

# ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТРОИДНОГО РОСТКА КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

**С.В. Чулкова<sup>1,2</sup>, А.М. Кожоналиева<sup>2</sup>, И.С. Стилиди<sup>1,2</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.** Установленные на сегодняшний день особенности кроветворения при некоторых видах лимфом послужили основанием для последующих работ по изучению гемопоэза при опухолях негемопозитической природы. В частности, все больший интерес завоевывает изучение эритроидного роста костного мозга, изменения которого уже показаны при отдельных видах рака.

**Цель** — изучение показателей эритропоэза при раке яичников.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования послужили 52 пункта костного мозга 52 больных раком яичников. В исследовании преобладала серозная аденокарцинома: 47 (90,4%). На долю I и II стадии пришлось 15,4% (n = 8) и 7,7% (n = 4), соответственно. III стадия установлена в 61,2% (n = 32), IV стадия отмечена в 15,4% (n = 8) случаев. Исследование костного мозга выполнено морфологическим методом. Оценено содержание миелокариоцитов в пунктате, суммарное содержания эритрокариоцитов и всех форм эритроидных предшественников (базофильных, полихроматофильных, оксифильных, нормобластов). У всех пациентов при микроскопии препаратов костного мозга было исключено метастатическое поражение костного мозга. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.21.

**Результаты.** В ходе проведенного анализа установлено, что эритроидный росток в большинстве случаев был изменен. Содержание базофильных и полихроматофильных форм по сравнению с нормой было снижено (в 61,1% и 55,6% случаев, соответственно), а уровень оксифильных нормобластов в костном мозге больных раком яичников был повышен в 79,6% наблюдений. В то же время суммарное содержание клеток эритроидного ряда в большинстве случаев не выходило за пределы нормальных значений. Показатели эритропоэза были изменены в одинаковой степени и при первичном, и при рецидивном раке. Повышенные уровни оксифильных нормобластов сочетались с низкими уровнями гемоглобина по сравнению с группой больных, не имевших увеличения содержания оксифильных форм:  $109,8 \pm 3,0 \text{ г/л}$  против  $116,6 \pm 12,3 \text{ г/л}$ . Суммарное содержание эритрокариоцитов почти в половине случаев было в пределах нормальных значений в группе с повышенным содержанием оксифильных нормобластов, и преимущественно сниженным при нормальном содержании терминальных форм эритрокариоцитов, что наблюдалось в 70% образцов.

**Заключение.** Установлены особенности эритропоэза у больных раком яичников, которые касались изменения соотношения эритроидных предшественников. Выявлена взаимосвязь повышения уровня оксифильных нормобластов со сниженными уровнями гемоглобина и повышением суммарного содержания эритрокариоцитов КМ в сравнении с группой больных, не имевших процентного увеличения оксифильных форм. Развитие и прогрессирование рака яичников сопряжено с нарушением дифференцировки эритрокариоцитов.

**Ключевые слова:** костный мозг, эритропоэз, рак яичников, серозная аденокарцинома.

## IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF ERYTHROID LINEAGE OF THE BONE MARROW IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

**S.V. Chulkova<sup>1,2</sup>, A.M. Kozhonalieva<sup>2</sup>, I.S. Stilidi<sup>1,2</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

<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 Pharmacology and Pharmaceutics, 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.** The properties of hematopoiesis in some types of lymphomas, identified to date, provided a ground for subsequent research on the study of hemopoiesis in tumors of non-hematopoietic origin. Notably, the study of the erythroid lineage of the bone marrow, the changes of which are revealed in certain types of cancer, is gaining increasing interest.

**Objective** — is the study of indicators of erythropoiesis in ovarian cancer.

**Materials and Methods.** The study material comprised 52 bone marrow aspirates obtained from 52 patients with ovarian cancer. Serous adenocarcinoma accounted for 47 cases (90,4%) and prevailed in the study. Stage I and II tumors represented 15,4% ( $n = 8$ ) and 7,7% ( $n = 4$ ) of all cases, respectively. Stage III was identified in 61,2% ( $n = 32$ ), and stage IV — in 15,4% ( $n = 8$ ) of cases. Morphological examination of the bone marrow was performed. The content of myelokaryocytes in the aspirates, the total content of bone marrow nucleated red cells (basophilic, polychromatophilic, oxiphilic normoblasts) were evaluated. Microscopic examination of bone marrow aspirate samples was performed and metastatic involvement of bone marrow was excluded in all patients. Statistical processing of the data was carried out using IBM-SPSS Statistics v.21 software package.

**Results.** The examination revealed that in most cases erythroid lineage was transformed. The count of basophilic and polychromatophilic forms compared to the normal values was reduced (in 61,1% and 55,6% of cases respectively), and the level of oxiphilic normoblasts in the bone marrow of patients with ovarian cancer was increased in 79,6% of observations. However, at the same time the total count of erythroid lineage cells in most cases remained within the normal range. Erythropoiesis indicators were altered to the same extent both in primary and recurrent cancer. Increased levels of oxiphilic normoblasts were coupled with low levels of hemoglobin compared to the group of patients who had no increase in oxiphilic form count:  $109,8 \pm 3,0$  g/l versus  $116,6 \pm 12,3$  g/l. The total content of bone marrow nucleated red cells almost in half of the cases was within the normal values in the group with an increased content of oxiphilic normoblasts, and predominantly reduced with the normal content of the terminal forms of nucleated red blood cells, that was observed in 70% of specimens.

**Conclusion.** The features of erythropoiesis in patients with ovarian cancer that were related to the change in the proportion of erythroid precursors were identified. The relationship between the increased level of oxiphilic normoblasts and reduced levels of hemoglobin and increased total count of nucleated red blood cells of the bone marrow in comparison with the group of patients who had no percentage increase of oxiphilic forms, was revealed. The development and progression of ovarian cancer is associated with impaired differentiation bone marrow nucleated red cells.

**Keywords:** bone marrow, erythropoiesis, ovarian cancer, serous adenocarcinoma.

## Введение

Рак яичников (РЯ) — одна из самых распространенных злокачественных опухолей у женщин, на долю которой приходится значительное количество смертей [1]. За последние годы во всем мире отмечается прирост числа заболевших, причем в развитых странах заболеваемость выше, чем в развивающихся. По данным Международного агентства по изучению рака, стандартизованная по возрасту заболеваемость РЯ в мире составляет 6,1 на 100 000 женщин в год, в развитых странах — 9,1, в развивающихся — 5,0, в России — 11,3. По данным глобальной статистики в 2018 году от рака яичников умерло 184 000 женщин [2].

К сожалению, РЯ не имеет патогномичных симптомов, течет скрыто и поэтому выявляется преимущественно на распростра-

ненных стадиях (III–IV) опухолевого процесса, когда возможности хирургического вмешательства ограничены. Данной категории больных рекомендуется выполнять максимально возможные циторедуктивные операции. Следует констатировать, что в настоящее время качество хирургического пособия невысокое. Это подтверждается небольшим числом полных первичных циторедукций, доля которых составляет 11,6–15,5%, и короткой медианой продолжительности жизни, не превышающей 30 мес. в европейской популяции [3]. Лекарственная терапия, являющаяся неотъемлемой составляющей лечения РЯ, даже с включением современных препаратов позволяет лишь на короткий период времени достичь контроля над болезнью, после чего развивается рецидив [2].

Таблица 1

### Гистологический тип РЯ

Гистологический тип РЯ	Абс. количество (%)
серозный	47 (90,4)
эндометриоидный	3 (5,8)
светлоклеточный	2 (3,8)
Итого	52 (100,0)

По этой причине поиск стратегий, нацеленных на повышение эффективности лечения РЯ, является весьма актуальным. В этой связи существует несколько направлений исследований. Одним из интересных и перспективных среди них особенно в последние годы стало изучение костного мозга (КМ) онкологического больного, исследование которого уже давно является стандартом при опухолях гемопозитической природы. Известно, что КМ является центральным органом гемопоза и иммунопоза. Поэтому изменения, затрагивающие КМ при солидных опухолях, могут представлять не только научный интерес, но и иметь важное практическое значение.

В недавних научных работах сообщается, что при ряде злокачественных опухолей выявлены особенности костномозгового кровотока [4]. Эти изменения затрагивают миелоидные предшественники, моноциты, лимфоциты [5–9]. Вместе с тем отмечается, что эритроциты при опухолях также имеют свои особенности. Так, в работе, посвященной раку молочной железы, обнаружено, что в КМ онкологического больного изменяется пропорция эритроидных предшественников, в частности, базофильных и полихромато-

Таблица 2

### Степень злокачественности серозной аденокарциномы

Степень злокачественности серозного РЯ	Абс. количество
Высокая (high-grade)	22 (78,5)
Низкая (low-grade)	6 (21,5)
Итого	28 (100,0)

фильных форм [10]. Изменения показателей эритроидного ростка отмечены при плоскоклеточном раке головы и шеи [6]. Особенности гемопоза установлены при меланоме [8]. Выявлена взаимосвязь эритроидных предшественников с лимфоцитарными популяциями при раке легкого [11]. В своем исследовании Тупицын Н.Н. и соавт. обнаружили прогностическое значение изменения соотношения эритроидных предшественников [12]. Существующие результаты изучения КМ свидетельствуют, что развитие и прогрессирование злокачественного новообразования сопряжено с перестройкой гемопоза, что может оказывать существенное влияние на течение болезни [13]. Поэтому исследование КМ при различных неоплазиях является важной ступенью к раскрытию механизмов взаимодействия первичного опухолевого очага и органов иммунной системы.

### Материалы и методы

Данное исследование основано на анализе образцов КМ 52 больных РЯ. Средний возраст больных составил 55,2 года. Все больные прошли обследование и находились под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. После морфологической верификации диагноза РЯ, установлено, что в большинстве случаев преобладала серозная аденокарцинома (90,4%,  $n = 47$ ). В остальных случаях наблюдались другие гистологические виды рака: эндометриоидная аденокарцинома — 5,8 ( $n = 3$ ), светлоклеточная — 3,8% ( $n = 2$ ) (табл. 1).

Степень злокачественности серозной аденокарциномы яичников определена у 28 больных. Аденокарцинома высокой степени злокачественности установлена в 78,5% случаев ( $n = 22$ ), низкой степени злокачественности — в 21,5% ( $n = 6$ ) (табл. 2).

В нашем исследовании преобладали больные распространенным РЯ (табл. 3). Наибольший процент случаев составили больные с III стадией (61,2%,  $n = 32$ ). В 15,4% ( $n = 8$ ) случаев установлена IV стадия опухолевого процесса. На долю I и II стадии пришлось 15,4% и 7,7%, соответственно.

**Распределение больных РЯ  
в зависимости от стадии заболевания**

Стадия	Абсолютное количество больных, (%)	
I	8	15,7
II	4	7,7
III	32	61,2
IV	8	15,4
Итого	52	100

В соответствии с размером первичной опухоли (pT) распределение было следующим: T1 — 15,3% (n = 8), T2 — 7,8% (n = 4), T3 — 76,9% (n = 40).

По данным патоморфологического исследования, у 67,3% (n = 35) больных отсутствовало метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (N0). В 13,5% (n = 7) случаев в исследованных лимфоузлах выявлены метастазы РЯ (N1). В остальных случаях (19,2%, n = 10) данные о состоянии лимфатических узлов отсутствовали.

Морфологическое исследование КМс использованием световой микроскопии проводилось в лаборатории иммунологии гемопоза клинико-лабораторного отдела НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. Материал для исследования получен путем пункции задней верхней ости подвздошной кости (spina iliaca posterior superior) по общепринятой методике. Для оценки метастатического поражения КМ pripravляли по 6 морфологических препаратов. Фиксированные в готовом красителе Май-Грюнвальда препараты КМ окрашивались 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. Просмотр готовых образцов КМ под иммерсионным объективом (увеличение 100 × 10) проводился двумя врачами-морфологами. Подсчет клеточности КМ выполнялся на гематологическом анализаторе (Micros ES 60 HORIBA ABX). Процентный подсчет клеток пунктата проводился по методу М.И. Аринкина [14]. Расчет индексов миелограммы выполнялся по методу Г.И. Алексеева [14]. Помимо подсчета миелограммы, во всех случаях при микроскопии образцов КМ визуально было исключено метастатическое поражение КМ. Полученные при морфологическом подсчете данные были сопоставлены с общепринятой в настоящее время гематологической нормой по А.И. Воробьеву [15]. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета IBM-SPSS Statistics v.21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально рас-

пределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Выполняли анализ корреляций по Пирсону или Спирмену, подсчет распределения частот по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и  $\chi^2$  по Пирсону). Критическим уровнем значимости считали  $p < 0,05$ , что служило подтверждением достоверности установленных различий.

### Результаты

При цитологическом исследовании препаратов КМ комплексы раковых клеток не выявлены ни в одном случае. При оценке клеточности костномозгового пунктата установлено, что нормоклеточный КМ был в 55,8% случаев, гипоклеточный — в 34,6% образцов. У 3 (5,8%) больных клеточность КМ была выше нормы. Среднее значение количества миелокариоцитов составило  $69,2 \pm 8,9$  тыс/мкл. По результатам проведенного анализа показателей эритроидного ростка выявлено изменение пропорции эритроидных предшественников (рис. 1). Средние значения показателей эритроидного ростка представлены в таблице 4.

В первую очередь оценены уровни базофильных нормобластов, среднее значение которых составило  $1,3 \pm 0,1\%$ , что значительно ниже нормы (3,0%). Повышенные уровни базофильных нормобластов в сравнении с нормой отмечены лишь у одного больного (1,9%), в большинстве случаев (32/53, 60,4%) отмечалось снижение данного показателя. Содержание базофильных нормобластов у 20 больных (37,7%) находилось в пределах нормы.

Средние значения показателей эритроидного роста КМ больных РЯ

	БНБ	ПНБ	ОНБ	ВЭР	ИСЭ
Среднее	1,3	9,6	9,7	20,7	0,6
Ст. ошибка среднего	0,1	0,8	0,8	1,6	0,03
Минимум	0	0,4	0	1,8	0,20
Максимум	5,2	30,6	34,4	66,6	1,00
Норма	3,0	12,9	3,2	20,5	0,8
	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05

Примечание: БНБ — базофильные нормобласты, ПНБ — полихроматофильные нормобласты, ОНБ — оксифильные нормобласты, ВЭР — все клетки эритроидного роста, ИСЭ — индекс созревания эритроцитов.

Изучение содержания полихроматофильных нормобластов установило, что средний их уровень был также ниже нормы и составил  $9,7 \pm 0,8\%$  против  $12,9\%$ . Повышенное содержание этих форм эритроидных предшественников наблюдалось в 7 образцах КМ ( $13,2\%$ ), тогда как в значительном числе случаев ( $54,7\%$ ) отмечено снижение их количества. В 17 ( $32,1\%$ ) исследованных пунктах КМ зарегистрированы нормальные уровни полихроматофильных форм эритроидного роста.

Следующим этапом были проанализированы уровни содержания оксифильных нормобластов.

Отмечено, что их содержание в среднем составило  $9,8 \pm 0,8\%$ , что существенно выше нормы ( $3,2\%$ ). Из всех проанализированных образцов КМ нормальное содержание было зарегистрировано только в  $18,9\%$  случаев, тогда как  $79,2\%$  демонстрировали повышенные уровни оксифильных форм. Сниженные уровни оксифильных нормобластов нами выявлены лишь в 1 случае.

Далее нами проведен анализ суммарного количества клеток эритроидного ряда. Среднее значение суммы эритрокариоцитов составило  $20,9 \pm 1,6\%$  при норме  $20,5\%$ . Среди оцененных

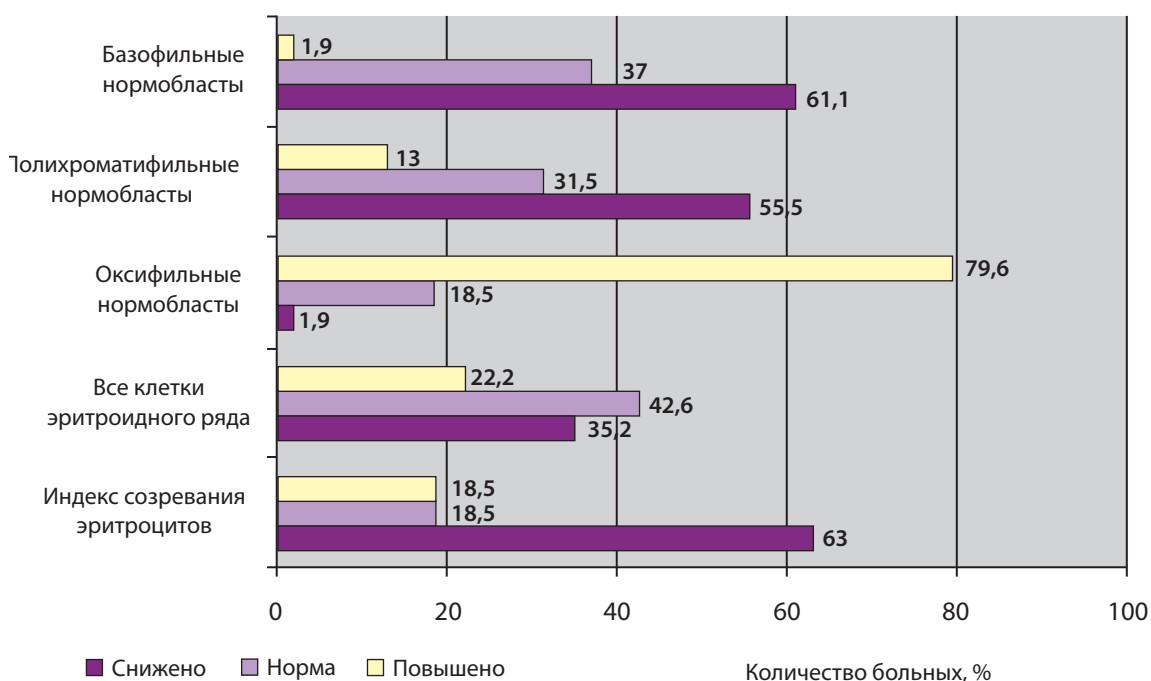


Рис. 1. Показатели эритроидного роста больных РЯ

Средние значения показателей эритроидного роста в группах первичного и рецидивного РЯ

Показатели эритроидного роста	Вид РЯ	N	Среднее	Станд. отклонения	Станд. средняя ошибка	p
Нормобласты базофильные	Первичный	32	1,30	1,09	0,19	p > 0,05
	Рецидивный	20	1,38	1,04	0,23	
Нормобласты полихроматофильные	Первичный	32	10,03	6,03	1,06	p > 0,05
	Рецидивный	20	9,11	6,25	1,39	
Нормобласты оксифильные	Первичный	32	9,46	5,26	0,93	p > 0,05
	Рецидивный	20	10,23	7,76	1,73	
Сумма клеток эритроидного роста	Первичный	32	20,80	10,75	1,90	p > 0,05
	Рецидивный	20	20,73	13,94	3,11	
Индекс созревания эритроцитов	Первичный	32	0,66	0,24	0,04	p > 0,05
	Рецидивный	20	0,62	0,25	0,05	

образцов КМ повышенное содержание клеток эритроидного ряда наблюдалось в 22,6% случаев (n = 12). Сниженные уровни содержания эритроидных предшественников отмечены в 34,0% пунктатов КМ, а в 43,4% они находились в нормальных пределах.

Оценка индекса созревания эритроцитов в исследуемых КМ пунктатах обнаружила, что среднее значение его было ниже нормы и составило  $0,6 \pm 0,03$  против 0,8. Подавляющее количество образцов КМ (63%) демонстрировали сниженный индекс созревания эритроцитов. В равном количестве образцов (по 18,5%) наблюдалось повышение данного показателя и его нормальное значение.

Суммарно проведенный анализ выявил, что эритроидный росток в большинстве случаев был изменен. Это проявлялось в том, что при сравнении с данными нормы содержание базофильных и полихроматофильных форм было снижено (в 61,1% и 55,6% случаев, соответственно), а уровень оксифильных нормобластов в КМ больных РЯ был повышен в 79,6% наблюдений. В то же время суммарное содержание клеток эритроидного ряда в большинстве случаев не выходило за пределы нормальных значений.

Следующим этапом работы стало сравнение средних значений показателей эритроидного роста в группах первичного и рецидивного РЯ (табл. 5). Результаты сравнения взаимосвязи

показателей эритропоэза и вида РЯ представлены в таблице 6.

В обеих группах средние уровни базофильных нормобластов ( $1,3 \pm 0,1\%$  и  $1,0 \pm 0,2\%$ ) были ниже нормы (3,0%). При этом снижение базофильных нормобластов выявлено в 65,6% случаев первичного РЯ и в 55,0% — рецидивного РЯ (табл. 6). Полихроматофильные нормобласты оказались снижены в 56,3% и 50,0% случаев, соответственно. Среднее значения полихроматофильных форм составили:  $10,0 \pm 1,0\%$  при первичном раке и  $9,1 \pm 1,3\%$  при рецидивном, при норме 12,9%.

Сравнение средних значений оксифильных форм эритроидного роста установило, что их содержание значительно выше нормы при обоих видах РЯ: при первичном  $9,4 \pm 1,3\%$ , при рецидивном  $10,2 \pm 1,7\%$  против 3,2%. Уровни данных клеток оказались повышены в 81,3% образцов КМ больных первичным РЯ и в 75,0% — рецидивным.

Сумма клеток эритроидного роста при обоих видах РЯ ( $20,8 \pm 1,9$  и  $20,7 \pm 3,1$ ) не отличалась от нормы (20,5%). При этом, в норме этот показатель при рецидивном раке выявлен в 50% случаев, тогда как при первичном — в 37,5%.

Что касается индекса созревания эритроцитов, то средние значения в сравниваемых группах не различались ( $0,6 \pm 0,04$  и  $0,6 \pm 0,05$ ). Снижение данного показателя в образцах

КМ при первичном РЯ наблюдалось в 59,4%, повышение в 25,0%, тогда как при рецидивном — в 65,0 и 25,0%, соответственно (табл. 6).

Таким образом, выполненный анализ не выявил достоверных различий по уровню эритроидных предшественников при сравнении средних значений в группах первичного и рецидивного РЯ. Показатели эритропоэза были изменены в одинаковой степени в обеих группах. Изучение таблиц сопряженности признаков также не обнаружило статистически значимых различий. Следует отметить, что ранее нами 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 эритроидного ростка выполнен в пределах всей выборки больных РЯ.

В исследовании Тупицына Н.Н. и соавт. показано, что увеличение процентного содержания оксифильных нормобластов, описанное при опухолях гемопоэтической природы, соче-

талось с повышением суммарного содержания эритрокариоцитов и более высокими уровнями гемоглобина в сравнении с группой больных, не имевших увеличения содержания оксифильных форм [12]. Представляло интерес изучить подобные связи и в нашем исследовании. Оказалось, что при РЯ повышенные уровни оксифильных нормобластов (группа 2) сочетались с низкими уровнями гемоглобина по сравнению с группой больных (группа 1), не имевших увеличения содержания оксифильных форм, однако различия недостоверны (табл. 7). В целом по группе уровень гемоглобина у больных и составил  $111,5 \pm 3,3$  г/л против 130 г/л ( $n = 52$ ),  $p < 0,05$ . Среднее содержание эритроцитов по сравнению с нормой также было снижено:  $3,8 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$  против  $4,2 \times 10^{12}/л$ ,  $p = 0,005$ . При этом в группах первичного и рецидивного РЯ статистически значимых различий не наблюдалось (табл. 7).

Проанализировав таблицы сопряженности признаков, мы обратили внимание на то, что нарастание оксифильных форм (группа 2) в 48,8% случаев сочеталось со сниженным

Таблица 6

**Взаимосвязь показателей эритропоэза и вида РЯ**

Вид РЯ	Снижены	Норма	Повышены
<b>Базофильные нормобласты, <math>p &gt; 0,05</math></b>			
Первичный	21 (65,6%)	10(31,3%)	1(3,1%)
Рецидивный	11(55,0%)	9(45,0%)	0
<b>Полихроматофильные нормобласты</b>			
Первичный	18(56,3%)	8(25,0%)	6(18,8%)
Рецидивный	10(50,0%)	9(45,0%)	1(5,0%)
<b>Оксифильные нормобласты, <math>p &gt; 0,05</math></b>			
Первичный	1(3,1%)	5(15,6%)	26 (81,3%)
Рецидивный	0	5(25,0%)	15(75,0%)
<b>Все клетки эритроидного ростка, <math>p &gt; 0,05</math></b>			
Первичный	12(37,5%)	12 (37,5%)	8(25,0%)
Рецидивный	6(30,0%)	10(50,0%)	4(20,0%)
<b>Индекс созревания эритроцитов, <math>p &gt; 0,05</math></b>			
Первичный	19 (59,4%)	8(25,0%)	5(15,6%)
Рецидивный	13(65,0%)	2(10,0%)	5(25,0%)

**Средние уровни гемоглобина и эритроцитов у больных РЯ в зависимости от уровня содержания оксифильных нормобластов**

Показатель	Оксифильные нормобласты	N	Среднее	Стд. отклонение	Стд. ошибка среднего	p
Гемоглобин	Группа 1	10	116,60	39,01	12,33	p > 0,05
	Группа 2	41	109,80	19,49	3,04	
Эритроциты	Группа 1	10	4,06	1,02	0,32	p > 0,05
	Группа 2	41	3,73	0,74	0,11	

уровнем гемоглобина, тогда как при нормальном их содержании (группа 1) гемоглобин был снижен в 60% наблюдений (табл. 8). Суммарное содержание эритрокариоцитов почти в половине случаев было в пределах нормальных значений в группе с повышенным содержанием оксифильных нормобластов, и преимущественно сниженным при нормальном содержании терминальных форм эритрокариоцитов, что наблюдалось в 70% образцов (табл. 8).

При этом среднее значение суммы клеток эритроидного ростка при повышенном процентном содержании оксифильных форм составило  $23,4 \pm 1,8\%$  против  $11,5 \pm 1,4\%$  в группе больных, не имевших увеличения пропорции оксифильных форм ( $p = 0,004$ ). Полученные данные приведены в таблице 9.

Таким образом, на данном этапе анализа обнаружено, что повышение процентного содержания оксифильных форм эритроидного ростка связано с повышением суммарного содержания эритрокариоцитов в сравнении с группой больных, не имевших увеличение содержания оксифильных нормобластов.

Установленные в ходе анализа общей выборки больных РЯ различия содержания эритроидных предшественников по сравнению с нормой в совокупности с изменением пропорции эритрокариоцитов является ранее неизученным аспектом при РЯ, что, на наш взгляд, требует дальнейшего накопления материала для более детального анализа.

**Обсуждение**

Изучение особенностей костномозгового кроветворения у больных злокачественными опухолями привлекает все больше внимание. Интересные результаты, полученные первоначально в исследовании Тупицына Н.Н. и соавт при изучении КМ при диффузной В-крупноклеточной и фолликулярной лимфомах в отношении эритроидного ростка, положили начало череде научных работ лаборатории иммунологии гемопоэза (руководитель — профессор Н.Н. Тупицын) при солидных опухолях негемопэтической природы: изменение пропорции эритроидных предшественников отмечено при раке молочной железы, плоско-

**Взаимосвязь уровня гемоглобина, суммарного числа эритрокариоцитов с количеством оксифильных нормобластов у больных РЯ**

Оксифильные нормобласты	Гемоглобин			Итого	p
	Снижение	Норма	Повышение		
Группа 1	6 (60,0%)	2 (20,0%)	2 (20,0%)	10 (100,0%)	0,051
Группа 2	20 (48,8%)	20 (48,8%)	1 (2,4%)	41 (100,0%)	
	Эритрокариоциты				
Группа 1	7 (70,0%)	3 (30,5%)	0	10 (100,0%)	0,005
Группа 2	10 (24,4%)	20 (48,8%)	11 (26,8%)	41 (100,0%)	



**Средние уровни эритрокариоцитов у больных РЯ в зависимости от уровня содержания оксифильных нормобластов**

	Оксифильные нормобласты	N	Среднее	Стд. ошибка среднего	p
Эритрокариоциты	Группа 1	10	11,56	1,41	p = 0,004
	Группа 2	41	23,42	1,88	

клеточном раке головы и шеи, меланоме [6, 8, 10, 12, 13, 16, 17].

В настоящем исследовании изучались показатели эритроидного роста КМ больных РЯ. Анализируемые пунктаты КМ характеризовались в основном нормальной клеточностью, эритроидный росток был представлен всеми формами эритроидных предшественников, оценены сумма клеток эритроидного ростка и индекс созревания эритроцитов. Результаты оказались весьма интересными. Установлено изменение эритроидного ростка в большинстве анализируемых образцов КМ. Средние значения всех форм эритроидных предшественников значительно отличались от нормы ( $p < 0,05$ ). Схожие данные получены при изучении КМ при других видах злокачественных опухолей [6, 8, 10]. Авторами этих работ установлено выраженное изменение соотношения эритрокариоцитов: уменьшение базофильных нормобластов и нарастание оксифильных нормобластов. Известно, что в нормальной эритроидной дифференцировке среди эритрокариоцитов преобладают полихроматофильные нормобласты, а количество оксифильных форм более низкое [14]. В нашей работе отмечено уменьшение содержания полихроматофильных нормобластов в половине анализируемых образцов КМ. Содержание базофильных форм эритрокариоцитов было также уменьшено, в среднем их уровни оказались ниже нормы в два раза. В отношении оксифильных нормобластов установлено нарастание их пропорции у большинства больных, а их среднее значение составило 9,7%. В норме содержание терминальных форм эритробластической дифференцировки (оксифильных нормобластов) не превышает 5%. Обнаружение такого отклонения от нормы с изменением соотношения эритроидных

предшественников явилось новым фактом, установленным при РЯ, который требует дальнейшего и внимательного изучения.

Поскольку в нашем исследовании были представлены образцы КМ больных как первичным, так и рецидивным РЯ, представляло интерес оценить показатели эритроидного роста у этих двух групп. Важным аспектом явилось то, что и при первичном, и при рецидивном РЯ наблюдаются отклонения от нормального кроветворения. При этом сравнение средних значений изучаемых показателей эритроидного роста в группах первичного и рецидивного РЯ не выявило статистически значимых различий. Наравне с этим следует заметить, что в группе первичного РЯ снижение уровней базофильных и полихроматофильных форм наблюдалось несколько чаще, равно как и нарастание содержания оксифильных нормобластов. Означает ли это, что эритропоэз при первичном РЯ имеет особенности? Что влияет на состояние эритроидного роста КМ при РЯ? Чтобы ответить на эти вопросы необходимо накопление материала для проведения дальнейшего изучения особенностей эритропоэза у данных групп больных.

В ряде наших публикаций отмечались особенности гемопоэза, связанные с накоплением оксифильных нормобластов, что являлось фактором, препятствующим развитию анемии при ряде лимфом [13, 16, 17]. В данной работе также привлекло внимание возрастание количества наиболее зрелых морфологически распознаваемых форм ядросодержащих эритроидных клеток. При изучении данного аспекта обнаружены интересные закономерности. Установлено, что повышение уровня оксифильных нормобластов связано с более низкими уровнями гемоглобина и повышением суммарного содержания эритрокариоцитов КМ в сравнении

с группой больных, не имевших увеличения оксифильных форм. Интересно, что в работе, посвященной иммунофенотипическому изучению дифференцировки эритрокариоцитов КМ у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, авторами отмечено, что увеличение процентного содержания оксифильных нормобластов ассоциировалось с повышенным уровнем гемоглобина и с увеличением содержания эритрокариоцитов [12].

### Заключение

В данном исследовании выполнена оценка показателей эритроидного роста КМ больных РЯ. Проведенный анализ пунктатов КМ установил особенности эритропоэза

у данной группы больных, которые касались изменения соотношения эритроидных предшественников. Выявлена взаимосвязь повышения уровня оксифильных нормобластов с повышением суммарного содержания эритрокариоцитов КМ в сравнении с группой больных, не имевших процентного увеличения оксифильных форм. Эти факты указывают на то, что развитие и прогрессирование РЯ сопряжено с нарушением эритроидной дифференцировки эритрокариоцитов, что, учитывая ранее полученные данные в отношении опухолей гемопозитической природы, а также широкое применение в лечении РЯ лекарственной терапии, может иметь важное клиническое значение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва. 2019. 250 с.
2. American Cancer Society. Cancer Fact and Figures. 2020. 27 с.
3. Tjulandina A.S., Romyantsev A.A., Morkhov K.Y., Nechushkina V.M., Tjulandin S.A. Retrospective analysis of long-term survival outcomes of primary cytoreduction and neoadjuvant chemotherapy in patients with ovarian cancer stage III–IV. *Malignant Tumours* 2018; 3:86–94 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-86-94.
4. Тупицын Н.Н. Костный мозг онкологического больного: стадирование опухолей, гемопоэз, иммунная система. *Иммунология гемопоэза*. 2018;16(2):10–54.
5. Крохина О.В. Микрометастазы рака молочной железы в костный мозг. Иммуноморфологическая диагностика. Дисс. канд. мед. наук, 2003, М., 170 с.
6. Тимонина Е.Г., Тупицын Н.Н., Подвязников С.О., и др. Результаты исследования характеристик костного мозга больных плоскоклеточным раком головы и шеи, их клиническое значение. *Опухоли головы и шеи*. 2016. 6 (10):55–67.
7. Чулкова С.В., Тупицын Н.Н., Джуманазаров Т.М. и др. Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных немелкоклеточным раком легкого. *Российский биотерапевтический журнал*. 2020; (3):29–38. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-29-37.
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. 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):53–57. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57.
10. 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;2:52–55. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-52-55.
11. Тупицын Н.Н., Джуманазаров Т.М., Палладина А.Д., и др. Иммунологические показатели костного мозга больных немелкоклеточным раком легкого. *Российский биотерапевтический журнал*. 2020;19(2):47–54 DOI:10.17650/1726-9784-2019-19-2-00-00
12. Тупицын Н.Н., Чэн Ц., Зейналова П.А. Иммунофенотипическое изучение дифференцировки эритрокариоцитов костного мозга у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018;17(4):52–57. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-52-57
13. Тупицын Н.Н., Зейналова П.А., Френкель М.А. и др. Роль костного мозга в прогнозе диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2015;4:40–47.

## Опухоли придатков матки

14. *Луговская С.А., Почтарь М.Е.* Морфология клеток костного мозга в норме и патологии, интерпретация миелограмм. Тверь: ООО Издательство «Триада», 2018., 245 с.
15. *Воробьев А.И.* Руководство по гематологии. том 1. Издательство «Ньюдиамед». М., 2002, 280 с.
16. *Тулицын Н.Н., Фалалеева Н.А., Моженкова А.В.* и др. Роль костного мозга в прогнозе фолликулярной лимфомы. Российский биотерапевтический журнал 2016;15(3):99–102. DOI:10.17650/1726-9784-2016-15-3-99-102
17. *Фалалеева, Н.А., А.В. Моженкова, Османов Е.А.* и др. Особенности эритропоэза больных фолликулярной лимфомой. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» 2016; (3):35–38.

## АВТОРЫ

*Чулкова С.В.*, 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 шоссе, д. 24), доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997 Москва, ул. Островитянова, 1а)

*Chulkova S.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 shosse, 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)

*Купрышина Н.А.*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России (115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24)

*Kupryshina N.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 shosse, 24)

*Колбацкая О.П.*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России (115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24)

*Kolbatskaya O.P.*, Phd, researcher, laboratory of Immunology Haematopoiesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24);

*Тулицын Н.Н.*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24)

*Tupitsyn N.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 shosse, 24)

*Кожоналиева А.М.*, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997 Москва, ул. Островитянова, 1а)

*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)

*Артамонова Е.В.*, доктор медицинских наук, руководитель химиотерапевтического отделения № 1 НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (115478, г.Москва, Каширское шоссе, д. 24)

*Artamonova E.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 shosse, 24)

*Жордания К.И.*, 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» (115478, Москва, Каширское шоссе, д.24)

*Zhordania K.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 shosse, 24)

*Стилиди И.С.*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24), заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997 Москва, ул. Островитянова, 1а)

*Stilidi I.S.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director of the N.N. NN Blokhin «(115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 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 st., 1a)

*Поддубная И.В.*, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины РМАНПО

*Poddubnaya I.V.*, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of 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 (FSBEI DPO RMANPO, Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, st. Barrikadnaya, 2/1, bld.1)

*Бокин И.И.*, кандидат медицинских наук, врач, Медицинская клиника НАКФФ (109089, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 7).

*Bokin I.I.*, Candidate of Medical Sciences, Doctor, NAKFF Medical Clinic (109089, Moscow, Ugreshskaya st., 2, bldg. 7.

### ORCID авторов/ ORCID of authors

С.В. Чулкова / S.V. Chulkova	0000-0003-4412-5019
Н.Н. Тупицын / N.N. Tupitsyn	0000-0003-3966-128X
О.П. Колбацкая / O.P. Kolbatskaya	0000-0001-8493-9012
Е.В. Артамонова / E.V. Artamonova	0000-0001-7728-9533
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi	0000-0002-0493-1166
Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina	0000-0001-8509-0954

### 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;

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;

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.*