

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Онкология, лучевая терапия

Oncology

doi: 10.25005/2074-0581-2026-28-2-364-373

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМЫ ЯИЧНИКА И ПРОТОВОКОВОЙ КАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.О. ГОЛОВКИН¹, К.А. АЛИЕВ¹, Т.П. МАКАЛИШ¹, Э.Р. АСАНОВА¹, П.Е. МАКСИМОВА^{1,2}, Е.Ю. ЗЯБЛИЦКАЯ¹

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: оценить иммунологический профиль серозной карциномы яичника и протоковой карциномы молочной железы (МЖ), активность апоптотических маркеров как прогностического фактора чувствительности к иммунотерапии.

Материал и методы: в исследование включены 53 пациентки с серозной аденокарциномой яичника (стадия II-III) или раком молочной железы (РМЖ) T2-4N0-3M0-1 и 39 женщин контрольной группы с овариэктомией или фиброаденомой МЖ, не связанные с опухолевой патологией. Анализ включал иммуногистохимическое определение CD4+, CD8+, CD20+, CD163+ клеток, а также экспрессию bcl-2 и CD95 в опухолевой и здоровой тканях. Статистическая обработка выполнена методами непараметрической статистики.

Результаты: в ткани опухоли яичника преобладают CD8+ цитотоксические лимфоциты и CD163+ макрофаги, при этом их количество статистически значимо увеличивается по сравнению с условно здоровой тканью. CD4+ Т-хелперы встречаются реже. В зоне демаркации наблюдается схожее распределение клеток. При РМЖ наиболее многочисленны макрофаги и Т-хелперы. Экспрессия антиапоптотического маркера bcl-2 снижена в опухолевой ткани, в то время как проапоптотический маркер CD95 демонстрирует высокую экспрессию в обеих локализациях карцином. Эти изменения подтверждают сложные механизмы иммуносупрессии в микроокружении опухоли.

Заключение: иммунологический профиль серозной карциномы яичника и РМЖ характеризуется выраженной инфильтрацией цитотоксическими лимфоцитами или Т-хелперами и макрофагами, а также изменениями в экспрессии маркеров апоптоза. Эти данные могут быть полезны для оптимизации иммунотерапии рака яичников.

Ключевые слова: рак яичника, рак молочной железы, микроокружение опухоли, лимфоцитарная инфильтрация, макрофаги.

Для цитирования: Головкин ИО, Алиев КА, Макалиш ТП, Асанова ЭР, Максимова ПЕ, Зяблицкая ЕЮ. Иммунологический профиль серозной карциномы яичника и протоковой карциномы молочной железы. *Вестник Авиценны*. 2026;28(2):364-73. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-2-364-373>

IMMUNOLOGICAL PROFILE OF SEROUS OVARIAN CARCINOMA AND DUCTAL BREAST CARCINOMA

I.O. GOLOVKIN¹, K.A. ALIEV¹, T.P. MAKALISH¹, E.R. ASANOVA¹, P.E. MAKSIMOVA^{1,2}, E.YU. ZYABLITSKAYA¹

¹ Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: To evaluate the immunological profile of serous ovarian carcinoma and ductal breast carcinoma, as well as the activity of apoptotic markers as a prognostic factor of sensitivity to immunotherapy.

Methods: The study included 53 patients with serous ovarian adenocarcinoma, stage II-III, or breast cancer T2-4N0-3M0-1, and 39 women in the control group with oophorectomy or breast fibroadenoma not associated with tumor pathology. The analysis included immunohistochemical determination of CD4+, CD8+, CD20+, and CD163+ cells, as well as bcl-2 and CD95 expression in tumor and healthy tissues. Statistical processing was performed using nonparametric statistical methods.

Results: CD8+ cytotoxic lymphocytes and CD163+ macrophages predominated in ovarian tumor tissue, and their number increased statistically significantly compared with conditionally healthy tissue. CD4+ T-helper cells were less common. A similar cell distribution was observed in the demarcation zone. In breast cancer, macrophages and T-helper cells were the most numerous. Expression of the anti-apoptotic marker bcl-2 was reduced in tumor tissue, whereas the pro-apoptotic marker CD95 showed high expression in both carcinoma localizations. These changes confirm the complex mechanisms of immunosuppression in the tumor microenvironment.

Conclusion: The immunological profile of serous ovarian carcinoma and breast cancer is characterized by pronounced infiltration of cytotoxic lymphocytes, T-helper cells, and macrophages, as well as changes in the expression of apoptotic markers. These data may be useful for optimizing ovarian cancer immunotherapy.

Keywords: Ovarian cancer, breast cancer, tumor microenvironment, lymphocytic infiltration, macrophages.

For citation: Golovkin IO, Aliev KA, Makalish TP, Asanova ER, Maksimova PE, Zyablitskaya EYu. Immunologicheskii profil' seroznoy kartsinomy yaichnika i protokovoy kartsinomy molochnoy zhelezy [Immunological profile of serous ovarian carcinoma and ductal breast carcinoma]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2026;28(2):364-73. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2026-28-2-364-373>

ВВЕДЕНИЕ

Исследования фундаментальных механизмов онкогенеза и межклеточного взаимодействия трансформированных клеток и их микроокружения при раке яичника (РЯ) и раке молочной железы (РМЖ) является актуальным в свете современных подходов лечения и сопроводительной диагностики. Данные локализации выбраны нами в связи с тем, что РМЖ лидирует по распространённости в женской популяции в России и в мире, а РЯ является одним из самых агрессивных гинекологических злокачественных новообразований. Карциномы данных локализаций характеризуются высокой смертностью и сложным опухолевым микроокружением (tumor microenvironment, TME) [1]. TME представляет собой экосистему, включающую опухолевые клетки, иммунокомпетентные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки, а также внеклеточный матрикс и растворимые факторы, такие как цитокины и хемокины [1, 2].

Взаимодействие между этими компонентами определяет не только биологическое поведение опухоли, но и её чувствительность к лечению. В частности, существенную роль играет активность иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухоль. Терапевтическое применение ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 и CTLA-4 показало ограниченную эффективность [3, 4]. Это объясняется выраженной гетерогенностью TME и способностью опухолевых клеток избегать иммунного надзора. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), в частности CD8⁺ TIL, являются благоприятным прогностическим фактором при серозном РЯ высокой степени злокачественности (HGSOC), однако их противоопухолевая активность подавляется сложными механизмами иммуносупрессии [5].

За последние двадцать лет нацеливание на TME стало ключевой терапевтической стратегией при солидных опухолях. Одним из перспективных направлений является использование дендритных клеток для активации противоопухолевого иммунного ответа [6]. Несмотря на повторяющиеся ассоциации между инфильтрацией Т-клеток и исходом, РЯ у человека, по-прежнему, плохо поддаётся иммунотерапии, подчёркивая необходимость глубокого изучения механизмов иммунорегуляции в опухолевом микроокружении при РЯ.

Цель исследования

Оценить иммунологический профиль серозной карциномы яичника и протоковой карциномы МЖ, активность апоптотических маркёров как прогностического фактора чувствительности к иммунотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование проведено на 53 пациентках Крымского республиканского онкологического клинического диспансера им. В.М. Ефетова. Критериями включения были возраст от 27 до 66 лет, гистологически подтверждённый РЯ (серозная аденокарцинома, стадия II-III) или РМЖ T2-4N0-3M0-1. Отдельную контрольную группу составили 10 здоровых женщин с овариэктомией, не связанной с опухолевой патологией, являвшиеся пациентками Многопрофильной клинической больницы Св. Луки в той же возрастной группе, а для РМЖ – 29 пациенток с фибroadеномой МЖ.

Из патоморфологического архива верифицированных опухолей были отобраны парафиновые блоки, содержащие не менее 50% опухолевой ткани. С каждого блока выполнялись серийные срезы, которые затем исследовались методом иммуногистохимии с целью определения числа лимфоцитов различных кластеров дифференцировки, а также экспрессии анти- и проапоптотических

INTRODUCTION

Studies of the fundamental mechanisms of oncogenesis and intercellular interaction between transformed cells and their microenvironment in ovarian cancer (OC) and breast cancer (BC) are relevant in light of modern treatment approaches and companion diagnostics. These localizations were selected by us because BC ranks first in prevalence among the female population both in Russia and worldwide, whereas OC is one of the most aggressive gynecological malignant neoplasms. Carcinomas of these localizations are characterized by high mortality and a complex tumor microenvironment (TME) [1]. The TME is an ecosystem comprising tumor cells, immunocompetent cells, fibroblasts, endothelial cells, and the extracellular matrix, as well as soluble factors such as cytokines and chemokines [1, 2].

The interaction between these components determines not only the tumor's biological behavior but also its sensitivity to treatment. In particular, the activity of immunocompetent cells infiltrating the tumor is significant. The therapeutic use of immune checkpoint inhibitors PD-1/PD-L1 and CTLA-4 has shown limited efficacy [3, 4]. This is explained by the pronounced heterogeneity of the TME and by tumor cells' ability to evade immune surveillance. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), in particular CD8⁺ TILs, are a favorable prognostic factor in high-grade serous ovarian cancer (HGSOC); however, their antitumor activity is suppressed by complex mechanisms of immunosuppression [5].

Over the past twenty years, targeting the TME has become a key therapeutic strategy in solid tumors. One promising direction is the use of dendritic cells to activate the antitumor immune response [6]. Despite repeated associations between T-cell infiltration and outcome, human OC remains poorly responsive to immunotherapy, underscoring the need for in-depth study of immunoregulatory mechanisms in the tumor microenvironment.

PURPOSE OF THE STUDY

To evaluate the immunological profile of serous OC and ductal BC, as well as the activity of apoptotic markers as a prognostic factor of sensitivity to immunotherapy.

METHODS

A retrospective study was conducted in 53 patients of the V.M. Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary. The inclusion criteria were age 27-66 years and histologically confirmed OC (serous adenocarcinoma, stage II-III), or BC T2-4N0-3M0-1. A separate control group consisted of 10 healthy women who underwent oophorectomy not associated with tumor pathology and who were patients of St. Luke's Multidisciplinary Clinical Hospital in the same age group; for BC, the control group included 29 patients with breast fibroadenoma.

Paraffin blocks containing at least 50% tumor tissue were selected from the pathomorphological archive of verified tumors. Serial sections were prepared from each block and then examined by immunohistochemistry to determine the number of lymphocytes expressing different clusters of differentiation, as well as the expression of anti-apoptotic and pro-apoptotic markers. The antigen-antibody reaction and staining were performed using an automated Bond-MAX immunohistostainer with the Bond Polymer Refine Detection System. Antibodies to the following antigens were used: CD4, clone 4B12, Leica, UK; CD8, clone YN00246m, Elabscience, USA, dilution 1:200; CD20, clone L26,

маркёров. Реакция антиген-антитело и окрашивание проводились на автоматическом иммуногистоистейнере Bond-MAX с системой детекции Bond Polymer Refine Detection System. Использовались антитела к CD4 (клон 4B12, Leica, UK), CD8 (клон YN00246m, Elabscience, USA, разведение 1:200), CD20 (клон L26, Leica, UK, разведение 1:100), CD163 (поликлональные антитела производства Abcam, USA, разведение 1:100), Bcl-2 (клон BCL-2/100/D5, Leica, UK, разведение 1:100), CD95 (FAS) (клон 13/Fas, BD Biosciences, USA, разведение 1:100). Окрашивание проводилось по стандартному протоколу с учётом рекомендаций производителя антител к режимам демаскировки и инкубации. Окрашенные препараты сканировались на сканере гистопрепаратов Aperio CS2 с увеличением 20 крат. Изображения просматривались с использованием программы Aperio Image Scope, USA.

В каждом препарате не менее, чем в 5 полях зрения, оценивалась численность CD4+, CD8+, CD20+, CD163+ клеток в ткани опухоли и в прилежащей здоровой ткани. Для антиапоптотического белка bcl-2 также оценивалось число положительно окрашенных клеток в указанных компартментах отдельно в строме (преимущественно лимфоциты) и отдельно для опухолевых клеток. Проапоптотический рецептор CD95 анализировался по шкале Allred Score с оценкой не только количества позитивно окрашенных стромальных и опухолевых клеток (PS 0-5 баллов), но и интенсивности их окрашивания (IS 0-3 балла), после чего баллы суммировались.

Этическое заявление. Исследование проведено на базе центра коллективного пользования оборудованием «Молекулярная биология» Центральной научно-исследовательской лаборатории Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского». На проведение исследований было получено разрешение локального этического комитета (протокол № 7 от 23 июня 2023 года). Исследование проведено в рамках Государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора её агрессивности и резистентности к терапии».

Статистический анализ. Полученные числовые данные подвергались статистической обработке в программе Statistica 10.0. Методом Шапиро-Уилка оценена нормальность распределения признаков. Поскольку они отличались от нормального, дальнейшая обработка данных выполнена с использованием непараметрических методов. Методами описательной статистики вычислялась медиана (Me), верхний и нижний квартили [Q1; Q3]. Сравнение между группами проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ткани яичника пациенток из группы контроля встречалось в среднем 5 лимфоцитов в поле зрения, из которых 3 клетки – CD4+ Т-хелперы, 1 – CD8+ цитотоксический лимфоцит и 1 – CD20+ В-лимфоцит. Также встречалось порядка 10 макрофагов. Аналогичная картина представлена и в ткани МЖ из группы контроля.

В группе женщин с РЯ в условно здоровой ткани общее число лейкоцитов практически не изменялось, однако статистически значимо увеличивалось число цитотоксических лимфоцитов. Ткань опухоли при этом зачастую была инфильтрирована лимфоцитами, среди которых также преобладали цитотоксические клетки (табл. 1, рис. 1). Также встречалось в среднем порядка 13 макрофагов II типа. В зоне демаркации соотношение различных классов лимфоцитов соответствовало таковому в ткани опухоли: преобладающее большинство составляли цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги.

Leica, UK, dilution 1:100; CD163, polyclonal antibodies manufactured by Abcam, USA, dilution 1:100; Bcl-2, clone BCL-2/100/D5, Leica, UK, dilution 1:100; CD95/FAS, clone 13/Fas, BD Biosciences, USA, dilution 1:100. Staining was performed according to the standard protocol, taking into account the antibody manufacturers' recommendations regarding antigen retrieval and incubation conditions. The stained specimens were scanned using an Aperio CS2 histological slide scanner at 20× magnification. The images were viewed using Aperio Image Scope software, USA.

In each specimen, the number of CD4+, CD8+, CD20+, and CD163+ cells was assessed in no less than five fields of view in tumor tissue and adjacent healthy tissue. For the anti-apoptotic protein bcl-2, the number of positively stained cells was also assessed in the indicated compartments, separately in the stroma (predominantly lymphocytes) and separately for tumor cells. The pro-apoptotic receptor CD95 was analyzed using the Allred Score, with assessment of not only the number of positively stained stromal and tumor cells (PS 0-5 points) but also staining intensity (IS 0-3 points), after which the scores were summed.

Ethical statement. The study was conducted at the shared-use equipment center "Molecular Biology" of the Central Research Laboratory of the Engineering Center "Genetic and Cellular Biotechnologies" of the Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Permission to conduct the study was obtained from the local ethics committee under Protocol No. 7, dated June 23, 2023. The study was carried out within the framework of State Assignment FZEG-2023-0009, "Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy".

Statistical analysis. The numerical data were statistically analyzed using Statistica 10.0. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of the variable distributions. Since the variables did not follow a normal distribution, further data processing was performed using nonparametric methods. Descriptive statistics were used to calculate the median (Me) and the lower and upper quartiles [Q1; Q3]. Comparisons between groups were performed using the Mann-Whitney U test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

In the ovarian tissue of patients from the control group, an average of 5 lymphocytes per field of view was observed, of which 3 cells were CD4+ T-helper cells, 1 was a CD8+ cytotoxic lymphocyte, and 1 was a CD20+ B lymphocyte. Approximately 10 macrophages were also observed. A similar pattern was found in breast tissue from the control group.

In the group of women with OC, the total number of leukocytes in conditionally healthy tissue remained almost unchanged; however, the number of cytotoxic lymphocytes increased statistically significantly. At the same time, tumor tissue was often infiltrated by lymphocytes, among which cytotoxic cells also predominated (Table 1, Fig. 1). In addition, approximately 13 type II macrophages were observed on average. In the demarcation zone, the ratio of different lymphocyte classes corresponded to that in tumor tissue: cytotoxic T lymphocytes and macrophages constituted the predominant majority.

In the breast, the degree of infiltration in the tissue surrounding the tumor did not differ substantially; however, the ratio of the cell types forming this infiltration changed. The number

Таблица 1 Численность лимфоцитов различных кластеров дифференцировки в опухоли и прилежащих к ней тканях, клеток в поле зрения, Me [Q1; Q3]

Table 1 Number of lymphocytes of different clusters of differentiation in the tumor and adjacent tissues, cells per field of view, Me [Q1; Q3]

Исследуемый показатель и его локализация Studied parameter and its localization	Здоровая ткань яичника Healthy ovarian tissue	Опухоль яичника Ovarian tumor	p	Здоровая ткань МЖ Healthy breast tissue	Опухоль МЖ Breast tumor	p
CD4 в строме опухоли CD4 in tumor stroma	0	4 [2; 8]		0	3 [2; 14]	
CD4 в зоне демаркации CD4 in the demarcation zone	0	5 [0; 9]		0	21 [14; 33]	
CD4 в здоровой строме CD4 in healthy stroma	3 [1; 4]	2 [1; 4]	>0.05	2 [1; 3]	7 [4; 10]	<0.001
CD8 в строме опухоли CD8 in tumor stroma	0	9 [6; 14]		0	6 [3; 31]	
CD8 в зоне демаркации CD8 in the demarcation zone	0	21 [7; 50]		0	149 [9; 232]	
CD8 в здоровой строме CD8 in healthy stroma	1 [0; 1]	4 [2; 6]	<0.001	3 [2; 4]	3 [2; 6]	>0.05
CD20 в строме опухоли CD20 in tumor stroma	0	2 [1; 3]		0	2 [1; 19]	
CD20 в зоне демаркации CD20 in the demarcation zone	0	6 [1; 10]		0	28 [5; 44]	
CD20 в здоровой строме CD20 in healthy stroma	3 [2; 4]	3 [2; 5]	>0.05	4 [3; 7]	3 [2; 5]	>0.05
CD163 в строме опухоли CD163 in tumor stroma	0	13 [9; 22]		0	7 [5; 29]	
CD163 в зоне демаркации CD163 in the demarcation zone	0	17 [13; 24]		0	13 [7; 16]	
CD163 в здоровой строме CD163 in healthy stroma	11 [7; 13]	10 [4; 14]	>0.05	5 [3; 7]	5 [4; 8]	>0.05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между здоровыми тканями и опухолями

Note: p – statistical significance of differences in indicators between healthy tissues and tumors

В МЖ, в окружающей опухоль ткани, степень инфильтрации существенно не отличалась, но изменялось соотношение типов клеток, её формирующих. Количество CD20+ и CD8+ клеток было неизменно относительно контрольной группы, при этом существенно возрастало число CD4+ лимфоцитов и снижалось число макрофагов. В строме опухоли же наиболее многочисленной популяцией оказались CD8+ лимфоциты, тогда как остальные популяции уменьшили свою численность как относительно контроля, так и относительно окружающей опухоль ткани (рис. 2). Зона демаркации

of CD20+ and CD8+ cells remained unchanged compared with the control group, whereas the number of CD4+ lymphocytes increased significantly, and the number of macrophages decreased. In the tumor stroma, the most numerous population was CD8+ lymphocytes, while the other populations decreased in number both relative to the control and relative to the tissue surrounding the tumor (Fig. 2). The demarcation zone consisted predominantly of T-helper cells and cytotoxic cells and was also the site of the greatest accumulation of immature CD20+ plasma cells.

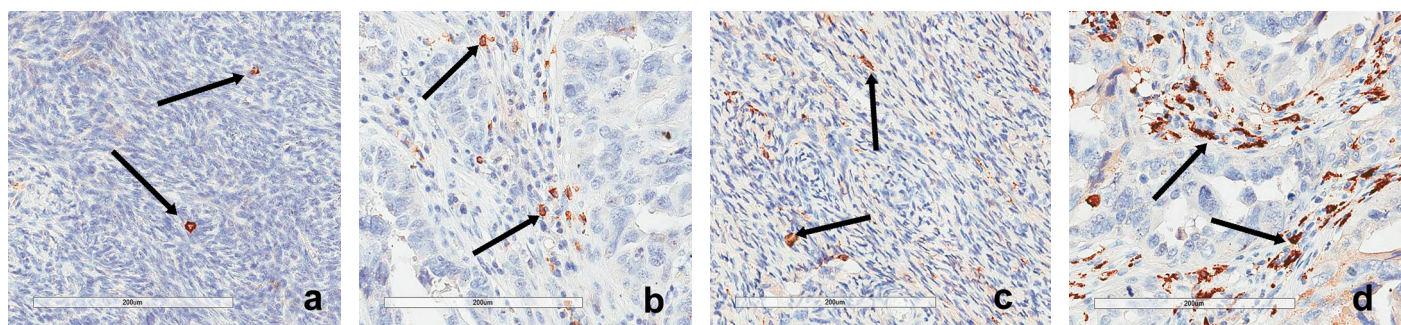


Рис. 1 Цитотоксические клетки и макрофаги в ткани контрольной группы и группы с местнораспространённым резистентным РЯ. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD8+ (a, b) и CD163+ (c, d). Система детекции Bond Polymer Refine Detection System. Слева – группа контроля, справа – группа с РЯ (ткань опухоли). Стрелками указаны позитивно окрашенные клетки. Об. 20х

Fig. 1 Cytotoxic cells and macrophages in the tissue of the control group and the group with locally advanced resistant OC. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD8+ (a, b) and CD163+ (c, d). Bond Polymer Refine Detection System. Left – control group; right – OC group, tumor tissue. Positively stained cells are indicated by arrows. Objective magnification 20х

Таблица 2 Экспрессия маркёров апоптоза в клетках опухоли и прилежащих тканях при РЯ и РМЖ в сравнении с контрольной группой, Ме [Q1; Q3]**Table 2** Expression of apoptosis markers in tumor cells and adjacent tissues in OC and BC compared with the control group, Me [Q1; Q3]

Исследуемый показатель и его единица измерения Studied parameter and unit of measurement	Здоровая ткань яичника Healthy ovarian tissue	Опухоль яичника Ovarian tumor	p	Здоровая ткань МЖ Healthy breast tissue	Опухоль МЖ Breast tumor	p
bcl-2 количество эпителиоцитов в опухоли, кл. в поле зрения bcl-2 number of epithelial cells in the tumor, cells per field of view	0	6 [2; 127]		0	150 [107; 224]	
bcl-2 количество в строме опухоли, кл. в поле зрения bcl-2 number in tumor stroma, cells per field of view	0	8 [5; 14]		0	34 [13; 106]	
bcl-2 количество эпителиоцитов в здоровой ткани, кл. в поле зрения bcl-2 number of epithelial cells in healthy tissue, cells per field of view	416 [280; 576]	4 [0; 11]	<0.001	410 [324; 516]	255 [106; 322]	<0.001
bcl-2 количество в строме здоровой ткани, кл. в поле зрения bcl-2 number in healthy tissue stroma, cells per field of view	3 [2; 4]	5 [4; 9]	=0.014	50 [40; 66]	36 [12; 52]	<0.001
bcl-2 количество лимфоцитов в зоне демаркации, кл. в поле зрения bcl-2 number of lymphocytes in the demarcation zone, cells per field of view	0	10 [3; 23]		0	402 [0; 528]	
FAS эпителий опухоли PS, баллы FAS tumor epithelium, PS points	0	5 [5; 5]		0	5 [5; 5]	
FAS эпителий опухоли IS, баллы FAS tumor epithelium, IS points	0	2 [2; 3]		0	3 [1; 3]	
FAS эпителий опухоли TS, баллы FAS tumor epithelium, TS points	0	7 [6; 8]		0	8 [6; 8]	
FAS строма опухоли PS, баллы FAS tumor stroma, PS points	0	4 [3; 5]		0	5 [0; 5]	
FAS строма опухоли IS, баллы FAS tumor stroma, IS points	0	2 [1; 2]		0	2 [0; 3]	
FAS строма опухоли TS, баллы FAS tumor stroma, TS points	0	6 [5; 7]		0	7 [0; 8]	
FAS эпителий здоровый PS, баллы FAS healthy epithelium, PS points	4 [3; 5]	5 [4; 5]	>0.05	5 [5; 5]	5 [5; 5]	>0.05
FAS эпителий здоровый IS, баллы FAS healthy epithelium, IS points	1 [1; 2]	2 [1; 2]	>0.05	3 [2; 3]	3 [2; 3]	>0.05
FAS эпителий здоровый TS, баллы FAS healthy epithelium, TS points	6 [4; 6]	6 [5; 7]	>0.05	8 [7; 8]	7 [7; 8]	>0.05
FAS строма здоровый PS, баллы FAS healthy stroma, PS points	2 [1; 3]	3 [2; 4]	>0.05	5 [4; 5]	5 [4; 5]	>0.05
FAS строма здоровый IS, баллы FAS healthy stroma, IS points	1 [1; 2]	2 [1; 2]	>0.05	2 [2; 2]	2 [2; 2]	>0.05
FAS строма здоровый TS, баллы FAS healthy stroma, TS points	3 [3; 4]	5 [4; 6]	=0.02	7 [6; 7]	7 [6; 7]	>0.05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между здоровыми тканями и опухолями
 Note: p – statistical significance of differences in the parameters between healthy tissues and tumors

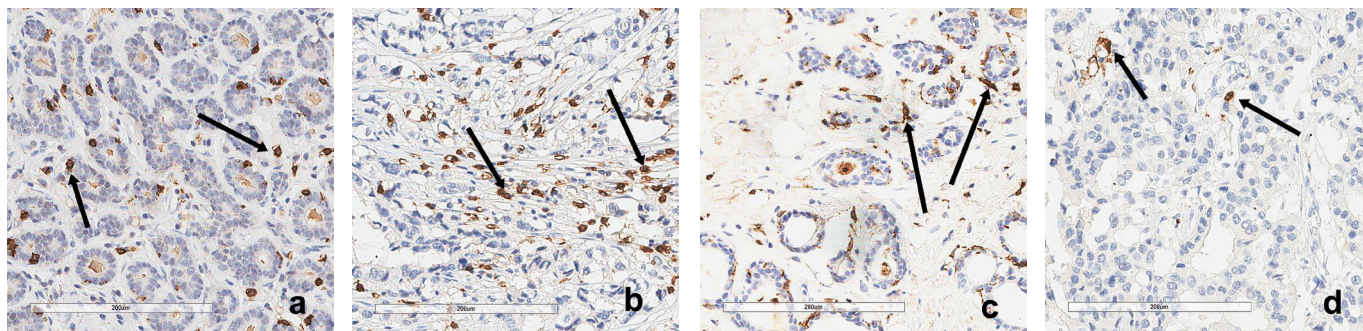
состояла преимущественно из Т-хелперов и цитотоксических клеток, а также была местом наибольшего скопления незрелых CD20+ плазмочитов.

Динамика экспрессии маркёров апоптоза показала классическую картину в группе с опухолью яичника (табл. 2). Если в контрольной группе большинство эпителиоцитов и некоторое число

The dynamics of apoptosis marker expression showed a classic pattern in the ovarian tumor group (Table 2). Whereas in the control group, most epithelial cells and a certain number of stromal cells expressed the anti-apoptotic protein bcl-2, in the conditionally healthy tissue of the OC group, the number of bcl-2-expressing cells decreased to 4 cells per field of view.

Рис. 2 Цитотоксические клетки и макрофаги в ткани контрольной группы и группы с местнораспространённым РМЖ. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD8+ (a, b) и CD163+ (c, d). Система детекции Bond Polymer Refine Detection System. Слева – группа контроля, справа – группа с РМЖ (ткань опухоли). Стрелками указаны позитивно окрашенные клетки. Об. 20х

Fig. 2 Cytotoxic cells and macrophages in the tissue of the control group and the group with locally advanced breast cancer. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD8+ (a, b) and CD163+ (c, d). Bond Polymer Refine Detection System. Left – control group; right – BC group, tumor tissue. Positively stained cells are indicated by arrows. Objective magnification 20x



стромальных клеток экспрессировало анти-апоптотический белок bcl-2, то в условно здоровой ткани в группе с РЯ число экспрессирующих bcl-2 клеток снизилось до 4 клеток в поле зрения. Про-апоптотический белок FAS наоборот, экспрессировался сильнее в ткани опухоли, и также чуть слабее в ткани условно здоровой, окружающей опухоль. Общий балл интенсивности в строме статистически значимо отличался от контрольной группы. Такая динамика может свидетельствовать об эффективности применения иммунотерапии.

В ткани МЖ наблюдалось снижение экспрессии bcl-2 в окружающей опухоль ткани относительно контрольной группы как в строме, так и среди эпителиоцитов. Экспрессия FAS не претерпела изменений в данной части исследуемого материала. В строме опухоли экспрессия bcl-2 оставалась так же ниже контроля, сравнимо с окружающей опухоль тканью, а число положительных на bcl-2 эпителиоцитов в опухоли снизилось ещё сильнее – на 36,5% относительно контроля. Экспрессия FAS в ткани опухоли характеризовалась гетерогенностью с тенденцией к снижению степени экспрессии как по численности клеток, так и по интенсивности окрашивания, хотя статистической значимости разница с контрольной группой не была достигнута.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, иммунологический профиль РЯ основывается на концепции континуума опухолевого иммунитета [7] и включает три основных иммунных подтипа, в зависимости от пространственного распределения иммунных клеток: воспалительный (инфильтрированный) фенотип, при котором Т-клетки проникают в эпителий опухоли; иммуноисключённый фенотип, при котором Т-клетки накапливаются в строме, но не в эпителии; иммунопустынный фенотип, при котором Т-клетки либо отсутствуют, либо представлены в очень малых количествах [8]. Эти различия в распределении Т-клеток в опухолевом микроокружении важны для понимания иммунного ответа и его связи с выживанием пациентов. В нашем исследовании иммунные клетки были интегрированы в опухоль через её строму при локализациях рака как в овариальной, так и в МЖ. Исследования различных типов рака свидетельствуют о том, что пространственное расположение клеточных компонентов в ТМЕ по отношению к опухолевым клеткам, иммунным компартментам и сосудистой системе играет решающую роль в регуляции противоопухолевых или проопухолевых реакций и понимании сложных межклеточных сетей [9].

Клинические исследования свидетельствуют об иммуногенности рака яичника [10], т.е. опухолевые клетки быстро и эффектив-

By contrast, the pro-apoptotic protein FAS was expressed more strongly in tumor tissue and somewhat less strongly in the conditionally healthy tissue surrounding the tumor. The total intensity score in the stroma differed statistically significantly from that in the control group. Such dynamics may indicate the potential effectiveness of immunotherapy.

In breast tissue, a decrease in bcl-2 expression was observed in the tumor-adjacent tissue compared with the control group, both in the stroma and in epithelial cells. FAS expression did not change in this part of the studied material. In the tumor stroma, bcl-2 expression also remained lower than in the control group, comparable to that in the surrounding tissue, while the number of bcl-2-positive epithelial cells in the tumor decreased even more markedly, by 36.5% relative to the control. FAS expression in tumor tissue was heterogeneous, with a tendency toward decreased expression, both in the number of cells and staining intensity, although the difference from the control group did not reach statistical significance.

DISCUSSION

According to the literature, the immunological profile of OC is based on the concept of the tumor immunity continuum [7] and includes three main immune subtypes, depending on the spatial distribution of immune cells: the inflammatory, or infiltrated, phenotype, in which T cells penetrate the tumor epithelium; the immune-excluded phenotype, in which T cells accumulate in the stroma but not in the epithelium; and the immune-desert phenotype, in which T cells are either absent or present in very small numbers [8]. These differences in T cell distribution within the tumor microenvironment are important for understanding the immune response and its association with patient survival. In our study, immune cells were integrated into the tumor through its stroma in both ovarian and breast cancer localizations. Studies of various cancer types indicate that the spatial arrangement of cellular components in the TME, relative to tumor cells, immune compartments, and the vascular system, plays a decisive role in regulating antitumor or protumor responses and in understanding complex intercellular networks [9].

Clinical studies indicate the immunogenicity of OC [10], that is, tumor cells are rapidly and effectively recognized by the immune system, with the formation of an adaptive immune response. As early as the end of the 20th century, it was established

но распознаются иммунной системой с формированием адаптивного иммунного ответа. Ещё в конце XX века было установлено, что уровень лимфоидной инфильтрации опухоли прямо коррелирует с выживаемостью пациенток с РЯ [11]. Лимфоциты располагаются не только в строме опухоли, но и в эпителиальном её компоненте. Именно эта группа лимфоцитов, по данным исследователей, имеет наибольшее прогностическое значение [12].

Разнообразие лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, как правило, достаточно велико. Среди Т-лимфоцитов наиболее эффективными в борьбе с опухолевыми клетками считаются CD8+ цитотоксические лимфоциты, которые распознают опухолевый антиген в связи с главным комплексом гистосовместимости, связываются с FAS-рецептором на их поверхности и активируют таким образом апоптоз клеток. Показана сильная прямая корреляция между численностью CD8+ лимфоцитов в опухолевой ткани при РЯ разнообразных гистологических подтипов с продолжительностью жизни и безрецидивного течения заболевания [11]. Схожие данные получены в нашей работе для РЯ. В периферической крови отмечалась аналогичная тенденция: на фоне сохранения общего числа лимфоцитов уже на ранних стадиях заболевания существенно возрастало число CD8+ клеток. Также усиливалась экспрессия FAS-лиганда на поверхности лимфоцитов [13].

Активность иммунного ответа требует участия регуляторных CD4+ Т-клеток. CD4+ Т-хелперы (Th) активируются антигенпрезентирующими клетками и оказывают дуалистическое действие. С одной стороны, они обеспечивают цитокиновую поддержку (интерлейкин-2, IL-16 и IFN γ) эффекторным клеткам, таким как CD8+ Т-клетки и макрофаги, и запускают набор дендритных клеток, тем самым увеличивая продолжительность цитотоксического ответа. Однако, имеются данные о том, что интраэпителиальные CD4+ клетки не активируются в Т-регуляторные под действием микроокружения опухоли, что существенно затрудняет оценку прогностической значимости данного показателя [14].

Преобладание данного типа клеток в инфильтрате было выявлено нами при РМЖ. Наиболее многочисленной популяцией инфильтрирующих опухоль клеток признаны макрофаги [15], что в нашем исследовании характерно для РЯ и РМЖ. При этом увеличение численности CD163+ макрофагов считается неблагоприятным фактором и коррелирует с тяжёлым течением заболевания [16].

В нашей работе в исследуемой группе пациенток с РЯ отмечена умеренная инфильтрация опухолевой ткани со значительным скоплением лимфоцитов в зоне демаркации, окружающей опухоль. Соотношение различных классов лимфоцитов в опухоли хорошо согласуется с литературными данными. Среди лимфоцитов преобладали CD8+ клетки, а наибольшую популяцию формировали опухоль-ассоциированные макрофаги, незначительно увеличенные в количестве по сравнению с контрольной группой. Также обращает на себя внимание снижение экспрессии антиапоптотического белка bcl-2 опухолевыми клетками и их активная экспрессия проапоптотического рецептора CD95 (FAS-R).

Приоритетным направлением в изучении опухолевого микроокружения является возможность выявления не только характерных особенностей каждого типа опухоли, но и возможность проанализировать её в сравнении с другими злокачественным новообразованиями. Так, сравнивая особенности опухолевого микроокружения при РЯ и РМЖ, можно выявить ряд сходств и различий, отражающих иммунологические особенности заболеваний женской репродуктивной системы. Для обеих нозологий характерна высокая роль лимфоцитарной инфильтрации в патогенезе, однако состав инфильтрирующих клеток и их функциональная активность демонстрируют значительные различия. Как было описано ранее, в тканях РЯ наблюдается преобладание CD8+ цитотоксических

that tumor lymphoid infiltration directly correlates with survival in patients with OC [11]. Lymphocytes are located not only in the tumor stroma but also in its epithelial component. According to researchers, this group of lymphocytes has the greatest prognostic value [12].

The diversity of tumor-infiltrating lymphocytes is usually quite high. Among T lymphocytes, CD8+ cytotoxic lymphocytes are considered the most effective in combating tumor cells; they recognize tumor antigens in association with the major histocompatibility complex, bind to the FAS receptor on tumor cells, and thereby trigger tumor cell apoptosis. A strong direct correlation has been shown between the number of CD8+ lymphocytes in tumor tissue in OC of various histological subtypes and both overall survival and recurrence-free disease course [11]. Similar data for OC were obtained in our study. A similar trend was observed in peripheral blood: despite a preserved total lymphocyte count, the number of CD8+ cells increased substantially even in the early stages of the disease. Expression of the FAS ligand on the surface of lymphocytes also increased [13].

The immune response requires regulatory CD4+ T cells. CD4+ T-helper cells (Th) are activated by antigen-presenting cells and exert a dual effect. On the one hand, they provide cytokine support, including interleukin-2, IL-16, and IFN γ , to effector cells such as CD8+ T cells and macrophages, and initiate the recruitment of dendritic cells, thereby prolonging the cytotoxic response. However, there is evidence that intraepithelial CD4+ cells are not activated into T regulatory cells by the tumor microenvironment, which considerably complicates the assessment of the prognostic significance of this parameter [14].

We identified the predominance of this cell type in the infiltrate in breast cancer. Macrophages are recognized as the most numerous population of tumor-infiltrating cells [15], which were characteristic of both OC and BC in our study. At the same time, an increase in CD163+ macrophages is considered an unfavorable factor and correlates with a more severe disease course [16].

In our study, moderate tumor infiltration was observed in patients with OC, with a significant accumulation of lymphocytes in the demarcation zone surrounding the tumor. The ratios of different lymphocyte classes in the tumor are in good agreement with the literature. CD8+ cells predominated among lymphocytes, while the largest population was composed of tumor-associated macrophages, whose numbers were slightly increased compared with the control group. A decrease in expression of the anti-apoptotic protein bcl-2 by tumor cells and their active expression of the pro-apoptotic receptor CD95 (FAS-R) also deserve attention.

A priority area in the study of the tumor microenvironment is the identification of characteristic features of each tumor type and their comparison with those of other malignant neoplasms. Thus, comparing the features of the tumor microenvironment in OC and BC allows identification of similarities and differences reflecting the immunological characteristics of diseases of the female reproductive system. Both nosologies are characterized by the important role of lymphocytic infiltration in pathogenesis; however, the composition of infiltrating cells and their functional activity differ significantly. As described above, OC tissues show a predominance of CD8+ cytotoxic lymphocytes, which play a key role in mediating the antitumor response. This is confirmed by the pronounced expression of the apoptosis receptor CD95 (FAS) on the surface of tumor cells, rendering them sensitive to immune-mediated destruction.

лимфоцитов, которые играют ключевую роль в опосредовании противоопухолевого ответа. Этот факт подтверждается выраженной экспрессией рецептора апоптоза CD95 (FAS) на поверхности опухолевых клеток, что делает их чувствительными к иммунному уничтожению.

В другом нашем исследовании [17], посвящённом РМЖ, было установлено снижение уровня CD8+ клеток при резистентных формах опухоли, что свидетельствует об уклонении опухоли от иммунного надзора, а также была отмечена гиперэкспрессия фактора некроза опухоли TNF- α , провоцирующего провоспалительное состояние, что может угнетать эффективный иммунный ответ [17]. Таким образом, при РЯ прослеживается более выраженная предрасположенность опухолевых клеток к апоптозу, что открывает перспективы для применения иммунных подходов к терапии.

Макрофагальная инфильтрация также демонстрирует противоположные характеристики. При РЯ преобладают CD163+ макрофаги, тогда как при РМЖ резистентные опухоли демонстрируют более низкую плотность CD163+ клеток, что, возможно, связано с подавлением противоопухолевого ответа.

Эти различия подчёркивают важность учёта специфики микроокружения опухоли при разработке новых терапевтических стратегий, а также указывают на необходимость индивидуализированного подхода к лечению РЯ и РМЖ. Если для РЯ более перспективным подходом является активация цитотоксического звена иммунитета, то для РМЖ важным направлением может стать модификация провоспалительного профиля микроокружения и снижение экспрессии антиапоптотических белков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что развитие опухоли при РМЖ и РЯ сопровождается привлечением лейкоцитов, в частности, цитотоксических лимфоцитов и макрофагов при РЯ, и Т-хелперов и макрофагов при РМЖ. При этом, в самой опухоли интенсивность этих процессов несколько выше, а опухолевые клетки не уходят от иммунного распознавания, сохраняя рецепторы апоптоза на своей поверхности. Такие условия делают целесообразным изучение перспектив иммунотерапии для местнораспространённого резистентного рака.

In another of our studies [17], devoted BC, a decrease in the level of CD8+ cells was found in resistant tumor forms, indicating tumor evasion of immune surveillance; hyperexpression of tumor necrosis factor TNF- α , which provokes a pro-inflammatory state and may suppress an effective immune response, was also noted [17]. Thus, in OC, a more pronounced predisposition of tumor cells to apoptosis can be observed, which opens the door to the use of immune-based therapeutic approaches.

Macrophage infiltration also demonstrates opposite characteristics. In OC, CD163+ macrophages predominate, whereas in BC, resistant tumors demonstrate a lower density of CD163+ cells, which may be associated with suppression of the antitumor response.

These differences emphasize the importance of accounting for the specific features of the tumor microenvironment when developing new therapeutic strategies and indicate the need for an individualized approach to the treatment of OC and BC. If activation of the cytotoxic arm of immunity is a more promising approach for OC, then modifying the microenvironment's pro-inflammatory profile and reducing anti-apoptotic protein expression may be an important direction for BC.

CONCLUSION

Thus, it can be concluded that tumor development in BC and OC is accompanied by the recruitment of leukocytes, including cytotoxic lymphocytes and macrophages in OC and T-helper cells and macrophages in BC. At the same time, the intensity of these processes is somewhat higher in the tumor itself, while tumor cells do not evade immune recognition, retaining surface apoptosis receptors. Such conditions make it reasonable to study the prospects of immunotherapy for locally advanced, resistant cancer.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blanc-Durand F, Clemence Wei Xian L, Tan DSP. Targeting the immune microenvironment for ovarian cancer therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1328651. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1328651>
2. Almeida-Nunes DL, Mendes-Frias A, Silvestre R, Dinis-Oliveira RJ, Ricardo S. Immune tumor microenvironment in ovarian cancer ascites. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10692. <https://doi.org/10.3390/ijms231810692>
3. Kurtz JE, Pujade-Lauraine E, Oaknin A, Belin L, Tsioulak I, Cibula D, et al. LBA30 Phase III ATALANTE/ov29 trial: Atezolizumab (Atz) versus placebo with platinum-based chemotherapy (Cx) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with platinum-sensitive relapse (PSR) of epithelial ovarian cancer (OC). *Ann Oncol*. 2022;33:S1397. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.026>
4. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: Placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J Clin Oncol*. 2021;39:1842-55. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00306>
5. Hao J, Yu H, Zhang T, An R, Xue Y. Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920967241. <https://doi.org/10.1177/1758835920967241>
6. Mantia-Smaldone GM, Chu CS. A review of dendritic cell therapy for cancer: Progress and challenges. *BioDrugs*. 2013;27(5):453-68. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0030-9>

REFERENCES

1. Blanc-Durand F, Clemence Wei Xian L, Tan DSP. Targeting the immune microenvironment for ovarian cancer therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1328651. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1328651>
2. Almeida-Nunes DL, Mendes-Frias A, Silvestre R, Dinis-Oliveira RJ, Ricardo S. Immune tumor microenvironment in ovarian cancer ascites. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10692. <https://doi.org/10.3390/ijms231810692>
3. Kurtz JE, Pujade-Lauraine E, Oaknin A, Belin L, Tsioulak I, Cibula D, et al. LBA30 Phase III ATALANTE/ov29 trial: Atezolizumab (Atz) versus placebo with platinum-based chemotherapy (Cx) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with platinum-sensitive relapse (PSR) of epithelial ovarian cancer (OC). *Ann Oncol*. 2022;33:S1397. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.026>
4. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: Placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J Clin Oncol*. 2021;39:1842-55. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00306>
5. Hao J, Yu H, Zhang T, An R, Xue Y. Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920967241. <https://doi.org/10.1177/1758835920967241>
6. Mantia-Smaldone GM, Chu CS. A review of dendritic cell therapy for cancer: Progress and challenges. *BioDrugs*. 2013;27(5):453-68. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0030-9>

7. Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*. 2020;52(1):17-35. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.011>
8. Hornburg M, Desbois M, Lu S, Guan Y, Lo AA, Kaufman S, et al. Single-cell dissection of cellular components and interactions shaping the tumor immune phenotypes in ovarian cancer. *Cancer Cell*. 2021;39(7):928-44. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.004>
9. Carstens JL, Correa de Sampaio P, Yang D, Barua S, Wang H, Rao A, et al. Spatial computation of intratumoral T cells correlates with survival of patients with pancreatic cancer. *Nat Commun*. 2017;8:15095. <https://doi.org/10.1038/ncomms15095>
10. Marchion D, Heemskerk MHM, Curiel TJ, Anderson AR, Wenham RM, Rodriguez PC, et al. Ovarian cancer immunogenicity is governed by a narrow subset of progenitor tissue-resident memory T cells. *Cancer Cell*. 2022;40(5):545-57. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.03.008>
11. Черткова АИ, Кадагидзе ЗГ, Заботина ТН, Кушлинский НЕ. Клеточный иммунитет при раке яичников. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2019;22(1):3-12. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-01-01>
12. Raspollini MR, Castiglione F, Rossi Degl'innocenti D, Amunni G, Villanucci A, Garbini F, et al. Tumour-infiltrating gamma/delta T-lymphocytes are correlated with a brief disease-free interval in advanced ovarian serous carcinoma. *Ann Oncol*. 2005;16(4):590-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi112>
13. Антонеева ИИ. Дифференцированные и активационные маркеры лимфоцитов периферической крови больных раком яичников в динамике опухолевой прогрессии. *Медицинская иммунология*. 2007;6:649-52.
14. Rodriguez GM, Galpin KJC, McCloskey CW, Vanderhyden BC. The tumor microenvironment of epithelial ovarian cancer and its influence on response to immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2018;10(8):242. <https://doi.org/10.3390/cancers10080242>
15. Colvin EK. Tumor-associated macrophages contribute to tumor progression in ovarian cancer. *Front Oncol*. 2014;4:137. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00137>
16. Yuan X, Zhang J, Li D, Mao Y, Mo F, Du W, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1):181-7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.007>
17. Алиев КА, Зяблицкая ЕЮ, Макалш ТП, Сорокина ЛЕ, Асанова ЭР. Механизмы лекарственной устойчивости к неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2024;11(3):10. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-103-113>
7. Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*. 2020;52(1):17-35. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.011>
8. Hornburg M, Desbois M, Lu S, Guan Y, Lo AA, Kaufman S, et al. Single-cell dissection of cellular components and interactions shaping the tumor immune phenotypes in ovarian cancer. *Cancer Cell*. 2021;39(7):928-44. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.04.004>
9. Carstens JL, Correa de Sampaio P, Yang D, Barua S, Wang H, Rao A, et al. Spatial computation of intratumoral T cells correlates with survival of patients with pancreatic cancer. *Nat Commun*. 2017;8:15095. <https://doi.org/10.1038/ncomms15095>
10. Marchion D, Heemskerk MHM, Curiel TJ, Anderson AR, Wenham RM, Rodriguez PC, et al. Ovarian cancer immunogenicity is governed by a narrow subset of progenitor tissue-resident memory T cells. *Cancer Cell*. 2022;40(5):545-57. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.03.008>
11. Chertkova AI, Kadagidze ZG, Zabolotina TN, Kushlinskiy NE. Kletochnyy immunitet pri rake yaichnikov [Cell immunity for ovary cancer]. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2019;22(1):3-12. Available from: <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-01-01>
12. Raspollini MR, Castiglione F, Rossi Degl'innocenti D, Amunni G, Villanucci A, Garbini F, et al. Tumour-infiltrating gamma/delta T-lymphocytes are correlated with a brief disease-free interval in advanced ovarian serous carcinoma. *Ann Oncol*. 2005;16(4):590-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi112>
13. Antoneeva II. Differentsirovannye i aktivatsionnye markyory limfotsitov perifericheskoy krovi bol'nykh rakom yaichnikov v dinamike opukholevoy progressii [Differentiation-lymphocytes in the patients with ovarian cancer in the course of tumor progression]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2007;6:649-52.
14. Rodriguez GM, Galpin KJC, McCloskey CW, Vanderhyden BC. The tumor microenvironment of epithelial ovarian cancer and its influence on response to immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2018;10(8):242. <https://doi.org/10.3390/cancers10080242>
15. Colvin EK. Tumor-associated macrophages contribute to tumor progression in ovarian cancer. *Front Oncol*. 2014;4:137. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00137>
16. Yuan X, Zhang J, Li D, Mao Y, Mo F, Du W, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;147(1):181-7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.007>
17. Aliiev KA, Zyablickaya EYu, Makalish TP, Sorokina LE, Asanova ER. Mekhanizmy lekarstvennoy ustoychivosti k neoad'yuvantnoy khimioterapii pri rake molochnoy zhelezy [Mechanisms of drug resistance to neoadjuvant chemo therapy in breast cancer]. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii*. 2024;11(3):10. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-103-113>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Головкин Илья Олегович, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

ORCID ID: 0000-0002-3578-5130

SPIN-код: 4623-9104

Author ID: 1099671

E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com

Алиев Казим Алиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

ORCID ID: 0000-0003-3911-1245

SPIN-код: 5975-5240

Author ID: 778513

E-mail: k8929199@gmail.com

Макалш Татьяна Павловна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

ORCID ID: 0000-0003-1884-2620

SPIN-код: 1523-5893

Author ID: 891400

E-mail: gemini_m@list.ru

AUTHORS' INFORMATION

Golovkin Ilya Olegovich, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

ORCID ID: 0000-0002-3578-5130

SPIN: 4623-9104

Author ID: 1099671

E-mail: golovkin.io.1996@gmail.com

Aliiev Kazim Aliievich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

ORCID ID: 0000-0003-3911-1245

SPIN: 5975-5240

Author ID: 778513

E-mail: k8929199@gmail.com

Makalish Tatyana Pavlovna, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

ORCID ID: 0000-0003-1884-2620

SPIN: 1523-5893

Author ID: 891400

E-mail: gemini_m@list.ru

Асанова Эльвина Рефатовна, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

ORCID ID: 0009-0001-0409-3297

SPIN-код: 8110-7701

Author ID: 1210039

E-mail: elyabiolog@yandex.ru

Максимова Полина Евгеньевна, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; врач-ординатор второго года обучения по специальности «Гематология», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ORCID ID: 0000-0001-5920-8664

SPIN-код: 9734-8508

Author ID: 1156001

E-mail: pmaksq@mail.ru

Зяблицкая Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

ORCID ID: 0000-0001-8216-4196

SPIN-код: 2267-3643

Author ID: 766290

E-mail: evgu79@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Исследование проведено при финансовой поддержке государственного задания FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора её агрессивности и резистентности к терапии», № 123030700011-4 от 07.03.2023. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Зяблицкая Евгения Юрьевна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

295051, Российская Федерация, Республика Крым, г. Симферополь, бульв. Ленина, 5/7

Тел.: +7 (978) 7434810

E-mail: evgu79@mail.ru

Asanova Elvina Refatovna, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

ORCID ID: 0009-0001-0409-3297

SPIN: 8110-7701

Author ID: 1210039

E-mail: elyabiolog@yandex.ru

Maksimova Polina Evgenievna, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Second-Year Resident in Hematology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-5920-8664

SPIN: 9734-8508

Author ID: 1156001

E-mail: pmaksq@mail.ru

Zyablitskaya Evgeniya Yurievna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

ORCID ID: 0000-0001-8216-4196

SPIN: 2267-3643

Author ID: 766290

E-mail: evgu79@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The study was conducted with financial support from State Assignment FZEG-2023-0009, "Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor of its aggressiveness and resistance to therapy", No. 123030700011-4 dated March 7, 2023. The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Zyablitskaya Evgeniya Yurievna

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky

295051, Russian Federation, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7

Tel.: +7 (978) 7434810

E-mail: evgu79@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ГИО, АКА, ЗЕЮ

Сбор материала: МТП, АЭР, МПЕ

Статистическая обработка данных: МТП, АЭР, МПЕ

Анализ полученных данных: ГИО, АКА, ЗЕЮ

Подготовка текста: МТП, АЭР, МПЕ

Редактирование: ГИО, АКА, ЗЕЮ

Общая ответственность: ГИО, АКА, МТП, АЭР, МПЕ, ЗЕЮ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: GIO, AKA, ZEYu

Data collection: MTP, AER, MPE

Statistical analysis: MTP, AER, MPE

Analysis and interpretation: GIO, AKA, ZEYu

Writing the article: MTP, AER, MPE

Critical revision of the article: GIO, AKA, ZEYu

Overall responsibility: GIO, AKA, MTP, AER, MPE, ZEYu

Поступила 30.01.25

Принята в печать 28.05.26

Submitted 30.01.25

Accepted 28.05.26