

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-64-71

УДК 611.018;591.8+591.4:636+616-89+612.0171:616-006
 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология
 14.03.02 – патологическая анатомия
 © Коллектив авторов, 2020



Морфофункциональная и иммуногистохимическая характеристика большого сальника при опухолевом поражении яичников

Н. Н. Шевлюк^{1*}, Л. В. Халикова², А. А. Халиков²¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Целью исследования явилось установление морфофункциональной и иммуногистохимической характеристики большого сальника у женщин с опухолевым поражением яичников.

Материал и методы. Исследовали большие сальники 48 женщин, больных раком яичников (низкодифференцированной серозно-папиллярной аденокарциномой высокой степени злокачественности) II (n=20) и III (n=28) стадий. Гистологические срезы окрашивали обзорными гистологическими и иммуногистохимическими методиками (выявляли экспрессию протеинов ki67, P53, CD34, CD7, CD4, CD8, CD61).

Результаты исследования. У пациенток размеры большого сальника характеризовались высокой индивидуальной изменчивостью, в случае метастазирования, размеры сальника были сниженными. Отмечено интенсивное развитие кровеносных сосудов в органе, при этом, в случае наличия метастазов в сосудах органа наблюдался стаз форменных элементов, лейкоцитарная инфильтрация, явления умеренного отека соединительной ткани. В сальнике выявлялись участки лимфоидной ткани, как небольшие лимфатические фолликулы, так и диффузно расположенная лимфоидная ткань. В большинстве фолликулов не были выражены реактивные центры, число фолликулов было снижено при наличии метастазов в сальнике. Анализ распределения CD34+ клеток показал, что они идентифицировались как в опухоли, так и в прилежащих к опухоли участках сальника, что свидетельствует о выраженном ангиогенезе. В тканях опухоли выявлено неравномерное распределение CD7+ и CD8+ и CD4+ клеток, а также в непосредственной близости от нее. Одновременно с экспрессией белка P53 в значительной части клеток опухоли (в том числе и в эндотелиоцитах кровеносных сосудов опухоли) выявляется экспрессия белка ki67. Доля ki67+ клеток составляла в популяции опухолевых клеток 60.1±3.3%. Наличие большого количества ki67+клеток на фоне экспрессии в них белка P53 указывает на агрессивность опухоли, а также на нарушение в клетках регуляторных механизмов апоптоза. В непораженных метастазами участках сальника экспрессия ki67 была низкой, она выявлялась в отдельных участках соединительной ткани в клетках фибробластического дифферона.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значительной пластичности и реактивности большого сальника в условиях опухолевого процесса в организме и подтверждают важную роль большого сальника в защитных реакциях.

Ключевые слова: большой сальник, опухоль яичника, кровеносные сосуды, жировая ткань, лимфоидная ткань, пролиферация, иммунциты, мезотелий.

Morphofunctional and Immunohistochemical Characteristics of the Large Omentum in Ovarian Cancer

© N. N. Shevlyuk*, L. V. Khalikova², A. A. Khalikov², 2020¹Orenburg state medical University, Orenburg, Russia²Bashkir state medical University, Ufa, Russia

The aim of the study was to establish morphofunctional and immunohistochemical characteristics of large omentum in women with ovarian cancer.

Material and methods. The large omenta of 48 women with ovarian cancer (low-grade differentiated seropapillary adenocarcinoma of high-grade malignancy) of II stage (n=20) and III stage (n=28) were studied. Histological sections were stained with overview histological and immunohistochemical methods (to reveal ki67, P53, CD34, CD7, CD4, CD8, CD61 proteins expression).

Results. In patients, the size of the large omentum was characterized by high individual variability; in the presence of metastasis, the size of the omentum was reduced. Intensive development of blood vessels in the organ was noted, but in the presence of metastases stasis of blood corpuscles, leucocytic infiltration, and moderate edema of connective tissue were observed in the organ's vessels. Areas of lymphoid tissue, both small lymphatic follicles and diffusely located lymphoid tissue, were revealed in the omentum. In most follicles, reactive centers were not marked, and the number of follicles was reduced in the presence of metastases in the omentum. The analysis of CD34+ cells distribution showed that they were identified both in the tumor and in the areas of the

omentum adjacent to the tumor, which indicates a pronounced angiogenesis. An irregular distribution of CD7+ and CD8+ and CD4+ cells was revealed in the tumor tissues, as well as in the surroundings. Simultaneously with the expression of P53 protein, ki67 protein expression is revealed in the significant number of tumor cells (including endothelial cells of tumor blood vessels). The proportion of ki67+ cells in the tumor cell population was 60.1±3.3%. The presence of a large number of ki67+ cells in the presence of P53 protein expression in them indicates the aggressiveness of the tumor, as well as a disturbance of apoptosis regulatory mechanisms in the cells. Ki67 expression was low in the omentum areas unaffected by metastases, and it was revealed in the certain areas of connective tissue in fibroblastic programmed differentiation cells.

Conclusion. The results obtained indicate significant plasticity and reactivity of great omentum in the presence of tumor process in the body and confirm the important role of great omentum in protective reactions.

Key words: greater omentum, the tumor of the ovary, blood vessels, adipose tissue, lymphoid tissue, proliferation, immunocytes, mesothelium.

***Автор для переписки:**

Шевлюк Николай Николаевич
Оренбургский государственный медицинский университет, ул. Советская, 6, Оренбург, 460000, Российская Федерация

***Corresponding author:**

Nikolai Shevlyuk
Orenburg State Medical University, ul. Sovetskaya, 6, Orenburg, 460000, Russian Federation

E-mail: k_histology@orgma.ru

Введение

Злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы являются одними из наиболее частых в структуре онкологической заболеваемости женщин [4]. Одним из органов, в котором обнаруживаются метастазы опухолей яичников является большой сальник [3, 8, 9, 12, 16, 17, 22]. Анализ публикаций последних лет, посвященных различным аспектам опухолевого поражения яичников [4, 10, 11, 14, 15, 18, 20, 21 и др.] показал, что в литературе мало сведений, посвященных вопросам морфологии и иммуногистохимической характеристики большого сальника у женщин с опухолевым поражением яичников. При этом наименее изученной является морфофункциональная и иммуногистохимическая характеристика не пораженных метастазами участков большого сальника. Вероятно, слабая изученность реактивных и адаптивных морфофункциональных преобразований большого сальника при опухолевом процессе в органах брюшной полости и забрюшинного пространства обусловлена тем, что при оперативном удалении опухолей большой сальник чаще всего удаляют вне зависимости от наличия или отсутствия в нем метастазов [8, 13]. В то же время необходимо отметить, что в ряде работ показана значительная роль большого сальника в иммунно-защитных реакциях организма [2, 6, 8]. Авторами было выявлено, что в структурах большого сальника обнаруживается значительное количество иммунных клеток, в том числе – плазматических, причем, плазматические клетки большого сальника вырабатывают антитела в количестве, превышающем выработку иммунных антител в селезенке и печени.

Целью исследования явилось установление морфофункциональной и иммуногистохимической характеристики большого

сальника у женщин с опухолевым поражением яичников.

Материал и методы исследования

Объектом исследования служили больные сальники 48 женщин, больных раком яичников (низкодифференцированной серозно-папиллярной аденокарциномой высокой степени злокачественности) II–III стадий. Пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу (20 пациенток) случаи опухолей яичников без метастазов в большом сальнике (II стадия). Во вторую группу (28 пациенток) включали случаи с метастатическим поражением большого сальника (III стадия). Возраст пациенток варьировал от 50 до 65 лет. Экстирпацию большого сальника проводили у всех больных в ходе операций по удалению опухолей яичника. Материал для морфологических исследований был получен в VIII хирургическом отделении (гинекология) и патологоанатомическом отделении ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Башкортостан, в центральном патологоанатомическом отделении ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 13 города Уфы, в отделении танатологии ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы» МЗ Республики Башкортостан в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации. При наличии метастазов в сальник исследовали фрагменты сальника с метастазами опухоли, прилежащие к опухоли участки сальника и участки сальников, не имеющие метастазов. В группу сравнения входил материал 16 пациенток, которым проводили экстирпацию сальника во время операций по удалению доброкачественных опухолей яичника. Для светоптических исследований материал фиксировали в 12% растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 микрон окрашивали обзорными гистологическими (гематоксилин Майера и эозин) и иммуногистохимическими методами. В препаратах с использованием иммуногистохимических методов выявляли экспрессию протеина ki67 (маркера пролифера-

тивной активности), белка P53 (проапоптотического фактора), CD34 (маркера эндотелиальных клеток), CD7 (маркера популяции Т-лимфоцитов), CD4 (маркера Т-хелперов), CD8 (маркера Т-киллеров), CD61 (маркера мегакариоцитов и тромбоцитов). Иммуногистохимические методики проводили в соответствии со стандартными протоколами с применением моноклональных антител: моноклональные мышиные антитела к ki67 anti-ki67 («Diagnostic BioSystems», США, клон MMI same as MB67), в разведении 1:600; моноклональные мышиные антитела к человеческому протеину P53, клон DO-7, («Diagnostic BioSystems», США) (Diagnostic BioSystems в разведении 1:100; моноклональные мышиные антитела к человеческим эндотелиальным клеткам CD34, клон QBEND/10 («Diagnostic BioSystems», США), в разведении 1:50; моноклональные мышиные антитела к CD7, клон CVC.37 («Diagnostic BioSystems», США), в разведении 1:10; моноклональные мышиные антитела к трансмембранному гликопротеиду Т-хелперов/индукторов CD4, клон 1f6 («Diagnosis BioSystems», США), в разведении 1:30; моноклональные мышиные антитела к человеческим Т-лимфоцитам CD8, клон 144B («Diagnostic BioSystem», США), в разведении 1:50; моноклональные мышиные антитела к человеческому тромбоцитарному гликопротеину IIIa CD61 («Diagnostic BioSystems», США), в разведении 1:100. При разведении антител использовали разбавитель Antibody Diluent («SPRING Bioscience», США). Система детекции – Reveal Polyvalent HRP – DAB Detection System («SPRING Bioscience», США). Окраска проводилась ручным и аппаратным способом с использованием автостейнера Ventana xt. На условной единице площади окрашенных гематоксилином Майера и эозином гистологических срезов больших сальников проводили морфометрию структур большого сальника, учитывали количество сосудов микроциркуляторного русла и их размерные характеристики. На срезах, окрашенных иммуногистохимическими методиками, на условной единице площади проводили подсчет клеток, в которых выявлялась экспрессия соответствующих белков. Результаты иммуногистохимического окрашивания препаратов изученных тканей оценивали визуально под световым микроскопом. Результаты иммуногистохимической реакции оценивали по среднему содержанию положительно окрашенных клеток в различных участках препарата. Подсчет иммунопозитивных клеток производили в 20 полях зрения каждого образца при ув. 400. Математико-статистическую обработку данных проводили с использованием лицензионного пакета прикладных программ «STATISTICA» v.7.0 (Stat Soft Inc., США). В модуле «Основные статистики» («Basic Statistics») с помощью критерия Шапиро–

Уилка (Shapiro–Wilk's W-test) проводили анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения. Поскольку распределение признаков в группах являлось ненормальным, сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов (U-критерия Манна–Уитни). Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Для выполнения работы было получено добровольное информированное согласие пациентов на участие в проведенном исследовании. На выполнение работы имеется разрешение локального этического комитета Оренбургского государственного медицинского университета (протокол № 237 от 16 октября 2019 года).

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациенток всех исследованных групп размеры большого сальника отличались высокой индивидуальной изменчивостью, при этом сальники, пораженные метастазами, имели меньшие размеры. Метастазы (рис. 1А) выявлялись у всех пациенток второй группы в различных участках сальника. Анализ препаратов показал, что у пациенток с метастатическим поражением большого сальника в тех участках сальника, где отсутствуют метастазы опухоли, структура органа сохраняла строение, которое принципиально не отличалось от такового у пациенток, не имеющих метастазов и у пациенток группы сравнения. При этом в сальнике, имеющем метастазы, не выявлено участков выраженного некроза и фиброза в непораженных участках органа. Анализ структуры мезотелия у пациентов различных групп показал, что в сальнике, пораженном метастазами, выявлены многочисленные участки десквамации мезотелия, при этом величина таких участков существенно варьировала. Что же касается структуры мезотелия серозных оболочек большого сальника, не пораженного метастазами, то участки деэпителизации в серозных оболочках были единичными. Нами не выявлено существенных различий в морфофункциональной характеристике мезотелия среди пациенток группы сравнения и пациенток с опухолевым поражением яичников, но без метастазирования опухоли в сальник.

Жировая ткань в большом сальнике представлена у пациенток всех групп. В связи с меньшими размерами органа у пациенток с метастазами в большом сальнике содержание жировой ткани в органе в этой группе было ниже. Жировая ткань располагалась в виде долек, разделенных прослойками соединительной ткани (рис. 1Б, Г), в которой проходят кровеносные и лимфатические сосуды, содержатся нервные окончания. Форма

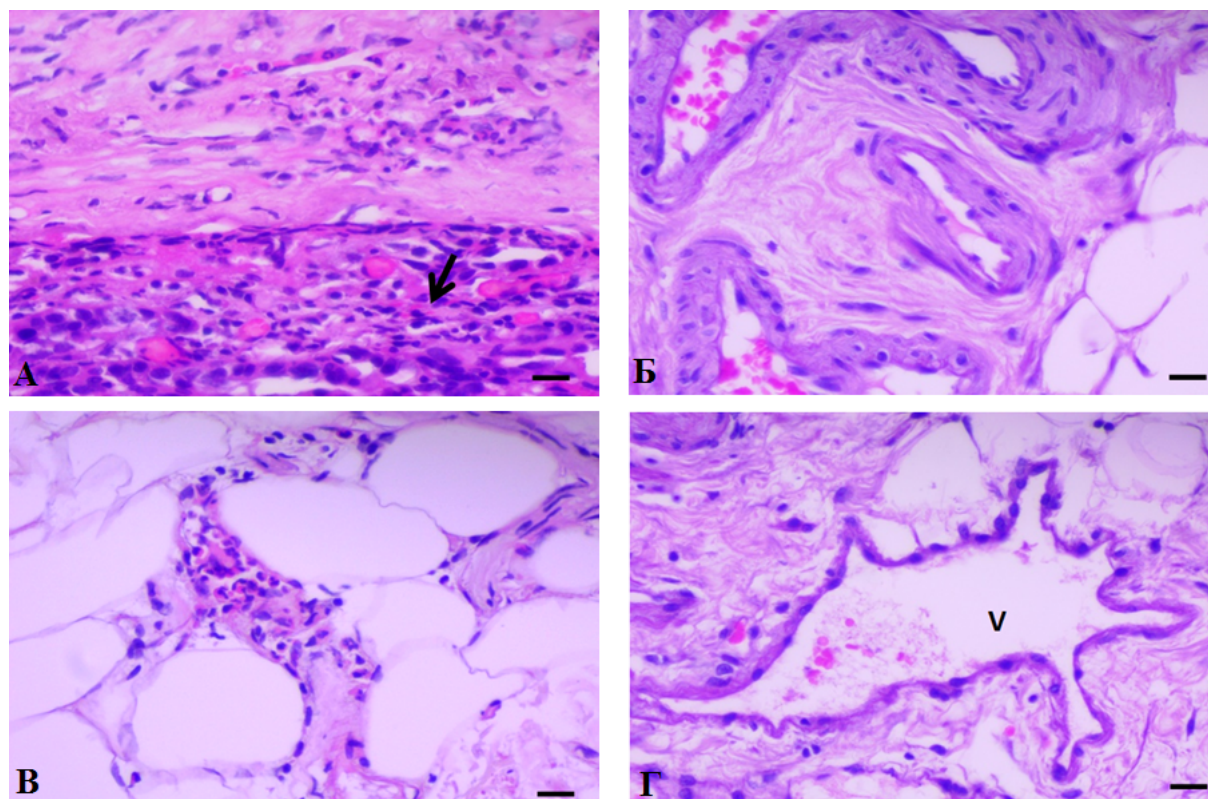


Рис. 1. Фрагменты большого сальника при раке яичников, низкодифференцированная серозно-папиллярная аденокарцинома высокой степени злокачественности с метастазами опухоли. А – участок с метастазами опухоли (↑), Б–Г – участки без метастазов (V – вена). Окраска гематоксилином Майера и эозином. Масштабный отрезок – 20 мкм.

жировых клеток полигональная, реже сферическая. Большинство адипоцитов, содержащихся в дольках, представлены крупными клетками. Их диаметр колебался в пределах 50–200 мкм. Все пространство адипоцита (за исключением узкого ободка цитоплазмы по периферии клетки) занимала липидная капля. Поскольку в процессе подготовки материала для гистологических исследований липиды вымывались, то цитоплазма жировых клеток на препаратах выглядела прозрачной (пустой). Ядра адипоцитов имели овальную, либо палочковидную форму и располагались эксцентрично. В литературе имеются сведения о том, что биологически активные вещества, содержащиеся в жировой ткани, оказывают стимулирующее влияние на ангиогенез [5]. Описанная ниже хорошая васкуляризация структур большого сальника может быть связана со стимулирующим действием цитокинов, вырабатываемых жировой тканью.

В различных участках большого сальника выявлялась как диффузная лимфоидная ткань, так и лимфоидные фолликулы. Лимфоидные фолликулы имели небольшие размеры, распределялись неравномерно, в большинстве фолликулов герминативные центры не были выражены. При этом, в больших сальниках, пораженных метастазами, содержание лимфоидной ткани (в том числе и диаметр фолликулов) было снижено.

Обращает на себя внимание интенсивное развитие кровеносных сосудов в большом

сальнике (рис. 1Б, Г). Артерии, располагающиеся в крупных прослойках соединительной ткани, имели диаметр до 200 мкм, а вены – до 250 мкм. Артерии на срезах имели округлую и овальную форму, вены – овальную и звездчатую. Толщина стенки артерий колебалась в пределах 30–40 мкм, толщина стенок вен – 10–15 мкм. Большинство сосудов микроциркуляторного русла, располагающихся в дольках жировой ткани, имели диаметр от 5 до 25 мкм. При этом встречались единичные мелкие капилляры диаметром менее 5 мкм, и крупные капилляры, диаметр которых превышал 30 мкм. Обильная васкуляризация органа может способствовать как нарастанию массы большого сальника при увеличении доли висцерального жира в сальнике, так и может служить одним из факторов быстрого роста и распространения метастазов в органе (гематогенное метастазирование). Ранее на примере других органов было выявлено, что опасность метастазирования возрастала при наличии высокой плотности сосудов микроциркуляторного русла в органе [20, 25, 26]. Следует отметить, что в большом сальнике пациенток с опухолевым процессом в яичниках наблюдалось большое количество сосудов, в которых выявлялся стаз форменных элементов крови (рис. 1Г), при этом диаметр сосудов за счет застоя и отека значительно увеличивался. Явление стаза форменных элементов крови в сосудах более характерно для сальников с метастазами (рис. 1А, Б, Г). Вокруг

сосудов, расположенных в прослойках соединительной ткани, наблюдалась лейкоцитарная инфильтрация. Среди лейкоцитов выявлялись как гранулоциты, так и агранулоциты, среди последних преобладали лимфоциты. Скопления лейкоцитов обнаруживались во многих участках тканей сальника на границе с метастазами. В ряде случаев скопление лейкоцитов формировало сплошной лейкоцитарный вал вокруг опухоли. В большинстве участков соединительной ткани большого сальника выявлялись макрофаги и плазмоциты. Известно, что наличие проявлений воспалительного процесса в сочетании с активностью ангиогенеза увеличивает возможность дальнейшего метастазирования [17, 22, 25]. Кровеносные сосуды, располагающиеся в области метастазов, более многочисленны, при этом структура кровеносных капилляров в тканях опухоли отличалась от структуры капилляров, находящихся в неизмененных участках органа. Капилляры в тканях опухоли характеризовались извилистостью, различной толщиной эндотелиоцитов в пределах одного сосуда, наличием митотических делений в эндотелии, очаговой десквамацией эндотелия, стазом форменных элементов крови. Сходную характеристику имели и капилляры, находящиеся в непосредственной близости от метастазов. Эта констатация согласуется с данными [23, 24], полученными в результате исследования опухолей других органов (желудка). При этом в участках большого сальника, содержащих метастазы, выявлено более высокое содержание кровеносных сосудов как на условной единице площади опухоли, так и в соединительной ткани, окружающей метастазы (в сравнении с участками сальника, не затронутыми метастазами). В опухоли и в окружающих ее тканях сальника кровеносные сосуды микроциркуляторного русла расширены, в окружающих опухоль участках соединительной ткани наблюдались явления умеренного отека. Анализ исследованного материала показал, что метастазы чаще обнаруживались в области серозных оболочек, особенно в участках с хорошо развитой системой сосудов микроциркуляторного русла.

Иммуногистохимический анализ структур большого сальника в условиях его метастазирования

Проведенный анализ иммуногистохимических реакций на выявление CD34 показал наличие экспрессии этого протеина в эндотелиоцитах как в опухоли, так и в ближайших, прилежащих к опухоли участках сальника. Распределение CD34-позитивных клеток в опухоли и в прилежащих участках сальника было неравномерным (рис. 2Д). Наряду с сосудами, в которых практически все эндотелиоциты были CD34-позитивными, имелось

большое число сосудов, где только часть эндотелиоцитов была CD34-позитивной, а также имелись сосуды, в которых все эндотелиоциты были CD34-негативными, что может свидетельствовать об активном ангиогенезе в первом случае, и о его завершении в последнем. Из литературы известно, что наличие экспрессии CD34 является одним из косвенных свидетельств ангиогенеза в органах и тканях [7]. Традиционно считается, что процессы ангиогенеза в нормальных тканях протекают интенсивно только в зонах репаративного гистогенеза, а в остальных участках ангиогенез либо отсутствует, либо происходит на минимальном уровне [7]. В не пораженных метастазами участках органа экспрессия маркера эндотелиальных клеток практически не определялась. При этом количество клеток с экспрессией этого белка в сосудах опухоли было выше, чем в непосредственно прилежащих к метастазам участках органа, непораженных метастазами, что косвенно свидетельствует о факте более интенсивного ангиогенеза в опухоли в сравнении с участками большого сальника, не пораженными метастазами. Следует также подчеркнуть, что наличие проявлений воспалительного процесса (отека, лейкоцитарной инфильтрации) в окружающих метастазы участках также способствует активации факторов, стимулирующих ангиогенез [17, 22, 24]. Поскольку одним из ведущих факторов опухолевой прогрессии является ангиогенез, полученные результаты указывают на высокую агрессивность метастазов опухоли, а также свидетельствуют о том, что в тканях опухоли имеется дисбаланс про- и антиангиогенных факторов [4, 7, 17, 22, 24].

Как показал анализ иммуногистохимической реакции на выявление экспрессии белка P53 (табл. 1), практически во всех эпителиальных клетках метастазов опухоли выявлялась экспрессия проапоптотического белка P53 (рис. 2А), тогда как в клеточных элементах соединительной (в том числе и жировой) ткани непораженных метастазами участков сальника практически не выявлялось экспрессии этого протеина. Полученные факты согласуются с представлениями о том, что экспрессия белка P53 в онкогенных клетках является одним из факторов, запускающих процессы апоптоза [15, 25].

Одновременно с экспрессией белка P53 в значительной части клеток опухоли (в том числе в эндотелиоцитах кровеносных сосудов опухоли и прилежащих к ней тканей, а также в клетках фибробластического дифферона, располагающихся в околоопухолевых участках) выявляется экспрессия белка ki67 (рис. 2Б). Доля клеток, экспрессирующих этот протеин, составляет в популяции опухолевых клеток $60.1 \pm 3.3\%$. Экспрессия этого белка в участках сальника с метастазами значительно превышает таковую в участках органа без

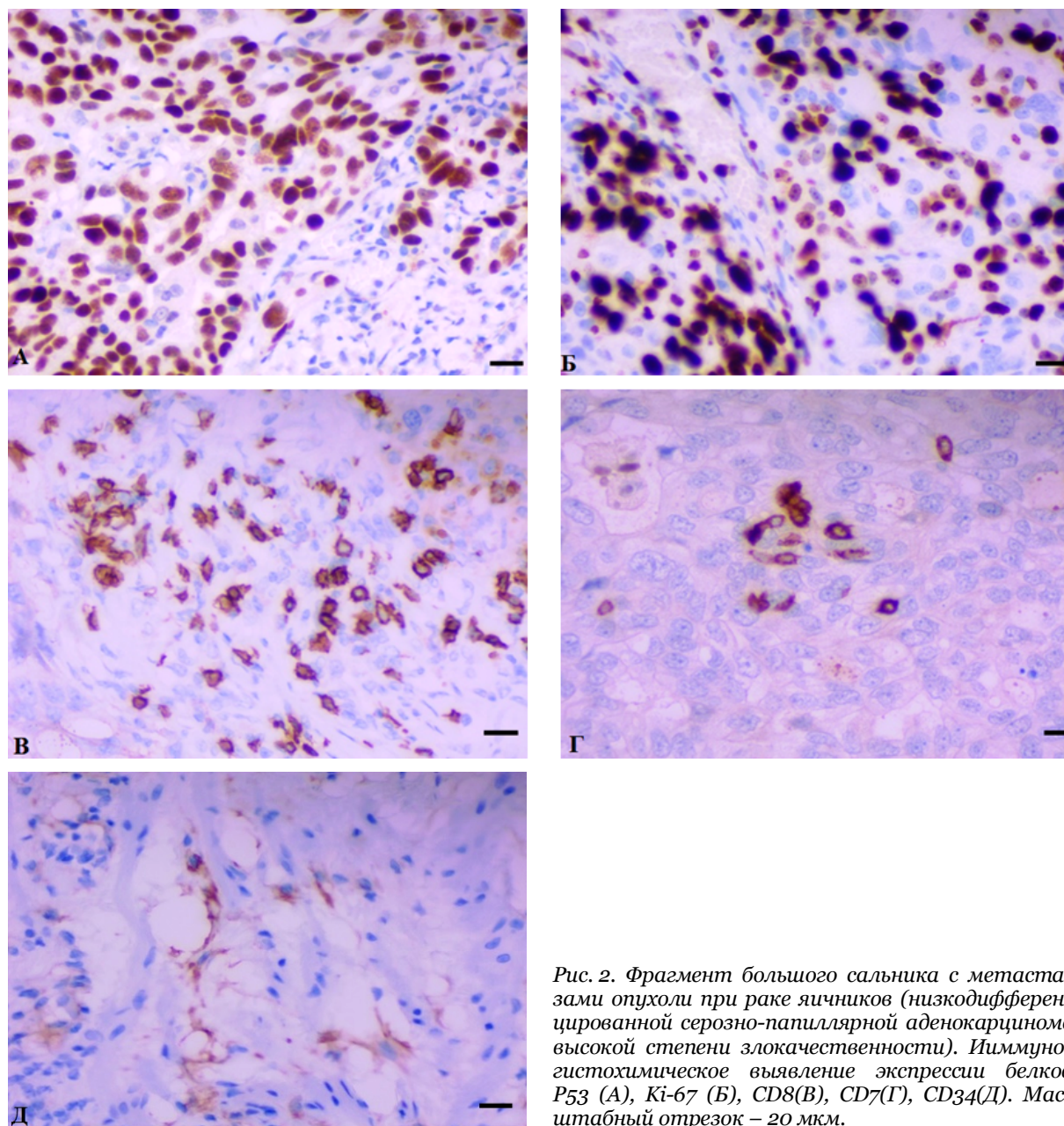


Рис. 2. Фрагмент большого сальника с метастазами опухоли при раке яичников (низкодифференцированной серозно-папиллярной аденокарциномой высокой степени злокачественности). Иммуногистохимическое выявление экспрессии белков P53 (А), Ki-67 (Б), CD8(В), CD7(Г), CD34(Д). Масштабный отрезок – 20 мкм.

метастазов. При этом, чаще экспрессия ki67 выявлялась в опухолевых клетках, расположенных вблизи кровеносных капилляров. Нами не было выявлено закономерности в распределении ki67-позитивных клеток, наблюдался разнонаправленный характер распределения плотности этих клеток в метастазах и в околоопухолевых участках, наблюдались участки как с низкой, так и с высокой плотностью этих клеток. Наличие значительного числа опухолевых клеток, экспрессирующих белок ki67 на фоне экспрессии в них белка P53, указывает на агрессивность опухоли, а также на нарушение в клетках регуляторных механизмов апоптоза. В непораженных метастазами участках сальника выраженность экспрессии этого белка низкая, она выявлялась, в частности, в отдельных участках соединительной ткани вокруг опухоли в клетках фибробластического дифферона.

Плотность распределения CD8-, CD7- и CD4-позитивных клеток в сальнике была неравномерной. Несмотря на то, что популяция CD8-позитивных клеток является неоднородной, и наряду с Т-киллерами и Т-супрессорами в нее входят также макрофаги, дендритные клетки, натуральные киллеры, наличие CD8 позитивности является одним из основных свойств популяции Т-лимфоцитов [1]. Проведенный нами анализ иммуногистохимической реакции на выявление CD8-позитивных клеток (рис. 2В, табл. 1) показал высокую вариабельность плотности распределения CD8-позитивных клеток в опухоли (на фоне участков, в которых обнаруживались значительные скопления клеток, экспрессирующих этот маркер, имелись участки, в которых клетки из этой популяции не определялись). Локализация CD8-позитивных клеток в опухоли отмечалась как между

Таблица 1

Содержание клеток, экспрессирующих белки P53, Ki-67, CD8 и CD7 в большом сальнике при опухолевом процессе в яичниках

Протеины	Большой сальник без метастазов (1-я группа пациенток)				Большой сальник с метастазами (2-я группа пациенток)			
	M±m	Min	Max	Me	M±m	Min	Max	Me
p53	162.0±21.3	87	245	160	280.3±17.95	173	358	303
Ki-67	113.6±6.9	92	181	103	148.0±13.4	132	69	229
CD8	42.7±5.1	15	75	42	79.3±6.45	40	110	92.5
CD7	9.8±0.5	6	13	10	16.0±0.3	14	18	16

Примечание: различия достоверны при (p<0.05).

клетками опухоли, так и в ее стромальных компонентах. Достоверных различий в характере распределения CD8-позитивных клеток в непораженных метастазами участках большого сальника у пациенток всех групп обнаружено не было. Следует также отметить, что сравнительный анализ распределения белков CD8, CD7 (рис. 2В, Г, табл. 1) и CD4 выявил наличие значительных скоплений Т-лимфоцитов как в опухоли, так и вне тканей опухоли, в непосредственной близости от метастазов. Доля клеток, экспрессирующих CD7 и CD8 в сальниках с метастазами была в два раза выше, чем в органе, не содержащем метастазов (табл. 1). Дифференцированный анализ популяции Т-лимфоцитов показал, что число клеток, экспрессирующих белок, маркер Т-киллеров, в опухоли существенно различается в ее различных участках – от единичных Т-киллеров до большого их скопления в отдельных участках опухоли. Из литературы известно, что наиболее высокие значения плотности CD8-позитивных клеток отмечаются в низкодифференцированных опухолях. В непораженных метастазами участках большого сальника, расположенных на значительных расстояниях от опухоли, отмечалось незначительное количество Т-киллеров, где они выявлялись в непосредственной близости вокруг сосудов микроциркуляторного русла (венул и капилляров). Полученные результаты отражают наличие выраженной антигенной стимуляции иммунной системы и свидетельствуют об участии популяции Т-лимфоцитов в поддержании иммунного гомеостаза организма. Следует также отметить, что высокое содержание CD8-позитивных клеток может служить плохим прогнозом в развитии опухолевого процесса [1]. Анализ экспрессии белка CD61 (маркирующего тромбоциты), показал, что принципиальных различий в содержании структур, экспрессирующих этот белок в сосудах различных участков большого сальника (содержащих, либо не имеющих метастазов), не выявлено.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при опухолевом поражении яичников в большом сальнике при наличии в нем метастазов обнаруживается процесс ангиогенеза не только в опухоли, но также и в прилежащих к ней участках большого сальника.

Наличие активного ангиогенеза при метастатическом поражении большого сальника на фоне высокой плотности сосудов микроциркуляторного русла в сальнике, в сочетании с воспалительными явлениями может способствовать прогрессии опухоли. Результаты исследования указывают также на значительную пластичность и реактивность большого сальника в условиях опухолевого процесса в организме и подтверждают важную роль большого сальника в защитных реакциях в брюшной полости, в поддержании гомеостаза в организме.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Бережная Н.М., Чекун В.М. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наукова думка; 2005 [Berezhnaya NM, Chukun VM. Immunologiya zlokachestvennogo rosta. Kiev: Naukova dumka; 2005] (in Russian).
2. Березовская С.Э., Марков И.И. Функциональное значение большого сальника как иммунокомпетентного органа. Физиология вегетативной нервной системы. Куйбышев: КМИ; 1988: 17–8 [Berezovskaya SE, Markov II. Funktsional'noe znachenie bol'shogo sal'nika kak immunokompetentnogo organa. Fiziologiya vegetativnoi nervnoi sistemy. Kuibyshev: KMI; 1988:17–8] (in Russian).
3. Большой сальник. Под ред. Д. Либман-Мерфферт, Х.Уайт. Пер. с англ. М.: Медицина; 1989 [Bol'shoi sal'nik. Pod red. D. Liberman-Merffert, Kh.Uait. Per. s angl. Moscow: Meditsina; 1989] (in Russian).
4. Вотинцев А.А., Банин В.В., Соловьев Г.С., Шидин В.А. Рецепторный статус опухолевых клеток и механизмы нарушения тканевого гомеостаза при канцерогенезе серозного овариального рака. Журнал анатомии и гистопатологии. 2019;8(2):22–9 [Votintsev AA, Banin VV, Solovev GS, Shidin VA. Receptor Status of Tumor Cells and Mechanisms of Disorders of Tissue Homeostasis in Carcinogenesis of Serous Ovarian Cancer. Journal of Anatomy and Histopathology. 2019 Jun 4;8(2):22–9] (in Russian). doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-2-22-29
5. Ломакин Е.А., Брюхин Г.В. Влияние стромально-васкулярной фракции жировой ткани на

- заживление ожоговой травмы при экспериментальном диабете. Морфология. 2019;155(2):179–80 [Lomakin YeA, Bryukhin GV. The effect of stromal vascular fraction of adipose tissue on the healing of burn injury in experimental diabetes. Morfologiya. 2019;155(2):179–80] (in Russian).
6. Макурина О.Н., Шалаев С.В., Шацкова И.А. Влияние иммуногенных воздействий на морфофункциональное состояние большого сальника некоторых видов млекопитающих. Российские морфологические ведомости. 2001;1–2:35 [Makurina ON, Shalaev SV, Shatskova IA. Vliyaniye immunogennykh vozddeystvii na morfofunktsional'noe sostoyaniye bol'shogo sal'nika nekotorykh vidov mlekopitayushchikh. Rossiiskie morfologicheskie vedomosti. 2001;1–2:35] (in Russian).
7. Неведова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В., Мальков П.Г., Гайфуллин Н.М. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. Архив патологии. 2016;2:55–68 [Nefedova NA, Kharlova OA, Danilova NV, Malkov PG, Gaifullin NM. Markers of angiogenesis in tumor growth. Arkhiv patologii. 2016;2:55–68] (in Russian). doi: 10.17116/patol201678255-62
8. Халикова Л.В. Большой сальник: морфофункциональные особенности и клиническое значение в онкологии. Креативная хирургия и онкология. 2011;4:131–4 [Khalikova LV. Greater omentum: morphofunctional characteristics and clinical significance in oncology. Creative Surgery and Oncolog. 2011;4:131–4] (in Russian).
9. Do T-V, Kubba LA, Du H, Sturgis CD, Woodruff TK. Transforming Growth Factor-1, Transforming Growth Factor-2, and Transforming Growth Factor-3 Enhance Ovarian Cancer Metastatic Potential by Inducing a Smad3-Dependent Epithelial-to-Mesenchymal Transition. Molecular Cancer Research. 2008 May 1;6(5):695–705. doi: 10.1158/1541-7786.mcr-07-0294
10. Erturk E, Tuncel E. Polycystic ovarian disease and serum leptin levels? Fertility and Sterility. 2003 Oct;80(4):1068–9. doi: 10.1016/S0015-0282(03)01128-2
11. Ino K. Indoleamine 2,3-dioxygenase and immune tolerance in ovarian cancer. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2011 Feb;23(1):13–8. doi: 10.1097/gco.0b013e3283409c79
12. Kenny HA, Kaur S, Coussens LM, Lengyel E. The initial steps of ovarian cancer cell metastasis are mediated by MMP-2 cleavage of vitronectin and fibronectin. Journal of Clinical Investigation. 2008 Apr 1;118(4):1367–79. doi: 10.1172/jci33775
13. Kurman RJ, Shih I-M. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer: A Proposed Unifying Theory. The American Journal of Surgical Pathology. 2010 Mar;34(3):433–43. doi: 10.1097/pas.0b013e328318cf3d79
14. Kurman RJ, Shih I-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. Revisited, Revised, and Expanded The American Journal of Pathology. 2016 Apr;186(4):733–47. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011
15. Longuespee R, Boyon C, Desmons A, Vinatier D, Leblans E, Farre I, et al. Ovarian cancer molecular pathology. Cancer and metastasis review. 2012; 31(3–4):713–32.
16. Li S, Li Q. Cancer stem cells and tumor metastasis. International Journal of Oncology. 2014 Apr 2;44(6):1806–12. doi: 10.3892/ijo.2014.2362
17. Miura M, Yonemura Y. Morphological study of human omental milky spots and their morphological changes in omental disseminated metastasis. Jap J Lymphology. 2011;34:2–6.
18. Moore RG, MacLaughlan S. Current clinical use of biomarkers for epithelial ovarian cancer. Current Opinion in Oncology. 2010 Sep;22(5):492–7. doi: 10.1097/cco.0b013e32833c3351
19. Nishida N, Yano H, Komai K, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are related closely to the prognosis of patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2004;101(6):1364–74. doi: 10.1002/cncr.20449
20. Park SL, Caberto CP, Lin Y, Goodloe RJ, Dumitrescu L, Love S-A, et al. Association of Cancer Susceptibility Variants with Risk of Multiple Primary Cancers: The Population Architecture using Genomics and Epidemiology Study. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2014 Aug 19;23(11):2568–78. doi: 10.1158/1055-9965.epi-14-0129
21. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. Virchows Archiv. 2012 Feb 10;460(3):237–49. doi: 10.1007/s00428-012-1203-5
22. Schoppmann SF. Lymphangiogenesis, inflammation and metastasis. Anticancer Res. 2005;25:4503–11.
23. Senchukova M. The “Cavitary” type of vessels formation in gastric cancer. Morphological characteristics and clinical significance. European Journal of Cancer. 2013;49(2):580.
24. Senchukova M, Kiselevsky MV. The “Cavitary” Type of Angiogenesis by Gastric Cancer. Morphological Characteristics and Prognostic Value. Journal of Cancer. 2014;5(5):311–9. doi: 10.7150/jca.8716
25. Zohny SF, Fayed ST. Clinical utility of circulating matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), CC chemokine ligand 18 (CCL18) and CC chemokine ligand 11 (CCL11) as markers for diagnosis of epithelial ovarian cancer. Medical Oncology. 2009 Nov 24;27(4):1246–53. doi: 10.1007/s12032-009-9366-x

Поступила в редакцию 20.05.2020

Принята в печать 17.08.2020

Received 20.05.2020

Accepted 17.08.2020

Для цитирования: Шевлюк Н.Н., Халикова Л.В., Халиков А.А. Морфофункциональная и иммуногистохимическая характеристика большого сальника при опухолевом поражении яичников. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020; 9(3): 64–71. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-64-71

For citation: Shevlyuk N.N., Khalikova L.V., Khalikov A.A. Morphofunctional and immunohistochemical characteristics of the large omentum in ovarian cancer. Journal of Anatomy and Histopathology. 2020; 9(3): 64–71. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-64-71