

**РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И АНГИОГЕНЕЗА В
ОПУХОЛЕВОМ МИКРОМИКРООКРУЖЕНИИ ПРИ
ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ:
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ**

**Эсанкулова Бустонай Собировна,
д.м.н., доцент Улмасов Фирдавс Гайратович**

Кафедра онкогинекологии, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан.

Введение и актуальность

Рак яичников остаётся одной из наиболее сложных проблем современной онкогинекологии. Несмотря на прогресс в хирургическом лечении и химиотерапии, пятилетняя выживаемость при III–IV стадиях не превышает 30–40%. Важнейшей причиной неблагоприятного прогноза является не только поздняя диагностика, но и высокая способность опухоли к метастазированию и формированию канцероматоза брюшины.

Современные исследования всё больше подтверждают, что ключевую роль в прогрессии играет опухолевое микроокружение (ОМ) — динамическая система, включающая иммунные клетки, факторы ангиогенеза, медиаторы воспаления и гипоксии. Иммунные клетки: цитотоксические лимфоциты (CD8⁺) выполняют противоопухолевую функцию, тогда как макрофаги M2-типа (CD68⁺) часто способствуют росту и метастазированию. Факторы ангиогенеза: VEGF и CD31 отражают интенсивность сосудистого роста, необходимого для питания опухоли. Гипоксия и иммуносупрессия: HIF-1 α стимулирует ангиогенез и одновременно подавляет активность Т-лимфоцитов. Иммунные контрольные точки: экспрессия PD-L1 и CTLA-4 обеспечивает «ускользание» опухоли от иммунного надзора. Комплексная оценка этих

параметров может стать основой для прогностических маркеров и новых стратегий комбинированной терапии (иммунотерапия + антиангиогенная терапия).

Цель исследования

Изучить роль иммунных клеток ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD68^+$), факторов ангиогенеза (VEGF, CD31, HIF-1 α) и экспрессии иммуносупрессивных молекул (PD-L1, CTLA-4) в формировании опухолевого микроокружения и определить их прогностическое значение при диссеминированном эпителиальном раке яичников.

Материалы и методы

Контингент: 135 пациенток с эпителиальным раком яичников III–IV стадии (возраст 34–69 лет, средний $52,3 \pm 4,8$ года), находившихся на лечении в Самаркандском филиале РСНПМЦОиР в 2020–2025 гг.

Методы исследования:

1. Гистология и иммуногистохимия (ИГХ): $CD4$, $CD8$, $CD68$, VEGF, CD31, HIF-1 α , PD-L1, CTLA-4.
2. Оценка микрососудистой плотности (MVD): по CD31 методом Вейда.
3. Проточная цитометрия и ИФА: для асцитической жидкости.
4. Клинические параметры: стадия, наличие канцероматоза, асцита, ответ на химиотерапию.
5. Статистика: SPSS v.25.0, Statistica. Использованы χ^2 , t-тест, Каплан–Майер, логистическая регрессия.

Критерии оценки:

- количество $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток на поле зрения (в 5 случайных зонах);
- доля $CD68^+$ макрофагов M1 и M2-фенотипа;

- экспрессия VEGF, HIF-1 α , PD-L1 (в % опухолевых клеток, $\geq 10\%$ считалось положительным);
- взаимосвязь с клиническими исходами (выживаемость без прогрессирования — PFS, общая выживаемость — OS).

Результаты Иммунный профиль опухоли: CD8 $^{+}$ Т-лимфоциты значительно снижены при высокой экспрессии HIF-1 α ($p<0,01$). CD4 $^{+}$ Т-клетки распределялись равномерно, но их функциональная активность снижалась при высоком уровне PD-L1. CD68 $^{+}$ макрофаги (особенно M2) ассоциировались с метастазами и канцероматозом. Ангиогенез и гипоксия: VEGF и CD31 прямо коррелировали с микрососудистой плотностью (MVD > 40 /поле зрения). HIF-1 α экспрессировался в 72% случаев и сопровождался снижением цитотоксической инфильтрации. Иммуносупрессия (PD-L1, CTLA-4): Высокая экспрессия PD-L1 выявлена у 47% пациенток. PD-L1+VEGF $^{+}$ профиль ассоциировался с минимальной медианой PFS (9,3 мес против 15,8 мес при низких значениях, $p<0,05$). Прогностическое значение: Наихудший прогноз (OS < 24 мес) отмечался у пациенток с тройной комбинацией: низкий уровень CD8 $^{+}$ + высокий VEGF + PD-L1 $^{+}$. Напротив, высокая инфильтрация CD8 $^{+}$ и низкая экспрессия VEGF связаны с более длительной выживаемостью (OS > 40 мес).

Обсуждение

Полученные данные подтверждают, что опухолевое микроокружение при раке яичников играет ключевую роль в определении исхода болезни. CD8 $^{+}$ лимфоциты — основной фактор противоопухолевого иммунитета, однако их активность подавляется гипоксией (HIF-1 α) и экспрессией PD-L1. Макрофаги M2 способствуют ремоделированию стромы, активации ангиогенеза и поддерживают прогрессию. VEGF и PD-L1 в совокупности формируют «двойной удар»: стимуляция ангиогенеза и подавление иммунного ответа. На основании анализа можно выделить иммунно-ангиогенные фенотипы

опухолей, что открывает возможности для персонализированной терапии: Иммунно-активный тип (высокий CD8⁺, низкий VEGF) — возможна иммунотерапия (анти-PD-1/PD-L1). Ангиоиммуносупрессивный тип (низкий CD8⁺, высокий VEGF, PD-L1⁺) — оптимально комбинированная терапия (анти-VEGF + иммунные чекпоинт-ингибиторы).

Заключение

Опухолевое микроокружение оказывает определяющее влияние на прогрессию диссеминированного рака яичников. Снижение CD8⁺ лимфоцитов в сочетании с высоким VEGF, HIF-1 α и PD-L1 является неблагоприятным прогностическим маркером. Выявленные биомаркеры позволяют стратифицировать пациенток по риску и прогнозировать течение заболевания. На основе данных исследования предложена стратегия персонализированной комбинированной терапии (иммuno- и антиангиогенной).

Ключевые слова

рак яичников; микроокружение опухоли; CD4⁺; CD8⁺; CD68⁺; VEGF; HIF-1 α ; ангиогенез; PD-L1; CTLA-4; иммуногистохимия; канцероматоз; прогностические маркеры.