immunity, T-lymphocytes, natural killers.

Гиперпластические процессы эндометрия до сих пор представляют собой чрезвычайно важную и многогранную проблему онкогинекологии. Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией гиперпластических процессов эндометрия к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномичных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики и выбора методов лечения [1, 8]. Имея неодинаковую степень развития, гиперпластические процессы нередко становятся благоприятным фоном для возникновения предрака, а затем и рака эндометрия [5, 10].

За последние 20 лет отмечен неуклонный рост частоты рака тела матки [6], который занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, встречающихся у женщин.

В последние годы получены новые данные о патогенетических механизмах формирования и развития рака эндометрия [1, 5, 9]; в частности, установлена тесная взаимосвязь репродуктивной и иммунной систем. В ряде научных исследований убедительно доказан тот факт, что состояние клеточного и гуморального иммунитета является одним из основных факторов, определяющих течение заболевания, в том числе рака эндометрия [4, 7]. Работы последних лет показали, что состояние Т- и В-звеньев иммунной системы у женщин с гиперплазией эндометрия характеризуется угнетением количества и функциональной активности Т-клеток, тенденцией к усилению продукции сывороточных рецепторов; при атипической гиперплазии эндометрия описана активация показателей В-клеточного иммунитета, а изменения в системе Т-лимфоцитов оказались менее выраженными [7]. Потенциально важную роль в формировании новообразований играют цитокины, являющиеся не только регуляторными молекулами иммунной системы, но и посредниками межсистемных взаимодействий, но до настоящего времени нет единого мнения о степени их участия в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия. Возможная роль факторов иммунной системы в патогенезе рака эндометрия привлекает внимание исследователей; при этом факторы локального иммунитета, присутствующие в опухоли и прилежащей к ней ткани, остаются малоизученными, а сведения о них немногочисленны и противоречивы.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение некоторых факторов локального иммунитета у больных раком эндометрия и миомой матки.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 45 больных раком эндометрия (РЭ) T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> (30 больных), миомой матки (ММ, 9 больных), а также раком эндометрия в сочетании с миомой матки (РЭ+ММ, 6 больных), которым первым этапом лечения было выполнено хирургическое вмешательство в соответствии с существующими стандартами в отделении онкогинекологии ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. Сравнительная характеристика групп больных по возрасту и сопутствующей патологии не выявила достоверных различий, что позволило провести анализ результатов исследования.

Состояние локального иммунитета изучали в образцах тканей опухоли и здоровой ткани, взятых при проведении оперативного вмешательства. Удаленные опухоли подвергались патоморфологическому исследованию; кроме того, отдельные фрагменты опухолевой и визуально немалигнизированной ткани, которую считали здоровой, гомогенизировали с помощью дезагрегирующего устройства BD Medimachine. В гомогенатах тканей определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов на проточном цитометре FACSCantoII (BD) с панелью антител Т-, В-, NK (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56), результаты выражали в процентах от общего количества лимфоцитов.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона, метод непрямых разностей).

### Результаты исследования

Результаты исследования представлены в табл. 1 и на рис. 1, 2.

**Таблица 1**

Показатели локального клеточного иммунитета в образцах тканей больных РЭ и ММ

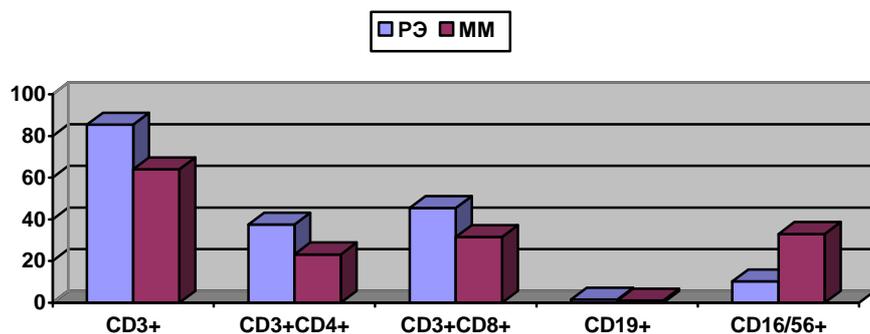
Образцы тканей	Субпопуляции лимфоцитов, %				
	CD3+	CD3+CD4+	CD3+CD8+	CD19+	CD16/56+
Опухоль РЭ (n=21)	85,75±2,17* **	37,47±4,37* **	45,5±3,8 **	1,48±0,46	10,2±2,14* **
Опухоль ММ (n=9)	64,24±5,66	23,2±3,07	31,5±3,5	1,01±0,4	32,84±6,12
Здоровая ткань больных РЭ (n=19)	73,5±3,17 ***	24,4±1,5	43,0±3,74 ***	1,82±0,68	22,0±3,0 ***
Здоровая ткань больных ММ (n=9)	59,24±4,76	20,14±3,17	29,14±2,34	0,76±0,11	38,0±4,8

Примечание. \* – статистически достоверные отличия показателей опухолевой ткани РЭ от здоровой ( $p < 0,05$ ); \*\* – статистически достоверные отличия показателей опухолевой ткани РЭ от ММ; \*\*\* – статистически достоверные отличия показателей здоровой ткани РЭ от ММ.

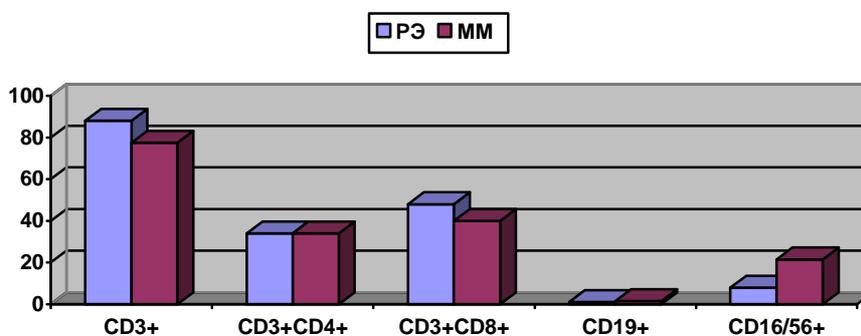
Как видно из табл.1, показатели количества лимфоцитов некоторых субпопуляций, присутствующих в образцах опухолевой ткани, статистически достоверно отличаются от соответствующих показателей немалигнизированной ткани. Так, процентное содержание Т-лимфоцитов в ткани РЭ оказалось выше за счет CD3+CD4+ клеток, а NK-лимфоцитов – ниже, чем в непораженной ткани; уровни CD3+CD8+ и В-лимфоцитов не различаются. При проведении аналогичного анализа показателей локального клеточного иммунитета в образцах тканей больных ММ статистически достоверных отличий от показателей здоровой ткани не отмечено. Сопоставление факторов локального иммунитета в ткани злокачественной и доброкачественной опухолей показало, что содержание Т-лимфоцитов исследованных субпопуляций было статистически достоверно выше в ткани РЭ по сравнению с тканью ММ, а содержание натуральных киллеров, напротив, выше в ткани ММ (табл. 1). Обращает на себя внимание, что характеристики непораженной ткани также имеют статистически значимые различия: при РЭ в ее образцах уровни CD3+ и CD3+CD8+ лимфоцитов были выше, а уровень CD16+/56+ клеток, напротив, ниже, чем при ММ.

Ситуация развития в одном органе двух опухолей, одна из которых злокачественная, а другая доброкачественная, может отразиться на их лимфоцитарном микроокружении и

детализировать взаимоотношения «опухоль-организм» в таких случаях. Сравнительная характеристика исследованных показателей в образцах тканей РЭ и ММ, развивающихся по отдельности и вместе, представлена на рис. 1 и 2.



А



Б

Рис. 1. Сравнительная характеристика тканевого содержания лимфоцитов в опухолях больных РЭ и ММ при их раздельном и совместном развитии.

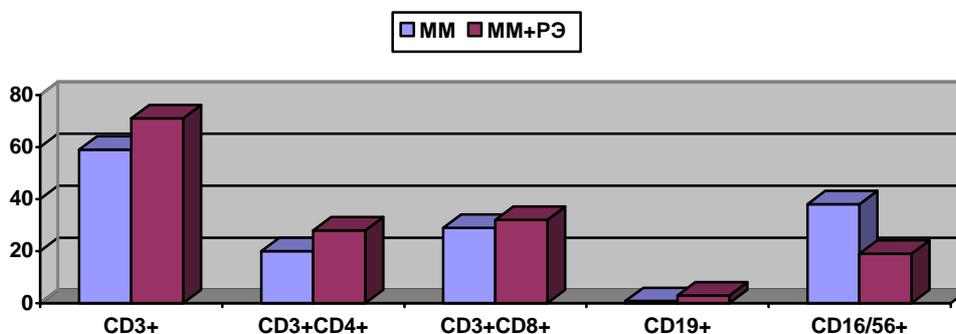
А – при РЭ и ММ, выявленных у разных больных;

Б – при РЭ и ММ, выявленных у одной больной

Как видно из рис. 1, при одновременном развитии злокачественной и доброкачественной опухоли характеристики лимфоцитарного микроокружения доброкачественной опухоли оказываются ближе к наблюдаемым при злокачественной. Так, если при ММ в отсутствие РЭ показан ряд отличий содержания лимфоидных субпопуляций от обнаруженных при РЭ (рис. 1А), то при одновременном наличии ММ и РЭ большинство этих различий нивелируется (касающиеся содержания CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ клеток); статистически значимые различия сохраняются только для NK-клеток (рис. 1Б). Возможно, это отражает дистантное влияние злокачественной опухоли на окружение доброкачественной.

Интересно, что непораженная ткань эндометрия у больных ММ и у больных РЭ+ММ, также имела ряд различий по составу лимфоцитов исследованных субпопуляций (рис. 2), а

именно, в первом случае ткань содержала меньше Т- и В-лимфоцитов и больше НК-клеток ( $59,24 \pm 4,76$ ,  $0,76 \pm 0,11$  и  $38,0 \pm 4,8\%$  против  $71,4 \pm 1,89$ ,  $2,98 \pm 0,97$  и  $19,4 \pm 1,4\%$  соответственно; для всех показателей  $p < 0,05$ ). Напротив, при РЭ лимфоцитарный состав как опухоли, так и немалигнизированной ткани вне зависимости от наличия или отсутствия у больных ММ был аналогичен.



*Рис. 2. Сравнительная характеристика тканевого содержания лимфоцитов в немалигнизированной ткани при ММ в зависимости от наличия у больной РЭ*

### **Заключение**

Таким образом, при ММ, развивающейся вместе с РЭ, в формировании иммунологического окружения доминирует влияние последнего, т.е. лимфоцитарный состав ткани опухоли и близлежащей непораженной ткани менее значительно отличается от показателей, обнаруженных при РЭ, чем при ММ в отсутствие РЭ. Нами ранее получены подобные различия при анализе тканевого цитокинового состава в одновременно удаленных аденоматозных полипах и аденокарциномы толстой кишки, т.е. влияние злокачественной опухоли на спектр факторов локального иммунитета оказалось преобладающим над доброкачественной [2].

Итак, обнаружены черты как сходства, так и различий показателей локального иммунитета в доброкачественных и злокачественных опухолях эндометрия. К первым относится выраженное преобладание лимфоцитов Т-ряда над В-клетками в ткани обеих опухолей и немалигнизированных образцов, что присуще многим тканям по сравнению с периферической кровью [2, 3]. Вторые определяются преимущественным накоплением CD3+CD4+ и CD3+CD8+ клеток в ткани злокачественной опухоли, а НК-лимфоцитов – в ткани доброкачественной. Частично такие различия найдены и в непораженной ткани, что, по нашему мнению, свидетельствует о дистантном влиянии РЭ на состав иммунологического микроокружения, о чем также говорит приближение характеристик последнего в ткани ММ и прилежащей к ней здоровой ткани к характеристикам, наблюдаемым при РЭ, в случае развития обоих новообразований у одной больной. Описанные в литературе сведения о более высоком содержании CD3+CD8+ клеток и более низком количестве НК-лимфоцитов в крови

больных ММ по сравнению с РЭ при высоком уровне В-лимфоцитов при обоих новообразованиях [7], на наш взгляд, подтверждают особенности локального иммунитета по сравнению с системным и необходимость их исследования для понимания процессов взаимодействия «опухоль-организм», происходящих на органном и тканевом уровне.

### Список литературы

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). — М.: Изд-во Дмитрийд График Групп, 2008. — 216 с.
2. Златник Е.Ю., Никипелова Е.А, Непомнящая Е.М. и др. Морфо-иммунологические параллели в раковых опухолях и аденомах толстой кишки // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2014. — № 5. — С.145.
3. Златник Е.Ю., Неродо Г.А., Бахтин А.В. и др. Характеристика общего и локального клеточного иммунитета у больных раком яичника // Международный журнал экспериментального образования. Медицинские науки. — 2014. — № 1. — С. 72-75.
4. Пашов А.И., Цхай В.Б., Камзалакова Н.И. и др. Особенности иммунного статуса больных раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухоли // Вестн. НГУ им. Н.И. Лобачевского. — 2004. — Вып. 2. — С. 55–58.
5. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. Современные представления об этиопатогенезе гиперпластических процессов в перименопаузе // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2007. — № 4 (24). — С. 3-7.
6. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (Заболеваемость и смертность). — М., 2008.
7. Янченко О.С., Конторщикова Е.Ю., Шахова К.А. и др. Особенности иммунного статуса больных миомой матки и раком эндометрия // Вестн. НГУ им. Н.И. Лобачевского. — 2012. — Вып. 2–3. — С. 300–303.
8. International collaborations in cancer control and the 3rd international Cancer Control Congress. Timori Milan. — 2009. — Vol. 95. — P. 579-596.
9. Varma R. Soneja H., Bhatia K., et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG – IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia – along-term follow-up study// Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008. Vol. 139. P. 169–175.
10. Zheng W., Xie D., Cerhan J. R., et al. Main Biomarkers of cancer endometrium // Epidemiol Biomarkers Prev. 2001. Vol. 10. P. 89–94.

**Рецензенты:**

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону;

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону.