



Эсанкулова Бустоний Собировна, Улмасов Фирдавс Гайратович
Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

АНАЛИЗ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОГИСТОХИМИИ

Эсанкулова Бустоний Собировна, Улмасов Фирдавс Гайратович
Самарқандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарқанд

ANALYSIS OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT OF OVARIAN TUMORS USING IMMUNOHISTOCHEMISTRY

Esankulova Bustonoy Sobirovna, Ulmasov Firdavs Gayratovich
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Ёмон сифатли тухумдон ўсмалари ичида эпителиал тури 90% ни ташкил қилса, 85% ҳолларда сероз карциномалар ташкил қилади. Айнан тухумдон ўсмалари юқори молекуляр ва генетик даражада гетерогенлик хусусияти туфайли уларни даволашда керакли аниқ даво топиш қийин, чунки улар химоотерапевтик дориларга нисбатан қаршиликка эга. 2020-2024 йиллар оралигида РИО ва РИАТМ Самарқанд филиали ҳамда CellDigit онкогенетика ва патоморфология лабораторияларида 74 нафар тухумдон сероз раки билан касалланган беморларда моноклонал антитаначалар қўлаш орқали CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 ва CD16 иммуногистохимия қилинди. Беморлар ўртача ёши 53±12 ёшни ташкил қилди. Контрол гуруҳга 70 нафар яхши сифатли ўсма билан касалланган беморлар гуруҳи танлаб олинди. Натижаларга кўра тухумдон ракиннинг барча босқичларида айнан CD11b+, CD14+ макрофаглари ўсманинг микромуҳитида аниқланди. Ундан кейинги ўринларда CD3+ лимфоцитлари, CD8+ ва CD4+, CD16+ хужайралари эса кам миқдорларда аниқланди. Ўсма дифференция даражасига боғлиқ бўлмаган ҳолда касаллик босқичи ошган сари (CD11b+, CD14+) макрофаглар ва (CD3+, CD16+) лимфоцитлар сони камайиши аниқланди. CD4+ ва CD8+ хужайралари ҳам касаллик босқичи ошган сари камайди ва бу кўрсаткич айнан ўсманинг кам дифференциялашган ўсмаларида яққол намоён бўлди.

Калит сўзлар: тухумдон сероз раки, юқори дифференциялашган, кам дифференциялашган, моноклонал антитаначалар, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD16.

Abstract. Malignant epithelial tumors of the ovaries account for 90% of all tumors, of which serous carcinomas represent 85%. Due to the high molecular and genetic heterogeneity of ovarian tumors, finding an effective targeted treatment is challenging, as they exhibit resistance to chemotherapeutic drugs. From 2020 to 2024, a study was conducted at the RIO and RIATM branches in Samarkand, as well as in the CellDigit laboratories for oncogenetics and pathomorphology, using monoclonal antibodies for the immunohistochemical analysis of CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, and CD16 in 74 patients with serous ovarian cancer. The average age of the patients was 53±12 years. A control group of 70 patients with benign tumors was selected. The results showed that CD11b+ and CD14+ macrophages were identified in the tumor microenvironment at all stages of serous ovarian cancer. CD3+ lymphocytes, followed by CD8+ and CD4+, as well as CD16+ cells, were detected in smaller quantities. Regardless of the tumor differentiation degree, it was observed that as the disease stage increased, the number of (CD11b+, CD14+) macrophages and (CD3+, CD16+) lymphocytes decreased. There was also a decrease in the number of CD4+ and CD8+ cells as the disease progressed, particularly noticeable in less-differentiated tumors.

Keywords: serous ovarian cancer, highly differentiated, poorly differentiated, monoclonal antibodies, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD16.

Қириш. ЖССВ томонидан 2020 йилги статистик маълумотларга кўра, Ўзбекистон Республикасида йилига тухумдон раки билан ўлганлар сони 320 тага ёки умумий ўлим сони ичида 0,20% ни ташкил этган. Ушбу кўрсаткич 100 000 аҳоли орасида 2,24 га тенг ва Ўзбекистон тухумдон раки билан касалланиш бўйича 168-ўринни эгаллайди [1]. Ёмон сифатли тухумдон ўсмалари ичида эпителиал тури 90% ни ташкил қилса, 85% ҳолларда сероз карциномалар ташкил қилади [2-4]. Ўсманинг юқори гетерогенлиги ва химиёрезистент-

лиги туфайли касалликни даволашнинг аниқ бир асосини топиш кўплаб қийинчиликларга сабаб бўлмоқда.

Микромуҳитда ўсма таъсири туфайли иммун профил кучли “редакцияга” учрайди. Иммуносупрессив тармоқ пайдо бўлиши ҳисобига хужайравий иммунитетнинг асосий эффектори Т-лимфоцитлар фаоллиги сусаяди. Микромуҳитда Т-хужайраларининг анергия ҳолатида бўлиши ўсма хужайрасини ингибирловчи экспрессия рецепторларининг фаолияти бузилишига ва цитокинлар секрецияси ҳамда цитотоксик фаоллигини

камайтиради, бу эса ўсма хужайраларининг апоптозга учрашини қийинлаштиради [5].

Цитотоксик CD8⁺ Т-хужайралари иммун тизимини стимуллаш орқали улардаги хотиралар ўсма хужайраларини йўқ қила олади. Микромухитда CD8⁺ Т-хужайраларини CD4⁺ Т-хелперлари 1 (ТН1), яъни (ИНФγ) гамма-интерферон ва (IL-2) интерлейкин-2 ишлаб чиқарувчи тури аниқланади [3]. Бошқа CD4⁺ популяция хужайралари, Т-хелпер 2 (ТН2) билан, IL-4, IL-5 ва IL-13 ларни ишлаб чиқариш орқали В-хужайраларининг иммун жавобини қўллаб туради [4]. Макрофаглар ўсма ўсиши, ангиогенез ва метастазланишда муҳим роль ўйнайди. М1 фенотипли макрофаглар ялғғланишни кўзгатувчи цитокинлар ишлаб чиқаради, М2 фенотипли макрофаглар эса тўқималарнинг қайта тикланишида иштирок этувчи турли ўсиш омилларини ишлаб чиқаради.

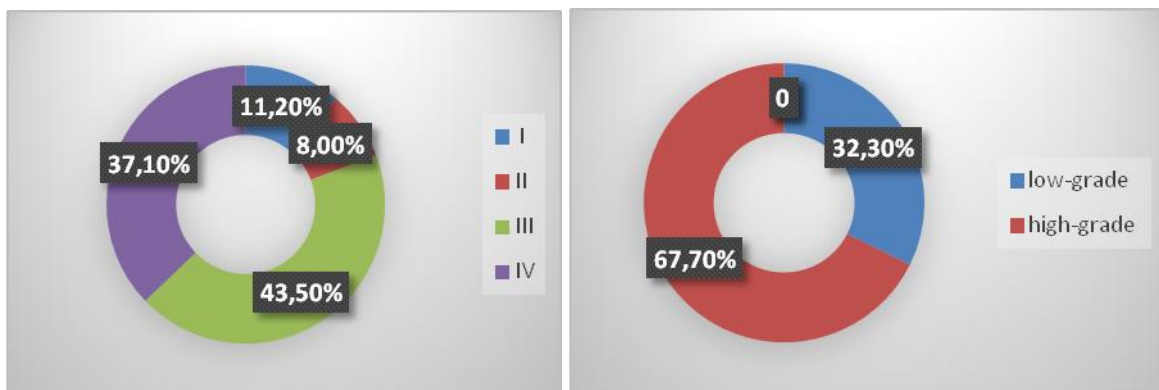
Микромухитдаги М2 хужайралари сонининг орттирилиши салбий прогноз билан боғлиқдир. Ўсма билан боғлиқ макрофаглар (TAMs) микромухитда лимфоцитларнинг дифференциясини сусайтиради, IL-10 каби ингибитор цитокинлар ва ўсишни ўзгартирувчи омиллар (TGF-β) секреция қилади ҳамда Т-хужайраларининг регулятор Трег хужайраларига айланишига ёрдам беради [6]. Ўсма хужайралари VEGF, CCL2, M-CSF ва ангиопоэтин 2 ишлаб чиқариб, моноцитларнинг қон окимидан микромухитга кириб келишига ва ўсма билан боғлиқ макрофагларга (TAM) айланишига ёрдам беради. Масалан, фиброкарсинома хужайралари томонидан CCL2 ортиқча экспрессияси TAMларнинг жалб қилинишига олиб келади ва карциногенезни тезлаштиради. Тухумдон саратони билан касалланган беморларда бу макрофаглар CD68 ва CD163 маркерларининг юқори экспрессияси билан тавсифланади, улар хужайра ташқарисидаги матрицанинг қайта тикланишида ва қон томирларининг ўтказувчанлигини таъминлашда иштирок этади, бу эса ўсманинг инвазияси ва тарқалишига ёрдам беради. TAMларнинг юқори даражада инфилтрацияланиши салбий прогноз ва даволашнинг самарасизлиги билан боғлиқдир. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, TAMларни йўқ қилиш иммунотерапиянинг истикболли усули бўлиши мумкин. Ҳозирги вақтда макрофагларнинг ўсмага таъсири (йўналтирилган миграцияси), уларнинг М1 фенотипидан М2 фенотипига ўтиш механизмлари ва М2 TAMларнинг функцияларига таъсир қилиш усуллари фаол ўрганилмоқда.

Микромухитда мавжуд бўлган мезенхималь ўсма хужайралари (MISK) иммун эффектор хужайралари функцияларини пасайтириш ва регулятор хужайраларнинг фаоллигини ошириш қобилиятига эга. Улар касалликнинг ривожланишида муҳим роль ўйнайди, ўсмалар строма шаклида хужайраларнинг асосини таъминлаб, ўсманинг ўсишига ижобий таъсир кўрсатадиган омилларни секреция қилади.

Материал ва методлар. Тадқиқотда 2020-2024 йиллар оралиғида РИО ва РИАТМ Самарқанд филиали ҳамда CellDigit онкогенетика ва патоморфология лабораторияларида 74 нафар тухумдон сероз раки билан касалланган беморларда моноклонал антитаначалар қўллаш орқали CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 ва CD16 иммуногистохимия қилинди. Беморлар ўртача ёши 53±12 ёшни ташкил қилди. Контрол гуруҳга 70 нафар яхши сифатли ўсма билан касалланган беморлар гуруҳи танлаб олинди.

Натижалар. 74 нафар сероз тухумдон саратони билан касалланган беморлар орасида биринчи босқичдаги беморлар 11,2%, иккинчи босқичдагилар 8,0%, учинчи босқичдагилар 43,5%, тўртинчи босқичдагилар эса 37,1% ни ташкил қилган (1а-расм). Сероз саратон тури бўйича — low-grade сероз саратон 32,3%, high-grade сероз саратон эса 67,7% ни ташкил қилган (1б-расм). Беморларнинг ўртача ёши 53±12 ёшни ташкил қилган.

Иммун хужайралар тухумдонларнинг яхши сифатли ўсмаларда мавжуд бўлсада, уларнинг даражаси пастроқ. Яхши сифатли ўсма (назорат гуруҳи) ва ҳар бир сероз тухумдон саратони босқичларида маркерлар (CD3, CD16) экспрессияси таққосланди. CD3⁺ лимфоцитларни ўрганиш натижасида ўсма жараёнининг I босқичида хужайралар сони максимал 965,0 (942,5; 981,0) га тенг эканлиги аниқланган. Сероз тухумдон саратони II-III босқичларида ўсма микромухитда CD3⁺ экспрессиясининг камайиш тенденцияси кузатилган. IV босқичда эса CD3⁺ хужайралар сони энг кам 356,0 (335,0; 373,0) га тушган, бу эса ўсма жараёнининг ривожланиши билан уларнинг сонининг камайишини тасдиқлайди. Бундай CD3⁺ хужайраларнинг камайиши, эҳтимол, ўсма хужайраларининг Т-лимфоцитлар фенотипини ўзгартиришга, уларни камайиши ва функционал фаоллигини камайитиришга таъсир қилишидан келиб чиқади.



Расм. 1. Сероз тухумдон саратони билан касалланган беморларнинг ўсма жараёнининг босқичлари (а) ва ўсма хужайраларининг дифференциалаш даражалари (б) бўйича тақсимоти.

CD16+ лимфоцитлар ўсма микромухитида ўсма жараёнининг тарқалиши билан боғлиқ ҳолда камайиш тенденциясини кўрсатади. CD16+ хужайралар сони бошқа лимфоцит популяцияларига нисбатан, ўсма касаллиги барча босқичларида энг кам эди. CD3+ ва CD16+ хужайралар сони ва сероз тухумдон саратони босқичлари бўйича low-grade ва high-grade ўрганилганда, гуруҳлар натижалари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар йўқлиги аниқланган. CD4+ ва CD8+ иммун хужайралари тухумдонларнинг яхши сифатли ўсмаларда мавжуд бўлсада, уларнинг даражаси пастроқ. Олинган маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, ўсма микромухитида CD4+ ва CD8+ хужайраларининг гиперэкспрессияси low-grade сероз тухумдон саратони билан касалланган беморларда high-grade саратонига қараганда кўпроқ учрайди. Ракнинг ривожланиши билан микромухитда баъзи иммун хужайралар сонининг камайиш тенденцияси мавжуд бўлиб, бу замонавий тадқиқотлар билан тасдиқланади. Кўплаб ишлар шуни кўрсатдики, эффе́ктор Т-лимфоцитлар ўсма хужайраларини таниб олиш қобилиятини йўқотади, чунки уларнинг экспрессияси паст, мутациялари ёки ўсма антигенларининг заиф тақдимоти мавжуд. Хусусан, ўсма хужайралари кўпинча CD8+ Т-лимфоцитлари учун зарур бўлган МНС I класдаги асосий молекулаларни экспрессия қилишни йўқотади, бу эса ўсма антигенларини таниб олиш қобилиятини пасайтиради. Бундан ташқари, ўсма хужайралари CD80+ ва CD86+ молекулаларини ишлаб чиқармайди, CD8+ Т-лимфоцитларидаги ко-рецептор CD28+ билан ўзаро таъсир қилиш зарур. Бу уларнинг фаоллашишини тўхтатади ва анергияга — хужайралар ташқи сигналларга жавоб бера олмайдиган ҳолатга олиб келади. Ўсма шунингдек, Т-лимфоцитларнинг фаоллашиши ва дифференциаланишини, шунингдек, антиген тақдим этувчи хужайраларнинг функциясини камайтирувчи иммунсупрессив омилларни чиқаради. Макрофагларнинг фенотипи, CD11b ва CD14 ни экспрессия қилувчи, сероз тухумдон саратонида ҳамда яхши сифатли ўсмаларда учрайди, лекин охиригида пастроқ даражада бўлади.

Хулоса. Сероз тухумдон саратони бўйича иммуногистохимёвий тадқиқот натижалари, касаллик босқичига қараб ўсма микромухитидаги иммун хужайралар сонининг сезиларли ўзгаришини кўрсатмоқда. Барча босқичларда (I–IV) энг кўп хужайралар макрофаглар (CD11b+, CD14+) ҳисобланади, улардан кейин CD3+ лимфоцитлар, сўнг CD8+ ва CD4+ хужайралар келади. Энг кам сони эса CD16+ хужайралар орасида кузатилади. Касаллик ривожланиши билан макрофаглар (CD11b+, CD14+) ва лимфоцитлар (CD3+, CD16+) сони, ўсманинг дифференциаланишидан қатъий назар, камаймоқда. CD4+ ва CD8+ хужайралар сони ҳам касаллик босқичи ошган сари камаяди, лекин ўсманинг дифференциаланиш даражаси муҳим рол ўйнайди. IV босқичдаги low-grade сероз тухумдон саратонида ушбу хужайраларнинг энг кам сони қайд этилган. Ушбу таҳлил, сероз тухумдон саратонидаги ўсма хужайраларининг анти-тумор иммун жавобини пасайтириш имкониятини кўрсатади, бу эса иммун хужайраларининг рецепторларини блок қилиш орқали амалга ошади. Бу орқали уларнинг фаоллигини

пасайтиради, ҳамда субпопуляцияларини янада чуқурроқ ўрганиш ва самаралироқ терапия усулларини ишлаб чиқиш учун муҳим нуқтадир.

Адабиётлар:

1. <https://www.worldlifeexpectancy.com/ru/uzbekistan-ovary-cancer>
2. Давыдова И.Ю. и др. (2012). "Сероз хужайрали ўсмалар: клиник кечиши, морфологияси, даволаши". Гинекология журналы, 3-4, 165-168 бетлар.
3. Солопова А.Е. ва бқ. (2016). "Эпителиал тухумдон саратони: патогенези ва диагностика имкониятлари". Акушерлик, Гинекология ва Репродукция журналы, 10 (1), 75-83 бетлар.
4. Солопова А.Е. ва бқ. (2016). "Эпителиал тухумдон саратони. Клиник маъруза". Акушерлик, Гинекология ва Репродукция журналы, 10 (3), 53-65 бетлар.
5. Ҳаликова Л.В. (2014). "Тухумдон саратонига иммун тизимининг реакциясини микдорий гистологик ўрганиш ва унинг прогнози аҳамияти". Креатив жарроҳлик ва онкология журналы, 4, 49-52 бетлар.
6. Златник Е.Ю. ва бошқалар. "Овариал саратонли беморларда ўсмага қарши иммунитетни шакллантиришда иммунологик хотира роли". РГМУ хабарнома-си, 5, 63-73 бетлар.

АНАЛИЗ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОГИСТОХИМИИ

Эсанкулова Б.С., Улмасов Ф.Г.

Резюме. Злокачественные опухоли яичников эпителиального типа составляют 90% среди всех опухолей, из которых серозные карциномы составляют 85%. Именно из-за высокой молекулярной и генетической гетерогенности опухолей яичников трудно найти эффективное целенаправленное лечение, так как они обладают резистентностью к химиотерапевтическим препаратам. В период с 2020 по 2024 год в филиале RIO и RIATM в Самарканде, а также в лабораториях CellDigit по онкогенетике и патоморфологии было проведено исследование с использованием моноклональных антител для иммуногистохимического анализа CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 и CD16 у 74 пациентов с серозным раком яичников. Средний возраст пациентов составил 53±12 лет. В контрольную группу вошли 70 пациентов с доброкачественными опухолями. По результатам исследования было выявлено, что на всех стадиях серозного рака яичников присутствуют макрофаги CD11b+ и CD14+, а также лимфоциты CD3+, CD8+ и CD4+, CD16+, но в меньших количествах. Независимо от степени дифференцировки опухоли было замечено, что с увеличением стадии заболевания уменьшается количество (CD11b+, CD14+) макрофагов и (CD3+, CD16+) лимфоцитов. Также наблюдается снижение количества CD4+ и CD8+ клеток по мере прогрессирования заболевания, особенно заметное у слабо дифференцированных опухолей.

Ключевые слова: серозный рак яичников, высокодифференцированный, низкодифференцированный, моноклональные антитела, CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14, CD16.