

# ХАРАКТЕРИСТИКА ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РОСТКА КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

**С.В. Чулкова<sup>1,2</sup>, А.М. Кожоналиева<sup>2</sup>, И.С. Стилиди<sup>1,2</sup>, А.Д. Палладина<sup>1</sup>,  
И.В. Поддубная<sup>4</sup>, О.П. Колбацкая<sup>1</sup>, К.И. Жордания<sup>1</sup>, Н.А. Купрышина<sup>1</sup>,  
И.И. Бокин<sup>3</sup>, Е.В. Артамонова<sup>1</sup>, Н.Н. Тупицын<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «РНИМУ им. И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> Медицинская клиника НАКФФ, Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Введение.** Одним из перспективных направлений в настоящее время является изучение особенностей кроветворения при злокачественных опухолях. Костный мозг (КМ) является местом генерации предшественников клеточных компонентов крови и их созревания в функционально зрелые формы. Изучение гемопоэза при злокачественных неоплазиях выявило ряд закономерностей, которые демонстрируют вовлеченность КМ в процесс прогрессирования опухоли.

**Цель исследования** — изучение количественных показателей гранулоцитарного роста КМ больных раком яичников (РЯ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 52 больных с верифицированным диагнозом РЯ в возрасте от 29 лет до 81 года. Серозная аденокарцинома составила 90,4% ( $n = 47$ ), эндометриодная аденокарцинома диагностирована у 5,8% ( $n = 3$ ) больных. В исследовании преобладали больные РЯ III стадии. Всем пациентам выполнена пункция КМ, исследование которого проводили морфологическим методом. Оценку параметров и подсчет миелограммы выполняли два независимых врача-морфолога. Оценены содержание миелокариоцитов в пунктате, суммарный процент всего гранулоцитарного роста, процентное содержание молодых и зрелых нейтрофилов, индекс созревания нейтрофилов и связь данных параметров с клинико-морфологическими характеристиками РЯ. У всех пациентов при микроскопии препаратов костного мозга было исключено метастатическое поражение КМ. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.21.

**Результаты.** В ходе исследования установлены снижение клеточности КМ, снижение содержания молодых форм гранулоцитов, преобладание зрелых клеток нейтрофильного ряда у значительной части больных РЯ. Отмечены корреляционные связи между уровнем содержания метамиелоцитов, миелоцитов и клинико-морфологическими характеристиками РЯ. При большем размере опухоли (Т3) снижение уровня миелоцитов наблюдалось чаще: 41,5% против 0%,  $p = 0,012$ . В отношении содержания метамиелоцитов: 12,5% и 73,2% соответственно при Т1 и Т3 ( $p = 0,008$ ).

**Заключение.** Имеется связь уровня содержания гранулоцитов с клиническими характеристиками РЯ. Выявлена связь показателей гранулоцитарного роста со степенью дифференцировки опухоли.

**Ключевые слова:** костный мозг, гранулоциты, рак яичников, серозная аденокарцинома, метамиелоциты, гемопоэз.

## CHARACTERISTIC OF GRANULOCYTIC BONE MARROW LINEAGE IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER: ITS RELATION TO THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES

**S.V. Chyulkova<sup>1,2</sup>, A.M. Kozhonalieva<sup>2</sup>, I.S. Stilidi<sup>1,2</sup>, A.D. Palladina<sup>1</sup>,  
I.V. Poddubnaya<sup>4</sup>, O.P. Kolbatskaya<sup>1</sup>, K.I. Zhordania<sup>1</sup>, N.A. Kupryshina<sup>1</sup>,  
I.I. Bokin<sup>3</sup>, E.V. Artamonova<sup>1</sup>, N.N. Tupitsyn<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>Medical Clinic of the National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow

<sup>4</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

**Introduction.** To date the properties of hematopoiesis in malignant tumors is one of the promising areas of research. Bone marrow is the site of the generation of precursors of the cellular components of the blood and of their maturation into functionally mature forms. The study of hematopoiesis in malignant neoplasia revealed a number of patterns that demonstrate bone marrow involvement into the process of tumor progression.

**Objective** is the assessment of quantitative indicators of granulocytic bone marrow lineage in patients with ovarian cancer.

**Materials and Methods.** The study included 52 patients with verified diagnosis of ovarian cancer aged 29 to 81. Serous adenocarcinoma accounted for 90,4% ( $n = 47$ ) of cases, endometrioid adenocarcinoma was diagnosed in 5,8% ( $n = 3$ ) of patients. Patients with ovarian cancer stage III prevailed in the research. All patients underwent bone marrow biopsy, the tissue sample was examined using morphological method. The evaluation of the parameters and the myelogram calculation was carried out by two independent morphologists. The content of myelokaryocytes in the biopsy specimen, the total percentage of the entire granulocytic lineage, the percentage of young and mature neutrophils, the neutrophil maturation index and the relationship between these parameters and the clinical and morphological features of ovarian cancer were evaluated. Microscopic examination of the bone marrow aspirates excluded metastatic lesions of the bone marrow in all patients. Statistical processing of the data was performed using IBM-SPSS Statistics v.21 software package.

**Results.** The research found a decrease in bone marrow cellularity, a reduction in the young forms of granulocytes, predominance of mature neutrophil cells in a significant number of patients with ovarian cancer. Correlational relationships between the levels of metamyelocyte, myelocyte counts and the clinical and morphological features of ovarian cancer were identified. A decrease in a level of myelocytes was observed more frequently with a larger tumor size (T3): 41,5% versus 0%,  $p = 0,012$ . With regard to myelocyte content: 12,5% and 73,2% respectively in T1 and T3 ( $p = 0,008$ ).

**Conclusion.** There is a relationship between the level of granulocytes and the clinical features of ovarian cancer. A link between the parameters of granulocytic lineage and the degree of tumor differentiation was revealed.

**Keywords:** bone marrow, granulocytes, ovarian cancer, serous adenocarcinoma, metamyelocytes, hematopoiesis.

## Введение

Рак яичников (РЯ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин и занимает 2-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, уступая лишь раку молочной железы (РМЖ) [1]. Эпидемиологические данные последнего десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости РЯ во многих странах мира, в том числе и в России. Выживаемость данной категории больных низкая, что связано с субклиническим течением рака на ранних стадиях и поздней его диагностикой. Лечение больных РЯ на поздних стадиях представляет очень сложную задачу, поскольку возможности хирургического лечения существенно лимитированы и имеется высокий риск прогрессирования. Несмотря на повторные циторедуктивные вмешательства, которые выполняются при прогрессировании РЯ, и агрессивные схемы лекарственной терапии, результаты лечения таких больных все еще далеки от удовлетворительных. При IV стадии опухолевого процесса 5 лет переживают не более 5% больных, при III стадии немногим больше — 15–20% [2].

С целью повышения эффективности лечения широко изучаются возможности иммуноопосредованного воздействия на опухоль. При ряде злокачественных новообразований апробированы таргетная и иммунотерапия. Установлены хорошие клинические эффекты иммунопрепаратов, и такие препараты внедрены в клиническую практику. Эти достижения задают вектор настоящим и новым научным исследованиям, которые нацелены на изучение иммуно-биологических особенностей опухоли, ее микроокружения, а также роли КМ в течении опухолевого процесса [3]. Есть основания полагать, что клеточный состав КМ может иметь важное клиническое значение.

В исследованиях, посвященных изучению КМ и его роли как центрального органа иммунной системы при РМЖ, установлены определенные изменения гемопоэза, которые рождают много вопросов и требуют углубленного анализа [4]. В своей работе О.В. Крохина и соавт. показали, что гемопоэз у больных РМЖ имеет следующие особенности: повышены уровни моноцитов и лимфоцитов, снижена клеточность КМ [5]. Другими авторами были выявлены изменения эритроидного роста при

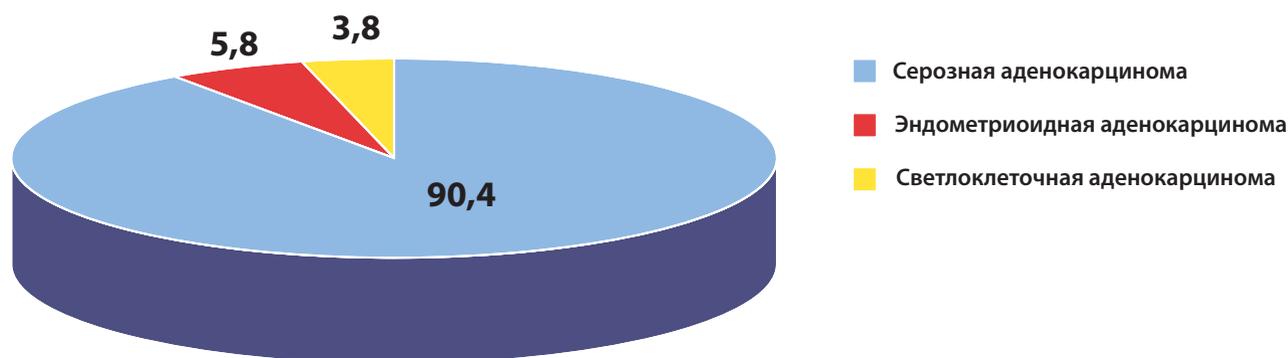


Рис. 1. Распределение больных РЯ в зависимости от гистологического типа (%)

РМЖ: уменьшение базофильных и полихроматофильных форм при одновременном увеличении уровня оксифильных нормобластов [6].

Уменьшение клеточности КМ, снижение числа нейтрофильных метамиелоцитов в гранулоцитарном ростке, нарастание оксифильных нормобластов установлены при плоскоклеточном раке головы и шеи [7]. Также авторами выявлены особенности дифференцировки эритрокариоцитов в зависимости от размера первичной опухоли. Изменение показателей гемопоэза установлено при меланоме и при раке легкого, которое наблюдалось при наличии диссеминированных опухолевых клеток в КМ [8, 9].

Представленные публикации свидетельствуют, что развитие и прогрессирование злокачественного новообразования сопряжены с перестройкой гемопоэза. Поэтому исследование КМ у онкологических больных является важным этапом на пути понимания взаимосвязи опухоли и иммунной системы, что в последующем может помочь созданию новых стратегий иммуноориентированной терапии. Это послужило основанием для проведения данного исследования, целью которого является изучение особенностей гранулоцитопоза у больных РЯ.

### Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужили образцы КМ 52 больных в возрасте от 29 лет до 81 года (средний возраст — 55,2 года). Все больные прошли обследование и находились под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Диагноз РЯ у всех больных был верифицирован морфологически.

В большинстве случаев установлена серозная аденокарцинома (90,4%,  $n = 47$ ). Эндометриоидная аденокарцинома диагностирована у 5,8% ( $n = 3$ ) больных, светлоклеточная — у 3,8% ( $n = 2$ ) (рис. 1).

В зависимости от степени злокачественности серозной аденокарциномы яичников больные распределились следующим образом: high grade установлена в 46,8% случаев ( $n = 22$ ), low grade — в 12,8% ( $n = 6$ ), нет данных о дифференцировке опухоли — 40,4% ( $n = 19$ ) (табл. 1).

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в табл. 2. Как видно из таблицы, в исследовании преобладали больные РЯ III стадии.

В соответствии с размером первичной опухоли (pT) распределение было следующим: T1 — 15,4% ( $n = 8$ ), T2 — 7,7% ( $n = 4$ ), T3 и T4 — 76,9% ( $n = 40$ ).

Преобладали больные с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах (N0) — 67,3% ( $n = 35$ ), N1 — 13,5% ( $n = 7$ ), Nx — 19,2% ( $n = 10$ ).

Таблица 1

**Распределение больных по степени злокачественности серозной аденокарциномы яичников**

Степень злокачественности серозного РЯ	Абсолютное количество больных, (%)
Нет данных	19 (40,4)
High grade	22 (46,8)
Low grade	6 (12,8)
Итого	47 (100,0)

Таблица 2

**Распределение больных РЯ  
по стадиям опухолевого процесса**

Стадия	Абсолютное количество больных, (%)
I	8 (15,4)
II	4 (7,7)
III	32 (61,5)
IV	8 (15,4)
Итого	52 (100)

Морфологическое исследование аспирата костного мозга проводилось в лаборатории иммунологии гемопозза клинично-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Материал для исследования получен путем пункции задней ости подвздошной кости (*spina iliaca posterior superior*) по общепринятой методике. Объем пунктата не превышал 0,25–0,5 мл во избежание контаминации периферической кровью. Из каждого пунктата приготавливали по 6 морфологических препаратов для более надежного выявления макрометастатического поражения при световой микроскопии. Фиксированные в готовом красителе Май-Грюнвальда препараты КМ окрашивались затем в течение 30 мин по методу Романовского. Для этого использовали раствор из 1 мл готовой жидкой краски + 5,8–6,0 мл основного буферного раствора + 47 мл дистиллированной воды. Микроскопия готовых препаратов осуществлялась двумя независимыми экспертами-морфологами. На гематологическом анализаторе проводился подсчет количества миелокарицитов КМ. Процентный подсчет клеток пунктата проводился по методу М.И. Аринкина, а рас-

чет индексов миелограммы — по методу Г.И. Алексеева (данные методы представлены в сборнике С.А. Луговской и соавт. [10]). Помимо подсчета миелограммы, у всех больных было исключено микрометастатическое поражение КМ в пределах исследованного материала (6 препаратов). Полученные при морфологическом подсчете данные были сопоставлены с общепринятой в настоящее время гематологической нормой по А.И. Воробьеву [11]. В наше исследование были включены только те миелограммы, в которых морфологически была исключена примесь периферической крови.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.21. Осуществляли анализ корреляций по Пирсону или Спирмену, подсчет распределения частот по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и  $\chi^2$  по Пирсону). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

При исследовании костномозгового пунктата средние уровни миелокарицитов составили  $69,2 \pm 8,9$  тыс/мкл, что в два раза ниже нормы (табл. 3). Снижение клеточности КМ установлено у 34,6% ( $n = 18$ ) больных РЯ (рис. 2, табл. 3).

Обращало внимание снижение содержания молодых форм гранулоцитарного ростка у большинства больных. Средние уровни миелоидных предшественников составили: промиелоцитов —  $0,6 \pm 0,06\%$  (при норме 2,5%), миелоцитов —  $7,8 \pm 0,4\%$  (при норме 9,6%), метамиелоцитов —  $7,3 \pm 0,5\%$  (при норме 11,5%). Уровни промиелоцитов были снижены в 100% ( $n = 52$ )

Таблица 3

**Средние значения показателей гранулоцитарного ростка больных РЯ**

Значение	МК	ПроМ	М	МетаМ	ПН	СН	СГР	ИСН
N	50	51	52	52	52	52	52	52
Среднее	69,260	0,608	7,827	7,344	19,648	23,173	60,248	0,417
Стд. ошибка среднего	8,9857	0,0693	0,4480	0,5249	0,8429	1,4550	1,5809	0,0347
Минимум	6,0	0,0	1,6	1,8	8,8	2,4	30,0	0,1
Максимум	300,0	1,8	16,4	25,2	35,0	51,2	87,8	1,6

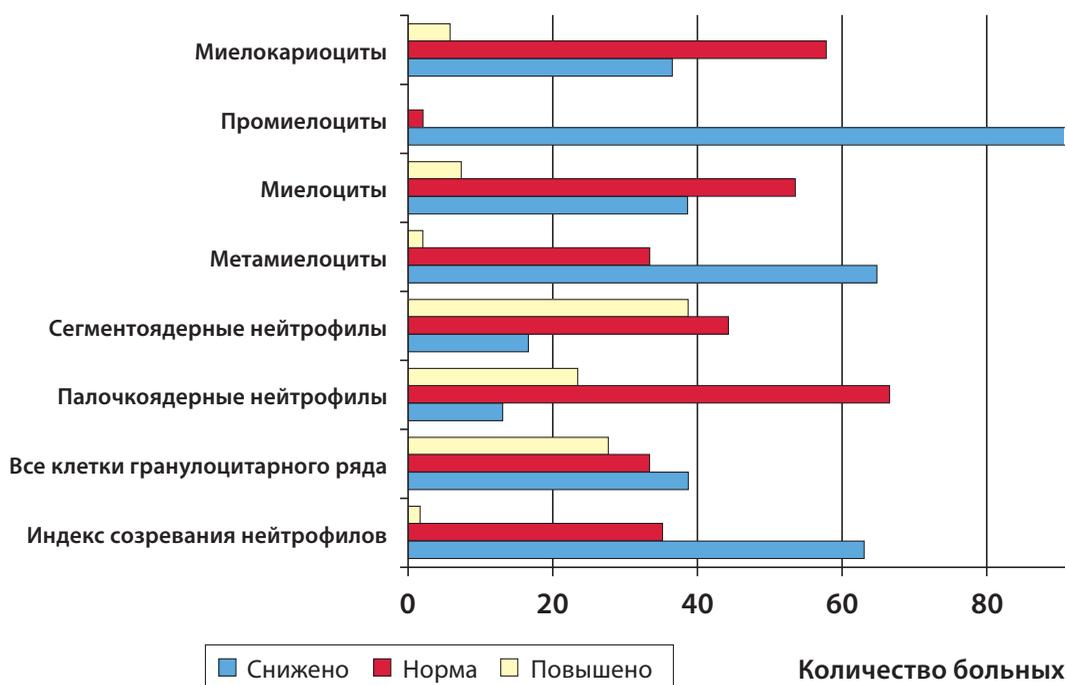


Рис. 2. Показатели гранулоцитарного роста больных раком яичников

случаев, миелоцитов — в 36,5% ( $n = 19$ ) образцов КМ, метамиелоцитов — в 63,5% ( $n = 33$ ) образцов. Суммарное число клеток гранулоцитарного роста находилось в норме только у 32,7% ( $n = 17$ ) больных, тогда как в 38,5% ( $n = 20$ ) случаев отмечалось его снижение. Индекс созревания нейтрофилов в 61,5% ( $n = 32$ ) образцов КМ был также снижен. При этом в исследуемых образцах КМ содержание зрелых форм нейтрофильного ряда было увеличено. Средние уровни сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов составили  $19,6 \pm 0,8\%$  и  $23,1 \pm 1,4\%$ . Повышенное количество этих клеток выявлено у 38,5% ( $n = 20$ ) и 21,2% ( $n = 11$ ) больных соответственно.

*Примечание.* МК — миелокарициты, ПроМ — промиелоциты, М — миелоциты, МетаМ — метамиелоциты, ПН — палочкоядерные нейтрофилы, СН — сегментоядерные нейтрофилы, СГР — суммарное число клеток гранулоцитарного роста, ИСН — индекс созревания нейтрофилов.

Поскольку в нашем исследовании были представлены образцы КМ больных с первичным и рецидивным РЯ, следующим этапом мы провели сравнение средних значений показателей гранулоцитарного роста в этих двух груп-

пах (первичный и рецидивный РЯ) (табл. 4).

Статистически значимых различий в средних уровнях миелоидных предшественников и зрелых форм гранулоцитарного роста между исследуемыми группами не выявлено. Следует отметить, что ранее нами было выполнено сравнение всех показателей миелограмм больных первичным и рецидивным РЯ, которое установило отсутствие достоверных различий между исследуемыми группами, что будет представлено в ближайшем выпуске журнала «Медицинский алфавит». В этой связи дальнейший анализ гранулоцитарного роста в настоящем исследовании проводился в пределах всей выборки больных РЯ.

Нами была проанализирована взаимосвязь показателей гранулоцитарного роста со стадией опухолевого процесса. Проведенный анализ показал наличие связи уровня миелоцитов и метамиелоцитов со стадией опухолевого процесса. При I стадии содержание миелоцитов у всех больных было в норме (100%,  $n = 8$ ), тогда как при II стадии РЯ отмечено снижение содержания миелоцитов в большинстве исследуемых образцов КМ — 75%,  $p = 0,047$ . При III и IV стадиях миелоциты были снижены примерно в равном проценте образцов: 40,6%

Средние значения показателей гранулоцитарного роста в двух группах (первичный и рецидивный РЯ)

Показатели гранулоцитарного роста	Вид РЯ	N	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	p
Миелокариоциты	первичный	30	60,033	54,696	9,986	>0,05
	рецидивный	20	83,100	74,224	16,597	
Миелоциты	первичный	32	7,331	2,742	,484	>0,05
	рецидивный	20	8,620	3,829	,856	
Метамиелоциты	первичный	32	6,913	2,899	,512	>0,05
	рецидивный	20	8,035	4,890	1,093	
Палочкоядерные нейтрофилы	первичный	32	19,656	5,684	1,004	>0,05
	рецидивный	20	19,635	6,815	1,524	
Сегментоядерные нейтрофилы	первичный	32	24,544	10,271	1,815	>0,05
	рецидивный	20	20,980	10,729	2,399	
Сумма клеток гранулоцитарного роста	первичный	32	61,241	9,889	1,748	>0,05
	рецидивный	20	58,660	13,600	3,041	
Индекс созревания нейтрофилов	первичный	32	,375	,174	,030	>0,05
	рецидивный	20	,485	,332	,074	

и 37,5%. Следует отметить, что при III и IV стадиях в 9,4% и 12,5% образцов отмечено повышенное содержание миелоцитов, что не наблюдалось при I и II стадиях.

Уровень метамиелоцитов находился в норме в 87,5% образцов при I стадии, тогда как при II–IV стадиях отмечалось преимущественно снижение их количества (табл. 5).

При изучении взаимосвязи размеров первичной опухоли с показателями гранулоцитопоза установлено, что у большинства больных (87,5%), у которых опухоль была ограничена

яичниками (T1), клеточность образцов соответствовала норме. При размерах опухоли, соответствующих стадии T3, в 39,5% случаев отмечено снижение количества миелокариоцитов. Результаты анализа отражены в табл. 6.

Дальнейший анализ показателей гранулоцитарного роста выявил наличие взаимосвязи уровня миелоидных предшественников с размерами первичной опухоли (T). Установлено, что при T1 содержание миелоцитов в 100% анализируемых образцов КМ было в норме, тогда как при T2 и T3 отмечено снижение количества

Взаимосвязь уровня содержания метамиелоцитов КМ со стадией РЯ

Стадия		Метамиелоциты			Итого
		снижены	норма	повышены	
I	Абс. число (%)	1 (12,5)	7 (87,5)	0	8 (100,0)
II	Абс. число (%)	3 (75,0)	1 (25,0)	0	4 (100,0)
III	Абс. число (%)	24 (75,0)	7 (21,9)	1 (3,1)	32 (100,0)
IV	Абс. число (%)	5 (62,5)	3 (37,5)	0	8 (100,0)
Итого	Абс. число (%)	33 (64,0)	18 (34,0)	1 (2,0)	52 (100,0)

$p = 0,027$

**Взаимосвязь клеточности КМ с размерами первичной опухоли (Т)**

Индекс Т		Миелокариоциты			Итого
		снижены	норма	повышены	
T1	Абс. число (%)	0 (0,0)	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (100,0)
T2	Абс. число (%)	3 (75,0)	1 (25,0)	0	4 (100,0)
T3	Абс. число (%)	15 (39,5)	21 (55,3)	2 (5,3)	38 (100,0)
Итого	Абс. число (%)	18 (35,3)	29 (58,8)	3 (6,0)	50 (100,0)
$p = 0,038$					

миелоцитов в 75,0 и 40,0% случаев соответственно ( $p = 0,013$ ) (табл. 7).

Что касается метамиелоцитов, то их количество было снижено при T1 лишь в 12,5% ( $n = 1$ ) образцов КМ, тогда как при T2 и T3 — в значительном количестве образцов (табл. 8). Обращает внимание, что повышение содержания незрелых форм гранулоцитарного роста при стадиях T1 и T2 в исследуемых образцах КМ не наблюдалось.

Проведенный анализ связи суммарного количества клеток гранулоцитарного роста с размерами опухоли (Т) не выявил статистически значимых различий.

Далее нами изучена взаимосвязь показателей гранулоцитарного роста со статусом лимфатических узлов (N). Результаты показали, что достоверных различий по уровням юных и зрелых форм гранулоцитов, клеточности КМ не получено. Обращало внимание, что уровень миелоцитов в образцах КМ больных РЯ был снижен при N0 и N1 примерно у равного количества больных.

Таким образом, в результате проведенного анализа нами установлено, что в большинстве

образцов КМ имелось снижение клеточности КМ и уровня молодых форм гранулоцитов, взаимосвязь которых отмечена со стадией и размерами первичной опухоли (Т). В отношении других показателей гранулоцитарного роста статистически значимых различий не наблюдалось.

Поскольку в исследовании преобладал серозный РЯ, мы провели оценку взаимосвязи между степенью злокачественности рака и уровнем содержания клеток гранулоцитарного роста. Среди оцениваемых показателей обратило внимание, что средние значения метамиелоцитов были ниже при аденокарциноме low grade, чем при аденокарциноме high grade, и составили  $5,1 \pm 1,3\%$  и  $7,0 \pm 0,5\%$ , соответственно. Изучив таблицы сопряженности признаков, мы отметили, что при серозном РЯ low grade чаще наблюдалось сниженное содержание метамиелоцитов по сравнению с аденокарциномой high grade, что отмечено в 83,3% анализируемых образцов КМ (табл. 9). При оценке суммарного количества клеток гранулоцитарного роста обращало внимание, что при опухолях high grade их содержание повышено более чем в половине случаев, тогда как при опухолях low grade ни в одном

**Взаимосвязь уровня миелоцитов с размером опухоли (Т)**

Индекс Т		Миелоциты			Итого
		снижены	норма	повышены	
T1	Абс. число (%)	0	8 (100,0)	0	8 (100,0)
T2	Абс. число (%)	3 (75,0)	1 (25,0)	0	4 (100,0)
T3	Абс. число (%)	16 (40,0)	20 (50,0)	4 (10,0)	40 (100,0)
Итого	Абс. число (%)	19 (37,7)	29 (55,8)	4 (7,7)	52 (100,0)
$p = 0,013$					

## Взаимосвязь уровня содержания метамиелоцитов с размером опухоли (индекс Т)

Индекс Т		Метамиелоциты			Итого
		снижены	норма	повышены	
T1	Абс. число (%)	1 (12,5)	7 (87,5)	0	8 (100,0)
T2	Абс. число (%)	3 (75,0)	1 (25,0)	0	4 (100,0)
T3	Абс. число (%)	29 (72,5)	10 (25,0)	1 (2,5)	41 (100,0)
Итого	Абс. число (%)	33 (63,5)	18 (34,6)	1 (1,9)	52 (100,0)

$p = 0,019$

из анализируемых образцов не наблюдалось увеличения количества клеток гранулоцитарного ростка ( $p = 0,018$ ) (табл. 10). Средние значения общего числа клеток гранулоцитарного ростка составили  $65,4 \pm 2,2\%$  и  $54,0 \pm 4,9\%$  ( $p = 0,030$ ) в опухолях high grade и low grade, соответственно. Также следует отметить, что клеточность КМ в большинстве случаев (60,0%) была в норме при серозной аденокарциноме низкой степени злокачественности по сравнению с high grade аденокарциномой, при которой в 45,0% образцов наблюдалось ее снижение (см. табл. 9).

Таким образом, в ходе анализа установлено, что при серозной high grade аденокарциноме

яичников наблюдается увеличение суммарного количества клеток гранулоцитарного ростка. При low grade опухолях имело место уменьшение пропорции юных форм гранулоцитарного ростка (метамиелоцитов).

## Обсуждение

Изучение особенностей костномозгового кроветворения у больных злокачественными опухолями приобретает на сегодняшний день важное значение, поскольку КМ является не только центральным кроветворным и иммунорегуляторным органом, но и органом-мишенью при метастазировании опухолей.

## Взаимосвязь уровня метамиелоцитов со степенью дифференцировки РЯ

Степень злокачественности серозного РЯ	Метамиелоциты			Всего
	снижены n (%)	норма n (%)		
High grade	15 (68,2)	7 (31,8)		22 (100,0)
Low grade	5 (83,3)	1 (16,7)		6 (100,0)
Итого	20 (70,4)	8 (29,6)		28 (100,0)

$p > 0,05$

## Взаимосвязь количества клеток гранулоцитарного ростка со степенью дифференцировки РЯ

Степень злокачественности серозного РЯ	Сумма клеток гранулоцитарного ростка			
	снижены n (%)	норма n (%)	повышены n (%)	Всего
High grade	6 (27,3)	4 (18,2)	12 (54,5)	22 (100,0)
Low grade	3 (50,0)	3 (50,0)	0	6 (100,0)
Итого	9 (32,1)	7 (25,0)	12 (42,9)	28 (100,0)

$p = 0,018$

Изменения клеточного состава КМ описаны при ряде злокачественных опухолей [3]. Показаны изменения гранулоцитопоза при опухолях головы и шеи [7], РМЖ [12], меланоме [8]. Установлено наличие корреляций показателей гранулоцитарного роста с клинико-морфологическими характеристиками РМЖ, поражением КМ при меланоме [8]. В данном исследовании детально изучены пропорции клеток гранулоцитарного роста больных РЯ, внимание уделено молодым формам клеток. На первых этапах анализа отмечены: уменьшение клеточности КМ, снижение содержания молодых форм гранулоцитов, преобладание зрелых клеток нейтрофильного ряда у значительного количества больных. Подобное наблюдение описано в работе Е.Г. Тимониной и соавт., в которой сообщается о повышении уровня сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов при уменьшении уровня незрелых форм без изменения индекса созревания нейтрофилов и общего количества клеток гранулоцитарного роста [7]. В нашей работе, напротив, в анализируемых образцах КМ отмечено снижение индекса созревания нейтрофилов в большинстве случаев.

Сравнение средних значений показателей гранулоцитопоза не выявило статистически значимых различий в группах первичного и рецидивного РЯ.

При анализе взаимосвязей показателей гранулоцитарного роста с клинико-морфологическими характеристиками РЯ получены интересные данные. Опухоль, ограниченная яичниками, характеризовалась нормальным содержанием миелоцитов в КМ. Уровни миелоцитов снижались при нарастании индекса Т. В отношении метамиелоцитов установлена достоверная связь со стадией опухолевого процесса и размерами первичной опухоли. При стадии РЯ, соответствующей распространению опухоли на малый таз, наблюдается снижение содержания юных форм гранулоцитов в КМ у значительного количества больных. Отмечено, что при серозном РЯ уменьшение пропорции юных форм гранулоцитарного роста (метамиелоцитов) чаще наблюдается при low grade опухолях, при которых имеется увеличение суммарного количества клеток гранулоцитарного роста.

Полученные результаты изучения гранулоцитопоза у больных РЯ свидетельствуют об угнетении гранулоцитарного роста КМ, что, возможно, происходит вследствие продукции опухолью биологически активных факторов, которые могут опосредованно подавлять выработку ГМ-КСФ клетками микроокружения КМ.

Следует отметить, что определенная часть образцов КМ в описываемой нами группе больных имела признаки разбавления периферической кровью: низкая клеточность, сниженное содержание элементов эритроидного роста, снижение индекса созревания нейтрофилов и т.д. Однако в более ранних работах лаборатории иммунологии гемопоэза было выявлено в пунктатах КМ онкологических больных определенное перераспределение морфологически идентифицируемых форм эритрокариоцитов (базофильных, полихроматофильных и оксифильных нормобластов). Наряду с этим также было обнаружено весьма высокое (в ряде случаев — выше костномозговой нормы) содержание палочкоядерных форм нейтрофилов в пунктатах КМ с признаками разбавления периферической кровью. Но в этих миелограммах повышение числа палочкоядерных форм в нейтрофильном ряду невозможно было объяснить разбавлением периферической кровью, так как их количество в крови было нормальным. Поэтому авторы статьи включили пунктаты с повышенным содержанием палочкоядерных нейтрофилов в данную работу. Это будет предметом будущего анализа.

### Заключение

В данном исследовании выполнена оценка показателей гранулоцитарного роста КМ больных распространенным РЯ. Проведенный анализ пунктатов установил особенности костномозгового кроветворения у данной группы больных, которые касались изменения пропорции молодых и зрелых форм нейтрофилов, общей клеточности КМ. Установлены корреляционные связи между содержанием метамиелоцитов и клинико-морфологическими характеристиками РЯ. Эти факты свидетельствуют о том, что развитие и прогрессирование РЯ сопряжено с перестройкой гемопоэза, что может иметь особое значение при микрометастатическом поражении КМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). — М., 2019. — 250 с.
2. American Cancer Society. Cancer Fact and Figures. — 2018. — 27 с.
3. Тупицын Н.Н. Костный мозг онкологического больного: стадирование опухолей, гемопоэз, иммунная система // Иммунология гемопоэза. — 2018. — № 16(2). — С. 10–54.
4. Мкртчян В.А., Воротников И.К., Чернышева О.А. и др. Взаимосвязь между НК-клетками костного мозга больных раком молочной железы и биологическими особенностями опухоли и эритропоэзом // Онкогинекология. — 2019. — № 3. — С. 4–13.
5. Крохина О.В. Микрометастазы рака молочной железы в костный мозг. Иммуноморфологическая диагностика: дисс. канд. мед. наук. — М., 2003. — 170 с.
6. Григорьева Т.А., Безнос О.А., Тупицын Н.Н., Воротников И.К., Сельчук В.Ю., Рябчиков Д.А. Субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2015. — № 2. — С. 52–55.
7. Тимонина Е.Г., Тупицын Н.Н., Подвязников С.О., Спиридонова В.А., Френкель М.А., Колбацкая О.П., Чегринцев О.А. Результаты исследования характеристик костного мозга больных плоскоклеточным раком головы и шеи, их клиническое значение // Опухоли головы и шеи. — 2016. — № 6(10). — С. 55–67.
8. Chernysheva O., Markina I., Demidov L., et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry // Cells. 2019;8:627. DOI: 10.3390/cells8060627. PMID: 31234438.
9. Чулкова С.В., Тупицын Н.Н., Джуманазаров Т.М. и др. Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге у больных немелкоклеточным раком легкого // Российский биотерапевтический журнал. — 2020. — № 19(3). — С. 29–37.
10. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Морфология клеток костного мозга в норме и патологии, интерпретация миелограмм. — М.; Тверь: Триада, 2018. — 245 с.
11. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1 / Под ред. А.И. Воробьева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 280 с.
12. Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А., Воротников И.К., Денчик Д.А., Чулкова С.В., Талипов О.А., Тупицын Н.Н. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. — 2018. — № 17(1). — С. 53–57.

## АВТОРЫ

Чулкова Светлана Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1а, e-mail: chulkova@mail.ru

Chulkova Svetlana V., Phd, senior researcher, laboratory of Haematopoiesis Immunology, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24; Assistant Professor, Department of oncology and radiotherapy of the medical faculty, «Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1a, e-mail: chulkova@mail.ru

Палладина Александра Дмитриевна, врач, лаборатория иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: alexandra.93@mail.ru  
Palladina Aleksandra D, physician, laboratory of Haematopoiesis Immunology, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: alexandra.93@mail.ru

Купрышина Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: natalya-2511@yandex.ru

Kupryshina Natalya A., Phd, senior researcher, laboratory of Immunology Haematopoiesis, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: natalya-2511@yandex.ru

Колбацкая Ольга Павловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: helgaopk69@yandex.ru

Kolbatskaya Olga P, Phd, researcher, laboratory of Immunology Haematopoiesis, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: helgaopk69@yandex.ru

*Тупицын Николай Николаевич*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: nntca@yahoo.com

*Tupitsyn Nikolay N.*, MD, professor, head of the laboratory of Haematopoiesis Immunology, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24), e-mail: nntca@yahoo.com

*Кожоналиева А.М.*, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1а, e-mail: mka.90@mail.ru

*Kozhonalieva A.M.*, post-graduate student of the Department of oncology and radiotherapy of the medical faculty, «Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1a, e-mail: mka.90@mail.ru

*Артамонова Елена Владимировна*, доктор медицинских наук, руководитель химиотерапевтического отделения №1 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

*Artamonova Elena V.*, MD, head of the Chemotherapy department No. 1, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: artamonovae@mail.ru

*Жордания Кирилл Иосифович*, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

*Zhordania Kirill I.*, MD, professor, leading researcher of the Department of combined and radiation methods of oncogynecological diseases treatment, «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiaz02@yandex.ru

*Стилиди Иван Сократович*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., 24; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1а, e-mail: oncologyIf@mail.ru

*Stilidi Ivan S.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director of the «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24; Head of the Department of oncology and radiation therapy, FGAOU VO RNIMU named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1a, e-mail: oncologyIf@mail.ru

*Поддубная Ирина Владимировна*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, e-mail: ivprecorat@inbox.ru

*Poddubnaya Irina V.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of oncology and palliative medicine named after A.I. Savitsky, Vice-Rector for Clinical Work and International Cooperation, FSBEI DPO RMANPO, Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, bld.1, e-mail: ivprecorat@inbox.ru

*Бокин Иван Игоревич*, кандидат медицинских наук, врач, Медицинская клиника НАКФФ, 109089, Москва, ул. Угрешская, 2, стр. 7, e-mail: bokinivan@mail.ru

*Bokin Ivan I.*, Candidate of Medical Sciences, Doctor, NAKFF Medical Clinic, 109089, Moscow, Ugreshskaya str., 2, bldg. 7, e-mail: bokinivan@mail.ru

### *Вклад авторов:*

С.В. Чулкова: написание текста рукописи, анализ данных, перевод;

Н.Н. Тупицын: дизайн исследования, анализ данных, анализ рукописи;

И.В. Поддубная, К.И. Жордания, Е.В. Артамонова, И.С. Стилиди: анализ рукописи;

А.М. Кожоналиева, И.И. Бокин: получение данных;

А.Д. Палладина, О.П. Колбацкая, Н.А. Купрышина: получение и анализ данных.

### *Authors' contributions:*

S.V. Chulkova: writing manuscript text, data analysis;

N.N. Tupitsyn: research design, data analysis, manuscript analysis;

I.V. Poddubnaya, K.I. Zhordania, E.V. Artamonova, I.S. Stilidi: manuscript analysis;

A.M. Kozhonalieva, I.I. Bokin: getting data;

A.D. Palladina, O.P. Kolbatskaya, N.A. Kupryshina: bone marrow analysis, manuscript preparation.

*Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.*

*Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.*

*Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.*

*Financing. The study was performed without external funding.*