

# Сравнительная оценка показателей миелограммы при первичном и рецидивном раке 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>, А. Д. Палладина<sup>1</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>1,2</sup>,  
А. В. Егорова<sup>2</sup>, Н. М. Лепкова<sup>2</sup>, Н. Н. Тупицын<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Медицинская клиника ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** На сегодняшний день актуальной в лечении рака является иммуно-ориентированная терапии. Ее проведение требует глубокого понимания особенностей иммунных реакций, протекающих в организме онкологического больного. В этой связи наравне с изучением характеристик опухоли пристальное внимание уделяется костному мозгу, поскольку он является центральным органом иммунопоэза. Изучение клеточного состава костного мозга при некоторых видах рака выявило ряд особенностей кроветворения, что требует дальнейшего более углубленного анализа.

**Цель.** Изучение показателей гемопоэза при первичном и рецидивном раке яичников.

**Материалы и методы.** В работе представлены данные 68 больных с верифицированным диагнозом первичного ( $n = 43$ ) и рецидивного ( $n = 25$ ) рака яичников. В исследовании преобладала серозная аденокарцинома высокой степени (*high grade*) злокачественности. I стадия установлена в 13,2%, II – в 5,9%, III – в 60,3%, IV – в 20,6% случаев. Аспирация костного мозга осуществлялась путем пункции задней верхней ости подвздошной кости (*spina iliaca posterior superior*). Оценка параметров и подсчет миелограммы проведены двумя врачами-морфологами. Проанализированы содержание миелокарицитов в пунктате, показатели гранулоцитарного, эритроидного роста, содержания лимфоцитов, моноцитов, выполнена оценка индексов миелограмм. У всех пациентов при микроскопии препаратов костного мозга было исключено метастатическое поражение. Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета SPSS Statistics v. 21.

**Результаты.** При анализе образцов костного мозга установлены различия с нормой как для первичного, так и для рецидивного рака яичников. Большинство пунктатов были нормоклеточными, но среднее значение уровня миелокарицитов в обеих группах было ниже нормы. При рецидивном раке яичников отмечено сниженное содержание промиелоцитов и метамиелоцитов, тогда как при первичном раке – всех молодых форм нейтрофилов. Повышение сегментоядерных нейтрофилов без изменения процента клеток гранулоцитарного роста наблюдалось при первичном раке яичников, в трети образцов костного мозга отмечено увеличенное число лимфоцитов и моноцитов. При рецидивном раке в 2/3 образцов лимфоциты были повышены, а в 48% – моноциты. Изменение пропорции клеток эритроидного роста наблюдалось и при рецидивном, и при первичном раке: истощение пула базофильных нормобластов и полихроматофилов при неизменном количестве эритрокариоцитов за счет возрастания оксифильных форм.

**Заключение.** И при первичном, и при рецидивном РЯ имелись как сходные по большинству параметров, так и различные изменения гемопоэза (снижение клеточности и суммы клеток гранулоцитарного роста в группе рецидивного рака). Выявленные изменения гемопоэза при раке яичников отражают агрессивное течение *high grade* – опухолей, что можно рассматривать как результат системного влияния опухоли, а полученные данные могут послужить основанием для детального иммунофенотипического исследования костного мозга при раке яичников.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** костный мозг, гемопоэз, рак яичников первичный, рецидив, серозная аденокарцинома, *high grade*.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

## Characteristics of hematopoiesis in primary and recurrent 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>, A. D. Palladina<sup>1</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>1,2</sup>,  
A. V. Egorova<sup>2</sup>, N. M. Lepkova<sup>2</sup>, N. N. Tupitsyn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

## SUMMARY

**Introduction.** An important aspect of cancer treatment today is the concept of immuno-targeted therapy, which requires a deep understanding of the characteristics of immune reactions in the body of a cancer patient. Bone marrow is the central organ of immunopoiesis, therefore, along with the study of tumor characteristics, attention is paid to the bone marrow. The study of the cellular composition of the bone marrow in some types of cancer revealed a number of features of hematopoiesis, which requires further deeper analysis.

**Purpose.** To study the parameters of hematopoiesis in patients with primary and recurrent ovarian cancer.

**Materials and methods.** The paper presents data from 68 patients with a verified diagnosis of primary ( $n = 43$ ) and recurrent ( $n = 25$ ) ovarian cancer. The study was dominated by serous adenocarcinoma of high grade. Stage I was established in 13.2% of cases, II – in 5.9%, III – in 60.3%, IV – in 20.6%. The bone marrow was harvested by puncture of the posterior iliac spine (*spina iliaca posterior superior*). Parameter assessment and myelogram calculation were performed by two physicians, morphologists. The content of myelokaryocytes, indicators of granulocyte, erythroid lineage, the content of lymphocytes, monocytes were analyzed, and myelogram indices were assessed. In all patients microscopy of bone marrow samples excluded metastatic lesions. Statistical data processing was performed using the SPSS Statistics v. 21 package.

**Results.** The analysis of bone marrow samples from patients with ovarian cancer revealed differences with the norm for both primary and recurrent ovarian cancer. Most punctates were normocellular, but average myelokaryocyte count in both groups was below normal. With recurrent ovarian cancer, a reduced content of promyelocytes and metamyelocytes was noted, whereas with primary cancer, all young forms of neutrophils was

below normal. An increase in segmented neutrophils without a change in the percentage of cells of the granulocytic lineage was observed in primary ovarian cancer, and in one third of the samples of bone marrow an increased number lymphocytes and monocytes were noted. With recurrent ovarian cancer lymphocytes were increased in 2/3 of samples, monocyte – in 48%. A change in the proportion of cells of the erythroid lineage was observed in both recurrent and primary cancers: depletion of the pool of basophilic normoblasts and polychromatophils with an unchanged number of erythrokaryocytes, an increase in oxyphilic forms were noted.

**Conclusion.** The revealed changes in hematopoiesis in ovarian cancer reflect the aggressive course of high-grade tumors, which can be considered as a result of the systemic influence of the tumor, and the obtained data can serve as the basis for a detailed immunophenotypic study of bone marrow in ovarian cancer.

**KEY WORDS:** bone marrow, hematopoiesis, primary ovarian cancer, recurrence, serous adenocarcinoma, high grade.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

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

## Введение

Рак яичников (РЯ) является актуальной проблемой современной онкологии, занимая второе место в структуре смертности от злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы [1]. Ежегодно в России от РЯ погибает около 7 тысяч больных [2]. К причинам высокой смертности больных РЯ относятся поздняя диагностика заболевания, выявляющегося преимущественно на III–IV стадиях, когда опухоль распространяется за пределы малого таза; выраженная способность РЯ к рецидивированию, что отражает развитие опухолевой резистентности к современным методам лекарственного воздействия [2, 3].

Следует признать, что, вопреки ощутимому прогрессу в области разработки новых лекарственных методов, достижение излечения большинства больных РЯ на сегодняшний день остается по-прежнему трудной задачей. Это диктует необходимость поиска новых лечебных подходов в терапии РЯ. Поэтому в последние десятилетия ведутся активные научные исследования, нацеленные на изучение молекулярно-биологических свойств опухоли, а также особенностей противоопухолевого иммунного ответа при РЯ. Подробно изучены лимфоидные клетки периферической крови, опухолеинфильтрирующие и собственно опухолевые клетки. Наряду с этими исследованиями в последнее время важ-

ное место в мировой науке занимает изучение костного мозга (КМ) при раке, который привлекает все большее внимания ученых не только с точки зрения иммуно-регуляторного органа, но и с точки зрения органа-мишени при диссеминации опухолей [4].

В литературе представлены работы, которые освещают особенности метастатического поражения КМ при раке, взаимосвязь с прогнозом заболевания [5–9]. При раке яичников поражение КМ связано с неблагоприятным прогнозом заболевания [5]. Интересным аспектом исследований КМ является также гемопоэз, изменения которого выявлены при ряде злокачественных опухолей. В большинстве случаев отмечено повышение процента оксифильных форм нормобластов, количество которых превышало относительное содержание полихроматофильных форм. Не менее интересные результаты получены в отношении миелоидных предшественников, сниженное содержание которых в гранулоцитарном ростке наблюдалось при плоскоклеточном раке головы и шеи [12]. Изменения соотношения клеток миелоидного ряда также описано при меланоме, раке легкого [7, 13].

Таким образом, результаты исследований указывают на то, что кроветворение онкологического больного имеет свои особенности. Иными словами, гемопоэз претерпевает определенные изменения в ходе развития опухолевого процесса. Это событие указывает на тесные взаимоотношения опухоли и КМ, что требует дальнейшего всестороннего и глубокого изучения иммунных реакций.

## Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужили образцы КМ 68 больных в возрасте от 29 лет до 81 года (средний возраст  $55,9 \pm 1,4$  года). Все больные прошли обследование и находились под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России. Распределение общего количества больных по стадиям опухолевого процесса представлено в *таблице 1*. Как видно из таблицы, в исследовании преобладали больные РЯ с III стадией ( $n = 41$ ; 60,3%).

По данным гистологического исследования, у большинства больных установлена серозная аденокарцинома (89,7%;  $n = 61$ ). Эндометриоидная аденокарцинома диагностирована у 4,4% ( $n = 3$ ) больных, светлоклеточный рак – у 4,4% ( $n = 3$ ) (*рис. 1*).

Степень дифференцировки серозной аденокарциномы яичников установлена у 44 больных. Больные распределились следующим образом: высокая степень злокачествен-

Таблица 1  
Распределение больных РЯ в зависимости от стадии

Стадия	Абс. число больных	Процент
I	9	13,2
II	4	5,9
III	41	60,3
IV	14	20,6
Итого	68	100



Рисунок 1. Распределение больных РЯ в зависимости от гистологического типа опухоли.

ности (high grade) установлена в 84,1% ( $n = 37$ ) случаев, низкая степень злокачественности (low grade) – у в 15,9% ( $n = 7$ ) наблюдений (табл. 2).

В нашем исследовании были представлены две группы больных: первичный ( $n = 43$ ; 63,2%) и рецидивный РЯ ( $n = 25$ ; 36,8%). Характеристика каждой группы больных представлена в таблице 3. Как видно, в каждой из групп чаще всего наблюдалась серозная аденокарцинома РЯ III стадии (60,5 и 60,0%) без вовлечения регионарных лимфоузлов (69,8 и 64,0%) и без отдаленных метастазов (79,1 и 80,0%).

Всем больным перед началом лечения выполнялась пункция задней верхней ости подвздошной кости (*spina iliaca posterior superior*). Исследование аспирата КМ проводилось в лаборатории иммунологии гемопоза клинично-лабораторного отдела НИИ КО имени Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России. Из каждого пунктата приготавливали по шесть морфологических препаратов для оценки метастатического 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. Подсчет количества миелокариоцитов КМ проводился на гематологическом анализаторе ABX Micros ES 60 (HORIBA Medical). Процентный подсчет клеток пунктата проводился по методу М. И. Аринкина [14], расчет индексов миелограммы – по методу Г. И. Алексеева [14]. Помимо подсчета миелограммы, у каждого больного визуально было исключено метастатическое поражение КМ в пределах исследованного материала (шесть препаратов). Полученные при морфологическом подсчете данные были сопоставлены с общепринятой в настоящее время гематологической нормой по А. И. Воробьеву [15]. В наше исследование были включены только те миелограммы, в которых была исключена примесь периферической крови.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета SPSS Statistics v. 21. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию  $t$  Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Осуществляли анализ корреляций по Пирсону или Спирмену, подсчет распределения частот

Таблица 2  
Распределение больных в зависимости от степени злокачественности серозной аденокарциномы яичников

Степень злокачественности серозного РЯ	Абс. количество (%)
High grade	37 (84,1%)
Low grade	7 (15,9)
Итого	44 (100,0)

Таблица 3  
Характеристика больных первичным и рецидивным РЯ

Признак	Первичный		Рецидивный	
	Абс. число	Процент	Абс. число	Процент
Возраст (годы)	56,4 ± 2,0		54,9 ± 1,6	
Число больных	43	100	25	100
Стадия				
I	6	14,0	3	12,0
II	2	4,7	2	8,0
III	26	60,5	15	60,0
IV	9	20,8	5	20,0
Гистологический тип аденокарциномы				
Серозная	39	90,7	22	88,0
Другие	3	7,0	3	12,0
Степень дифференцировки серозной аденокарциномы				
High grade	24	61,5	13	59,0
Low grade	6	15,5	1	4,5
T				
T1	6	14,0	3	12,0
T2	2	4,7	2	8,0
T3	35	81,3	20	80,0
N				
N0	30	69,8	16	64,0
N1	7	16,3	4	16,0
Nx	6	14,0	5	20,0
M				
M0	34	79,1	20	80,0
M1	9	20,9	5	20,0
Асцит	31	72,1	13	52,0
Плеврит	8	18,6	3	12,0

Таблица 4  
Показатели гранулоцитарного роста у больных первичным РЯ

	МК	ПроМ	М	МетаМ	ПН	СН	СГР	ИСН
N	34	42	43	43	43	43	43	43
Среднее	58,50	0,53	7,40	6,70	19,02	26,85	62,44	0,36
Стд. ошибка среднего	8,92	0,07	0,43	0,43	0,80	1,60	1,40	0,02
Норма	118,40	2,50	9,60	11,50	18,20	18,60	60,80	0,70
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,309	< 0,05	0,251	< 0,05

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

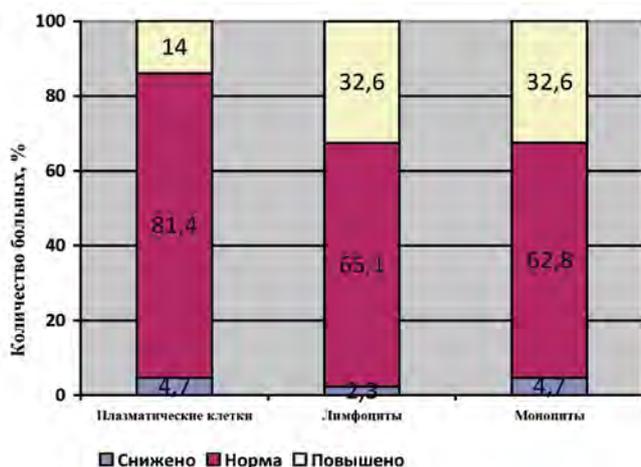


Рисунок 2. Уровни лимфоцитов, моноцитов, плазматических клеток в КМ больных с первичным РЯ.

по категориям с непрерывными и дискретными переменными (критерий Фишера и  $\chi^2$  по Пирсону). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Первым этапом работы стало сопоставление показателей миелограмм больных первичным РЯ с нормой (табл. 4). При исследовании костно-мозгового пунктата средние уровни миелокариоцитов в образцах КМ больных с первичным РЯ составили  $58,5 \pm 8,9$  тыс./мкл, что в два раза ниже нормы. Снижение клеточности наблюдалось в 37,5% образцов КМ, нормоклеточный пунктат – в 62,8%, а в 2,3% случаев отмечено повышение клеточности КМ. Средние значения незрелых форм нейтрофилов тоже отличались от нормы и составили: для промиелоцитов –  $0,50 \pm 0,07$  против 2,5% в норме, миелоцитов –  $7,4 \pm 0,4$  против 9,6%, метамиелоцитов –  $6,7 \pm 0,4$  против 11,5%. При этом следует отметить, что содержание миелоцитов в большинстве (58,1%) случаев было в пределах нормы.

Содержание зрелых форм гранулоцитарного ростка при первичном РЯ было следующим: сегментоядерных нейтрофилов –  $26,8 \pm 1,6\%$ , палочкоядерных нейтрофилов –  $19,0 \pm 0,8\%$ . Суммарно средние уровни эозинофилов (сумма всех генераций) были снижены в сравнении с нормой в два раза – 1,9%. Среднее значение суммы клеток гранулоцитарного ростка от нормы существенно не отличалось и составило  $62,4 \pm 1,4\%$ , тогда как индекс созревания нейтрофилов был снижен ( $0,30 \pm 0,02$ ) при норме 0,7.

При сопоставлении средних значений уровней моноцитов и лимфоцитов в образцах КМ при первичном РЯ установлено, что их процентное содержание было повы-

шено по сравнению с нормой:  $2,9 \pm 0,2$  и  $12,7 \pm 0,8\%$  соответственно, ( $p < 0,05$ ), что отмечено в трети наблюдений. Что касается плазматических клеток, то их средний уровень в анализируемых образцах КМ почти не отличался от нормы и составил  $1,08 \pm 0,10\%$ . При этом следует отметить, что в большинстве случаев анализируемые показатели были в пределах нормальных значений (рис. 2).

При сопоставлении средних уровней базофильных и полихроматофильных нормобластов с нормой оказалось, что их содержание при первичном РЯ в КМ снижено:  $1,2 \pm 0,1$  и  $9,5 \pm 0,8\%$ ,  $p < 0,05$  (при норме 3,0 и 13,9% соответственно). В трети случаев их уровни не отличались от нормальных значений. Средние уровни оксифильных нормобластов составили  $8,9 \pm 0,7\%$ , что выше нормы более чем в три раза. Повышенное содержание оксифильных нормобластов наблюдалось в 76,7% анализируемых образцов. Показатели суммы клеток эритроидного ростка ( $19,8 \pm 1,5\%$ ;  $p = 0,05$ ), индекса созревания эритроцитов ( $0,70 \pm 0,03$ ;  $p = 0,06$ ) практически не отличались от нормы (20,5 и 0,8% соответственно). Редукция эритроидного ряда привела к изменению лейкоэритробластического отношения, которое было повышено:  $4,5 \pm 0,3$  (при норме 3,3;  $p = 0,002$ ).

Следующим этапом работы было выполнено сравнение с нормой показателей миелограмм больных рецидивным РЯ (табл. 5). При рецидивном РЯ среднее значение содержания миелокариоцитов КМ составило  $83,2 \pm 15,7$  тыс./мкл. Повышенные уровни миелокариоцитов наблюдались в 8% образцов, пониженные – в 24%, в остальных случаях (68%) их содержание было нормальным. Обращало внимание сниженное содержание промиелоцитов:  $0,5 \pm 0,07\%$ , что установлено в 92,0% анализируемых образцов.

Средние уровни миелоцитов не отличались от нормы ( $8,6 \pm 0,6\%$ ), а содержание метамиелоцитов было сниженным и в среднем составило  $7,7 \pm 0,8\%$ . При этом следует отметить, что содержание миелоцитов в пределах нормы отмечено в большинстве случаев (48,0%), а метамиелоцитов – в 32,0%.

Содержание зрелых форм гранулоцитарного ростка было следующим: палочкоядерных нейтрофилов –  $18,7 \pm 1,2\%$ , сегментоядерных нейтрофилов –  $21,4 \pm 1,9\%$ , что укладывается в пределы нормальных значений (табл. 5). В 24,0% образцов наблюдалось сниженное содержание сегментоядерных нейтрофилов и в 12,0% – палочкоядерных форм. Средние уровни эозинофилов (сумма всех генераций) оказались снижены в сравнении с нормой в два раза: 1,8 против 3,2%. Среднее значение суммы клеток гранулоцитарного ростка при рецидивном РЯ статистически

Таблица 5  
Показатели гранулоцитарного ростка у больных рецидивным РЯ

	МК	ПроМ	М	МетаМ	ПН	СН	СГР	ИСН
N	21	25	25	25	25	25	25	25
Среднее	83,20	0,60	8,60	7,70	18,70	21,40	58,30	0,40
Стд. ошибка среднего	15,70	0,09	0,66	0,87	1,20	1,95	2,40	0,05
Норма	118,40	2,50	9,60	11,50	18,20	18,60	60,80	0,70
p	0,037	< 0,05	0,171	< 0,05	0,686	0,156	0,329	< 0,05

Примечание: МК – миелокариоциты, ПроМ – промиелоциты, М – миелоциты, МетаМ – метамиелоциты, ПН – палочкоядерные нейтрофилы, СН – сегментоядерные нейтрофилы, СГР – суммарное число клеток гранулоцитарного ростка, ИСН – индекс созревания нейтрофилов.

не отличалось от нормы и составило  $58,3 \pm 2,4\%$ . Отмечено снижение индекса созревания нейтрофилов в образцах КМ по сравнению с нормой  $0,40 \pm 0,05\%$ ;  $p = 0,001$ .

Сравнение с нормой средних значений моноцитов при рецидивном РЯ выявило их повышение:  $3,1 \pm 0,3\%$ ;  $p = 0,001$ . Это наблюдалось в 48,0% случаев, тогда как в 52,0% их содержание оставалось нормальным (рис. 3). Содержание лимфоцитов составило  $13,6 \pm 1,2\%$ , что выше нормы ( $p < 0,05$ ), и повышенные значения наблюдались в 60,0%. Средние уровни плазматических клеток составили  $1,1 \pm 0,3\%$ , что сопоставимо с нормой, при этом в 20,0% наблюдений отмечено пониженное их содержание.

При сопоставлении средних уровней базофильных и полихроматофильных нормобластов с нормой (3,0% и 12,9%) оказалось, что их содержание в образцах КМ при рецидивном РЯ снижено:  $1,2 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,05$ ) и  $9,6 \pm 1,1\%$  ( $p = 0,01$ ) соответственно. Средние уровни оксифильных нормобластов составили  $10,1 \pm 1,3\%$ , что выше нормы (3,2%) более чем в три раза ( $p < 0,05$ ). При этом среднее значение суммы клеток эритроидного ростка практически не различалось в сравнении с нормой:  $21,0 \pm 2,5\%$  против 20,5%. Индекс созревания эритроцитов был снижен и составил  $0,60 \pm 0,05$  при норме 0,8 ( $p = 0,025$ ). Лейкоэритробластическое отношение составило  $3,9 \pm 0,3$ , что выше нормы ( $p = 0,117$ ).

Таким образом, при анализе средних значений показателей миелограмм больных РЯ выявлены определенные особенности. При первичном РЯ наблюдалось сниженное содержания молодых форм нейтрофилов, повышение сегментоядерных нейтрофилов, что отразилось на индексе созревания нейтрофилов. В трети образцов отмечено увеличенное число лимфоцитов и моноцитов. В эритроидном ростке наблюдалось изменение пропорции эритроидных предшественников.

При анализе средних значений показателей миелограмм больных рецидивным РЯ установлено, что были снижены уровни промиелоцитов и метамиелоцитов. При этом содержание метамиелоцитов в 32% образцов находилось в пределах нормальных значений. Уменьшение индекса созревания нейтрофилов наблюдалось в 56%. В 2/3 образцов отмечено увеличенное содержание лимфоцитов, а в 48% – моноцитов. Эритроидный росток характеризовался изменением пропорции эритроидных предшественников при сниженном индексе созревания эритроцитов.

Повышение уровня сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов может свидетельствовать о разбавлении костного мозга кровью. Однако, как было отмечено ранее, миелограммы с морфологически обоснованными

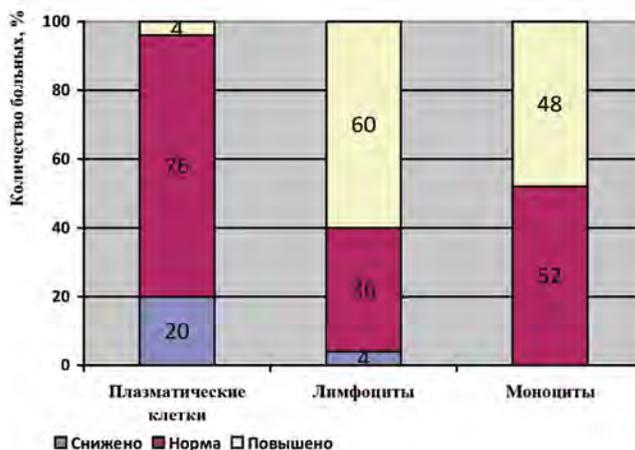


Рисунок 3. Уровни лимфоцитов, моноцитов, плазматических клеток в КМ больных с рецидивным РЯ.

признаками разбавления пунктата КМ кровью были нами исключены из данного анализа. В большинстве пунктатов содержание миелокарицитов и мегакарицитов не отличалось от нормы, были представлены все форм миелоидных и эритроидных предшественников, что в сумме подтверждает отсутствие разбавления пунктатов КМ периферической кровью.

Установленные изменения показателей миелограмм в отношении первичного и рецидивного РЯ в отдельности побудили к сравнению этих групп между собой. Анализ средних значений показателей миелограмм выявил следующие особенности. Содержание миелокарицитов в КМ при первичном РЯ было ниже, чем при рецидивном раке ( $58,5 \pm 8,9\%$  против  $83,2 \pm 15,7\%$ ;  $p = 0,145$ ). Следует отметить, что в большинстве образцов КМ при первичном и при рецидивном раке клеточность была в пределах нормальных значений, хотя снижение чаще наблюдалось при рецидивном раке (табл. 6). Также обращало внимание изменение суммы клеток гранулоцитарного ростка:  $62,4 \pm 1,4\%$  против  $58,3 \pm 2,4\%$  ( $p = 0,125$ ) при первичном и рецидивном раке соответственно. При этом снижение суммы клеток гранулоцитарного ростка в группе рецидивного рака наблюдалось чаще ( $p = 0,062$ ). По остальным показателям миелограммы различий не отмечено.

## Обсуждение

Совокупные мировые научные данные указывают, что в сложившихся реалиях терапия рака немислима без понимания иммунных реакций, протекающих в организме онкологического больного. Изучению иммунных реакций и их особенностей при раке уделяется немало

Таблица 6  
Показатели миелограммы первичного и рецидивного РЯ

	Миелокарициты, $p = 0,125$			Итого
	Снижение	Норма	Повышение	
Первичный РЯ	15 (34,9%)	27 (62,8%)	1 (2,3%)	43 (100,0%)
Рецидивный РЯ	6 (24,0%)	17 (68,0%)	2 (8,0%)	25 (100,0%)
	СГР, $p = 0,062$			
Первичный РЯ	10 (23,3%)	17 (39,5%)	16 (37,2%)	43 (100,0%)
Рецидивный РЯ	12 (48,0%)	9 (36,0%)	4 (16,0%)	25 (100,0%)

Примечание: СГР – суммарное число клеток гранулоцитарного ростка.

внимания, детально описаны основные популяции иммунокомпетентных клеток в опухоли и периферической крови. Известно, что основным местом их генерации и последующего созревания служит КМ. Поэтому одним из актуальных направлений на сегодняшний день становится изучение гемопоэза. Информации на этот счет пока довольно мало. Однако существующие исследования уже указывают на то, что имеются изменения гемопоэза при злокачественных опухолях. И особенно интересными результатами являются взаимосвязи миелоидных, эритроидных предшественников с лимфоцитарными популяциями КМ [16]. Не менее любопытным фактом служит обнаружение связи гемопоэза с клинико-морфологическими характеристиками опухоли [17].

В настоящем исследовании предпринята попытка охарактеризовать гемопоэз у больных РЯ. Проанализированы средние значения показателей миелограмм, а также исследована взаимосвязь с характером течения болезни (первичный, рецидивный РЯ). Установлено изменение пропорции миелоидных предшественников, а именно снижение уровня промиелоцитов и метамиелоцитов в большинстве анализируемых образцов КМ. При этом следует отметить, что клеточность КМ в подавляющем количестве случаев была в пределах нормы, хотя ее среднее значение по группам оказалось сниженным. Интересно, что выявленные изменения касались и первичного, и рецидивного РЯ. Обращали внимание повышение сегментоядерных нейтрофилов, сниженный индекс созревания нейтрофилов при неизменной сумме клеток гранулоцитарного ростка. Подобного рода данные получены в исследованиях при других солидных опухолях [7, 10, 12]. В своей работе Крохина и соавт. указали, что сниженное содержание миелоидных предшественников при нарастании зрелых форм гранулоцитов сочеталось с повышенным уровнем лимфоцитов и моноцитов, что в совокупности свидетельствовало о наличии поражения КМ, которое было установлено при морфологическом исследовании [10]. В настоящей работе при микроскопии шести образцов каждого пункта КМ врачами-морфологами метастатического поражения КМ не выявлено. Еще один аспект привлек внимание: нарастание терминальных форм эритробластической дифференцировки, что в вышеупомянутых исследованиях также наблюдалось. Увеличение процентного содержания оксифильных нормобластов описано и в работе Н.Н. Тупицына и соавт. при опухолях гемопоэтической природы, которое сочеталось с более высоким процентным содержанием эритрокариоцитов (в группе сравнения – больные без повышения оксифильных нормобластов) и более высокими уровнями гемоглобина в сравнении с группой больных, не имевших увеличения оксифильных форм [18]. Суммарное содержание эритрокариоцитов КМ при РЯ не различалось по сравнению с нормой. Авторы отметили истощение пула базофильных форм, снижение полихроматофилов более чем у половины больных. Последнее отмечено и в нашем исследовании: уровни базофильных и полихроматофильных нормобластов оказались сниженными. Таким образом, результаты настоящего исследования, полученные в отношении форм миелоидного и эритроидного ряда, соответствуют ранее полученным данным.

Выполненное сопоставление показателей миелограмм при первичном и рецидивном РЯ не обнаружило существенных статистических различий, за исключением суммы клеток гранулоцитарного ростка.

Резюмируя, хотелось бы отметить, что небольшая часть образцов КМ в описываемой нами группе больных имела признаки разбавления периферической кровью: низкая клеточность, сниженное содержание элементов эритроидного ростка, снижение индекса созревания нейтрофилов и т.д. Однако в более ранних работах лаборатории иммунологии гемопоэза в пунктах КМ онкологических больных было выявлено определенное перераспределение морфологически идентифицируемых форм эритрокариоцитов (базофильных, полихроматофильных и оксифильных нормобластов). Наряду с этим также было обнаружено весьма высокое (в ряде случаев выше костно-мозговой нормы) содержание палочкоядерных форм нейтрофилов в пунктах 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 мы включили пункты с повышенным содержанием палочкоядерных нейтрофилов в данную статью. Это будет предметом будущего анализа.

Результаты ряда исследований в совокупности с нашими данными наводят на мысль, что изменения гемопоэза при разных видах опухолей могут носить схожий характер. Это весьма интересное наблюдение, которое требует дальнейшего накопления материала для более глубокого анализа, поскольку может свидетельствовать о своего рода реакции КМ на наличие злокачественной опухоли в организме. Не менее важным, на наш взгляд, также является дальнейшее изучение значимости обнаруженных нами изменений гемопоэза при первичном, а также рецидивном РЯ с целью анализа клинико-морфологических взаимосвязей, определения показаний к иммунофенотипированию КМ при РЯ.

## Заключение

В данном исследовании выполнена оценка миелограмм у больных первичным и рецидивным РЯ. Показатели анализируемых образцов КМ значительно различались по сравнению с нормой по количеству ядросодержащих элементов и пропорции клеток миелоидного и эритроидного ростков. Важно отметить, что и при первичном, и при рецидивном РЯ имелись как сходные по большинству параметров, так и различные изменения гемопоэза (снижение клеточности и суммы клеток гранулоцитарного ростка в группе рецидивного рака). По-видимому, эти изменения можно рассматривать как результат системного влияния опухоли, а полученные данные могут послужить основанием для детального иммунофенотипического исследования КМ при РЯ.

## Список литературы / References

1. American Cancer Society. *Cancer Fact and Figures*. 2020. 27 с.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Москва. 2019. 250 с. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow. 2019; 250. (In Russ.)
3. Тюляндина А.С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников. Дисс. докт. мед. наук. 2018, М. 259 с.

- Tyulandina A.S. Clinical and biological basis for the choice of rational therapy for advanced ovarian cancer. Diss. MD. 2018; M. 259. (In Russ.)
4. Тупицын Н.Н. Костный мозг онкологического больного: стадирование опухолей, гемопоэз, иммунная система. Иммунология гемопоэза. 2018; 16 (2): 10–54. Tupitsyn N.N. Bone marrow of an oncological patient: tumor staging, hematopoiesis, immune system. *Immunology of hematopoiesis*. 2018; 16 (2): 10–54. (In Russ.)
  5. Чигринова Е.В., Бокин И.И., Жордания К.И., Тупицын Н.Н., Поддубная И.В., Сельчук В.Ю. Микрометастазы в костном мозге у больных раком яичников – новая проблема? Опухоли женской репродуктивной системы. 2007; 1–2: 59–64. Chigrinova E.V., Bokin I.I., Zhordania K.I., Tupitsyn N.N., Poddubnaya I.V., Selchuk V. Yu. Micrometastases in the bone marrow in ovarian cancer patients – a new problem? *Tumors of the female reproductive system*. 2007; 1–2: 59–64. (In Russ.)
  6. 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. Ryabchikov D. A., Beznos O. A., Dudina I. A., Vorotnikov I. K., Denchik D. A., Chulkova S. V., Talipov O. A., Tupitsyn N. N. Disseminated tumor cells of luminal breast cancer patients. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018; 17 (1): 53–57. (In Russ.)
  7. 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): 29–37. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-29-37. Chulkova S. V., Tupitsyn N. N., Djumanazarov T. M., Palladina A. D., Kupryshina N. A., Chernysheva O. A., Alakhverdiyev A. K., Kolbatskaya O. P., Kononets P. V. Detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2020; 19 (3): 29–37. (In Russ.)
  8. Banys M., Solomayer E-F., Becker S. et al. Disseminated tumor cells in bone marrow may affect prognosis of patients with gynecologic malignancies. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2009; 19 (5): 948–952. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a23c4c.
  9. Chebouti I., Blassi C., Wimberger P. et al. Analysis of disseminated tumor cells before and after platinum based chemotherapy in primary ovarian cancer. Do stem cell like cells predict prognosis? *Oncotarget*. 2015; 7 (18): 26454–26464. DOI: 10.18632/oncotarget.8524.
  10. Крохина О.В. Иммуноцитологическая диагностика микрометастазов рака молочной железы в костный мозг. Иммунология гемопоэза. 2007. 2 (4): 116–132. Krokhina O.V. Immunocytological diagnosis of breast cancer micrometastases in the bone marrow. *Immunology of hematopoiesis*. 2007. 2 (4): 116–132. (In Russ.)
  11. 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. Grigorieva T. A., Beznos O. A., Tupitsyn N. N., Vorotnikov I. K., Selchuk V. Yu., Ryabchikov D. A. Lymphocyte subpopulations of bone marrow of breast cancer patients. *Tumors of female reproductive system*. 2015; 11 (2): 52–55. (In Russ.)
  12. Тимонина Е.Г., Тупицын Н.Н., Подвязников С.О., Спиридонова В.А., Френкель М.А., Колбаская О.П., Чегринец О.А. Результаты исследования характеристик костного мозга больных плоскоклеточным раком головы и шеи, их клиническое значение. Опухоли головы и шеи. 2016; 6 (1): 55–67. DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-1-55-67. Timonina E. G., Tupitsyn N. N., Podvyanikov S. O., Spiridonova V. A., Frenkel' M. A., Kolbatskaya O. P., Chegrinets O. A. Results of investigating the characteristics of bone marrow in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck, their clinical value. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2016; 6 (1): 55–67. (In Russ.)
  13. 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.
  14. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Морфология клеток костного мозга в норме и патологии, интерпретация миелограмм. М. 2018. С. Lugovskaya S. A., Postman M. E. Morphology of bone marrow cells in health and disease, interpretation of myelograms. М. 2018. (In Russ.)
  15. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М. 2002; (1): 280 с. Vorobiev A. I. Guide to Hematology. М.2002; (1): 280. (In Russ.)
  16. Тупицын Н.Н., Джуманазаров Т.М., Палладина А.Д., Алахвердиев А.К., Чулкова С.В., Кононец П.В. 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. (In Russ.) Tupitsyn N. N., Djumanazarov T. M., Palladina A. D., Alakhverdiyev A. K., Chulkova S. V., Kononets P. V. Immunological parameters of bone marrow in patients with non-small cell lung cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2020; 19 (2): 47–54. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-00-00. (In Russ.)
  17. 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 эритроцитозом. 2019; 3: 4–13. Mkrtychyan V. A., Vorotnikov I. K., Chernysheva O. A., et al. The relationship between NK cells in the bone marrow of patients with breast cancer and the biological characteristics of the tumor and erythropoiesis. *Oncogynecology*. 2019; 3: 4–13. (In Russ.)
  18. 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. Tupitsyn N. N., Jiao C., Zeynalova P. A. Immunophenotypic study of bone marrow erythrokaryocyte differentiation in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018; 17 (4): 52–57. (In Russ.)

Статья поступила / Received 04.03.2021  
Получена после рецензирования / Revised 12.03.2021  
Принята в печать / Accepted 13.03.2021

## Сведения об авторах

**С.В. Чулкова**, к.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории иммунологии гемопоэза<sup>1</sup>, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0003-4412-5019

**А.М. Кожоналиева**, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-6573-7669

**И.С. Стилиди**, д.м.н., проф., акад. РАН, директор<sup>1</sup>, зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-0493-1166

**И.В. Поддубная**, д.м.н., проф., акад. РАН, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, зав. кафедрой онкологии и паллиативной медицины<sup>4</sup>

**А.Д. Палладина**, врач клинико-лабораторной диагностики, лаборатории иммунологии гемопоэза<sup>1</sup>

**О.П. Колбаская**, к.м.н., н.с. лаборатории иммунологии гемопоэза<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-8493-9012

**К.И. Жордания**, д.м.н., проф., в.н.с. отделения комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний<sup>1</sup>

**Н.А. Купрышина**, к.м.н., с.н.с. лаборатории иммунологии гемопоэза<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-8509-0954

**И.И. Бокин**, к.м.н., врач отделения гинекологии<sup>3</sup>

**Е.В. Артамонова**, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1<sup>1</sup>, проф. кафедры<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-7728-9533

**А.В. Егорова**, к.м.н., проф., зав. учебной частью кафедры онкологии и лучевой терапии<sup>2</sup>

**Н.М. Лепкова**, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета<sup>2</sup>

**Н.Н. Тупицын**, д.м.н., проф., зав. лабораторией иммунологии гемопоэза<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3966-128X

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>Медицинская клиника ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

**Автор для переписки:** Светлана Васильевна Чулкова. E-mail: chulkova@mail.ru.

**Для цитирования:** Чулкова С.В., Кожоналиева А.М., Стилиди И.С., Поддубная И.В., Палладина А.Д., Колбаская О.П., Жордания К.И., Купрышина Н.А., Бокин И.И., Артамонова Е.В., Егорова А.В., Лепкова Н.М., Тупицын Н.Н. Сравнительная оценка показателей миелограммы при первичном и рецидивном раке яичников. *Медицинский алфавит*. 2021; (10): 39–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-39-45>

## About authors

**S. V. Chulkova**, PhD Med, associate prof., senior researcher at Haematopoiesis Immunology Laboratory<sup>1</sup>, assistant prof. at Oncology And Radiotherapy Dept<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0003-4412-5019

**A. M. Kozhonalieva**, post-graduate student at Oncology and Radiotherapy Dept<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-6573-7669

**I. S. Styliidi**, DM Sci, prof., acad. of RAS, director<sup>1</sup>, head of Oncology and Radiotherapy Dept<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0002-0493-1166

**I. V. Poddubnaya**, DM Sci, prof., acad. of RAS, vice-rector for medical work and international cooperation, head of Oncology and Palliative Medicine Dept<sup>4</sup>

**A. D. Palladina**, doctor of clinical laboratory diagnostics at Haematopoiesis Immunology Laboratory<sup>1</sup>

**O. P. Kolbatskaya**, PhD Med, researcher at Haematopoiesis Immunology Laboratory<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-8493-9012

**K. I. Zhordania**, DM Sci, prof., leading researcher at Dept of Combined and Radiation Methods of Oncogynecological Diseases Treatment<sup>1</sup>

**N. A. Kupryshina**, PhD Med, senior researcher at Haematopoiesis Immunology Laboratory<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0001-8509-0954

**I. I. Bokin**, PhD Med, physician at Department of Gynecology<sup>3</sup>

**E. V. Artamonova**, DM Sci, head of Chemotherapy Dept No. 1<sup>1</sup>, prof. at Oncology and Radiotherapy Dept<sup>2</sup>. ORCID: 0000-0001-7728-9533

**A. V. Egorova**, PhD Med, prof., head of Educational Dept of Oncology and Radiotherapy Dept of Medical Faculty<sup>2</sup>

**N. M. Lepkova**, PhD Med, associate prof. at Oncology and Radiotherapy Dept of Medical Faculty<sup>2</sup>

**N. N. Tupitsyn**, DM Sci, prof., head of Haematopoiesis Immunology Laboratory<sup>1</sup>. ORCID: 0000-0003-3966-128X

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>National Agency of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Chulkova Svetlana V. E-mail: chulkova@mail.ru.

**For citation:** Chulkova S.V., Kozhonalieva A.M., Styliidi I.S., Poddubnaya I.V., Palladina A.D., Kolbatskaya O.P., Zhordania K.I., Kupryshina N.A., Bokin I.I., Artamonova E.V., Egorova A.V., Lepkova N.M., Tupitsyn N.N. Characteristics of hematopoiesis in primary and recurrent ovarian cancer. *Medical alphabet*. 2021; (10): 39–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-39-45>

