References

1. Ajvazjan S. A., Enjukov I. S., Meshalkin L. D. *Prikladnaja statistika: Osnovy modelirovaniya i pervichnaya obrabotka dannyh. Spravochnoe izdanie.* Moscow: «Finansy i statistika»; 1983.
2. Bystrov S. A. *Gemostaziologicheskij kontrol' v jekstrennoj hirurgii jazvennyh gastroduodenal'nyh krovotечenij (vybor taktiki lechenija).* Samara; 2001.
3. Gostishchev V. K., Evseev M. A. *Ostrye gastroduodenal'nye yazvennye krovotечeniya: ot strategicheskikh kontseptsy k lechebnoy taktike.* Moscow: «Anta-Eco»; 2005.
4. Lebedev N. V., Klimov A. E., Barkhudarova T. V. *Hirurgija. Zhurnal im. N. I. Pirogova. – Surgery. N. I. Pirogov Journal.* 2009;(2):32-34.
5. Lebedev N. V., Klimov A. E., Sokolova P. Y. *Hirurgija. Zhurnal im. N. I. Pirogova. – Surgery. N. I. Pirogov Journal.* 2013;(3):4-11.
6. Potakhin S. N., Shapkin Yu. G., Chalyk Yu. V., Zevyakina V. A. *Saratovskiy nauchno-meditsinsky zhurnal. – Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2014;10(2):301-307.
7. Savelyev V. S., Buyanov V. M., Balalykin A. S. *Endoskopiya organov bryushnoy polosti.* Moscow: «Meditsina»; 1977.
8. Sokolova P. Y., Klimov A. E., Lebedev N. V. *Zemsky vrach. – A country doctor.* 2012;4(15):65-66.
9. Hasanov A. G. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya khirurgiya. – Clinical and experimental surgery.* 2012;5:60-78.
10. Chernyshev V. N., Korymasov E. A. *Jekstrennaya hirurgiya oslozhnenij gastroduodenal'nyh jazv. Lekcii dlya hirurgov pri poslediplomnoj podgotovke.* Samara: «SamLjux-Print»; 2011. 110 p.
11. Yudin S. S. *Etyudy zheludochnoy khirurgii.* Moscow: «Biom»; 2003.
12. Barkun A. N., Bardou M., Kuipers E. *Ann Intern Med.* 2010;152:101-113. doi: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00009
13. Barkun A. N., Bhat M., Armstrong D. *CMAJ.* 2013;185(3):156-166. doi: 10.1503/cmaj.120095
14. Das A., Wong R. C. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2004;60(1):85-93. doi: 10.1016/S0016-5107(04)01291-X
15. Forrest J. A., Finlayson N. D., Shearman D. J. *Lancet.* 1974;2(7877):394-397.
16. Holster I. L., Kuipers E. J. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(11):1202-1207. doi:10.3748/WJG.v18.i11.1202
17. Khamaysi I., Gralnek I. M. *Clinical gastroenterology.* 2013;27(5):633-638. doi: 10.1016/j.bpg.2013.09.002
18. Ljubičić N., Puljiz Z., Budimir I. *Digestive Diseases and Science.* 2012;57(12):3195-3204. doi: 10.1007/s10620-012-2273-6
19. Morgan A. G., McAdam W. A., Walmsley G. L. *British Medical Journal.* 1977;2(6):237-240. doi: 10.1136/bmj.2.6081.237
20. Rockall T. A., Logan R. F. A., Devlin H. B. *Gut.* 1996;38:316-321.

Сведения об авторах:

Быстров Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент, зав. хирургическим отделением клиники госпитальной хирургии; тел.: 88462776081; e-mail: bistrovsa@mail.ru

Каторкин Сергей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой и клиникой госпитальной хирургии; тел.: 89272067102; e-mail: katorkinse@mail.ru

Личман Леонид Андреевич, врач-хирург; тел.: 89279008858; e-mail: lichman163@gmail.com

Лисин Олег Евгеньевич, ординатор; тел.: 89277513537; e-mail: ipad2lisin@gmail.com

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.5-006.81.04-089:612.017.1] – 076.5-073.537

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13013>

ISSN – 2073-8137

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ТКАНИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ РАЗЛИЧНОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ

Е. Ю. Златник, Ю. В. Пржедецкий, С. С. Кочуев, И. А. Новикова, Е. М. Непомнящая, Г. И. Загора, Е. С. Бондаренко, В. В. Позднякова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Ростов-на-Дону, Россия

IMMUNOLOGIC FACTORS IN TISSUES OF CUTANEOUS MELANOMA DEPENDING ON ITS THICKNESS

Zlatnik E. Yu., Przhedetsky Yu. V., Kochuev S. S., Novikova I. A., Nepomnyashchaya E. M., Zakora G. I., Bondarenko E. S., Pozdnyakova V. V.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Исследовались особенности лимфоцитарного и цитокинового состава опухолевой ткани и перитуморальной области меланомы кожи с различной толщиной опухоли по Бреслоу.

Объектом исследования были фрагменты ткани опухоли и перитуморальной области, а также кровь 56 пациентов с меланомой кожи. Использовали методы проточной цитофлюориметрии для подсчета лимфоцитов различных субпопуляций в крови, гомогенатах опухолевой ткани и перитуморальной области, а также метод иммуноферментного анализа для определения тканевых уровней цитокинов.

По мере увеличения толщины опухоли в ее ткани снижается уровень CD3+CD4+ лимфоцитов, IL-1RA и TNF-α и нарастает содержание T-regs и NK-клеток, IL-6, IL-8, отчасти IL-10, что обеспечивает иммуносупрессивную и проонкогенную активность микроокружения меланомы, особенно при T3, T4.

Установлены особенности иммунологического микроокружения меланомы кожи и показаны различия между характеристиками локального иммунитета в опухолях различной толщины по критерию Бреслоу.

Ключевые слова: меланома кожи, критерий Бреслоу, локальный клеточный иммунитет, лимфоциты, цитокины, T-regs

The aim was to investigate some characteristics of lymphocytes and cytokines in tissues of tumors and peritumoral area of cutaneous melanoma with various Breslow thicknesses.

Fragments of tumor and peritumoral area tissues, as well as the blood of 56 patients with melanoma, were studied. Subsets of lymphocytes in the blood, homogenates of tumor tissues and peritumoral area were studied by the flow cytometry; tissue cytokine levels were determined by ELISA.

Increasing melanoma thickness was accompanied by lower levels of CD3+CD4+ lymphocytes, IL-1RA and TNF-α and elevating T-regs and NK-cells, IL-6, IL-8 and partly IL-10 providing immunosuppressive and pro-oncogenic activity of melanoma microenvironment, especially in T3 and T4 tumors.

Characteristics of immunologic microenvironment of cutaneous melanoma were specified, and differences in local immunity were demonstrated in tumors depending on the Breslow thickness.

Keywords: cutaneous melanoma, Breslow thickness, local cellular immunity, lymphocytes, cytokines, T-regs

Меланома кожи – одна из самых агрессивных опухолей, характеризующаяся непредсказуемым течением, склонностью к раннему метастазированию и устойчивостью к стандартным схемам терапии. В развитии меланомы кожи участвуют как экзо-, так и эндогенные факторы, среди которых отмечается значение повышенной инсоляции, а также генетических и эпигенетических изменений [13, 18]. Исследования последних лет показали, что в развитии злокачественных образований важную роль играет иммунная система, хотя опухоль имеет различные механизмы, способные разрушать иммунологическую защиту [4].

Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов обычно интерпретируется как благоприятный прогностический маркер [7], однако важное значение имеет клеточный состав, который может быть весьма разнообразен, в частности, при различных вариантах опухоли, ее размере и распространенности [5, 16]. Есть публикации о зависимости между количеством разных видов иммунокомпетентных клеток в опухоли и в «сторожевом» лимфатическом узле и продолжительностью жизни (общей и безрецидивной) пациентов с меланомой [8, 9]. От многих других опухолей меланому отличает доказанная иммуногенность вследствие экспрессии различных, например, раково-тестикулярных антигенов [2]. В связи с получившей распространение цитокиновой иммунотерапией и вакцинотерапией для лечения меланомы, а также с недавно начатым применением таргетных препаратов на основе антител против «иммунологических контрольных точек» (CTLA-4, PD-1) представляется актуальной детальная характеристика иммунологического микроокружения опухоли [17]. В аспекте взаимодействия опухоли и организма опухоленосителя представляет особый интерес состояние перитуморальной области меланомы [3, 10]. В настоящее время происходит разработка новой классификации меланомы с учетом характеристики состава опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [14]. В этой связи изучение факторов локального иммунитета при меланоме в плане исследования механизмов ее развития, а также прогноза и выбора терапии является актуальным и перспективным.

Основным критерием при установлении стадии и расчете прогноза заболевания, определении тактики адъювантного лечения служит такая характеристика меланомы, как толщина опухоли по Бреслоу (наибольший вертикальный размер меланомы в миллиметрах).

Целью данной работы является исследование особенностей лимфоцитарного и цитокинового состава опухолевой ткани и перитуморальной области меланомы кожи с различной толщиной опухоли по Бреслоу.

Материал и методы. Объектом изучения были фрагменты ткани опухоли и перитуморальной области, а также кровь 56 пациентов с меланомой кожи (34 женщин и 22 мужчин в возрасте от 29 до 86 лет). У 7 больных патологический очаг локализовался на верхних конечностях, у 18 на нижних, у 8 на голове и шее, у 23 на туловище. По морфологической форме преобладала узловая меланома с толщиной от 0,5 до 20 мм по Бреслоу и II–V уровнем инвазии по Кларку. Три пациента имели отдаленные метастазы в легкие, печень и контрлатеральные лимфатические узлы (генерализованная форма), у четверых больных установлено метастатическое поражение регионарного коллектора (распространенная форма). Все случаи заболевания были первичными, неоадъювантного лечения не проводилось. Больным было выполнено хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли с пластикой местными тканями (26), свободным кожным лоскутом (15), встречными кожно-жировыми лоскутами (2), ротационным кожно-жировым лоскутом (8), серповидным кожно-жировым лоскутом (3), скользящим кожно-жировым лоскутом (2). Пациентам с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах дополнительно проводилась лимфодиссекция. Исследование факторов общего и локального клеточного иммунитета проводили не позднее чем через час после хирургического лечения на свежем послеоперационном материале и крови, взятой перед проведением операции. Кровь у больных брали из локтевой вены в пробирку с антикоагулянтom (ЭДТА). Удаленные опухоли подвергались патоморфологическому исследованию; отдельные фрагменты опухолевой ткани и перитуморальной зоны (визуально неизменной ткани, прилежащей

к опухоли), гомогенизировали с помощью дезагрегирующего устройства BD Medimachine. В крови и в гомогенатах тканей определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов на проточном цитометре FACSCantoll (BD) с панелью антител T-, B-, NK (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56), дополнительно изучали количественное содержание T-регуляторных (T-regs) клеток (CD4+CD25+CD127dim). Несмотря на то что наиболее распространенным методом определения последних является подсчет клеток с фенотипом CD4+CD25brightFoxP3+, в литературе есть данные о приемлемости для этой цели фенотипа CD4+CD25+CD127dim [12]. Результаты выражали в процентах от общего количества лимфоцитов, а для T-regs – в процентах от CD3+CD4+ клеток. Содержание цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 в гомогенатах тканевых образцов определяли методом ИФА с тест-системами производства «Вектор-Бест» (Новосибирск), результаты, полученные в пг/мл, пересчитывали на 1 г белка.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона, метод непрямых разностей).

Результаты и обсуждение. При оценке факторов клеточного иммунитета в крови больных не было обнаружено статистически достоверных различий между группами с T1–T4 толщиной опухоли, при этом в опухолевой ткани выявлены отличия как от показателей крови, так и зависящие от толщины

меланомы. В таблице 1 представлена характеристика показателей субпопуляций лимфоцитов в крови и в опухолевой ткани при различной толщине меланомы по Бреслоу. Во всех группах опухолевая ткань содержала статистически достоверно больше T-клеток (преимущественно за счет CD3+CD8+) и меньше B- и NK-лимфоцитов, чем кровь. По уровням CD3+CD4+ лимфоцитов различия были найдены не всегда и были неоднонаправленными. Так, при T1 и T3 их содержание не отличалось от показателей в крови, при T2 оно было в опухоли статистически значимо выше, а при T4 – ниже, чем в крови. Содержание в опухоли Tregs было выше во всех группах больных по сравнению с кровью, начиная с T2.

Из таблицы 1 также следует ряд различий субпопуляционного состава лимфоцитов в меланомах различной толщины. Так, при T1 и T2 отмечено более высокое содержание CD3+, чем в опухолях толщиной T4, в которых, кроме того, наблюдались более низкие уровни CD3+CD4+ по сравнению с T2 и T3 (для всех показателей $p < 0,05$). Выявлено более высокое содержание NK-клеток при T3–T4 по сравнению с T1–T2. Количество B-лимфоцитов было статистически достоверно выше в T3–T4 опухолях по сравнению с T1, а уровень T-regs постепенно возрастал при увеличении толщины опухоли (табл. 1). При распространенных и генерализованных формах меланомы нарастание последнего показателя отмечено в ткани, но не в крови, достигая $24,0 \pm 9,9$ и $30,9 \pm 10,9$ % соответственно (рис.).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета в ткани опухоли и в крови при различной толщине меланомы кожи по Бреслоу

Критерий Бреслоу	Образцы тканей	Показатели, %					
		CD3+	CD3+CD4+	CD3+CD8+	CD16/56+	CD19+	T-regs
T1	Опухоль	$91,9 \pm 1,7^*, **$	$47,2 \pm 8,5$	$38,0 \pm 7,0^*$	$2,0 \pm 0,6^*, **$	$1,6 \pm 0,3^*, **$	$9,8 \pm 3,3^{**}$
	Кровь	$70,9 \pm 2,8$	$43,6 \pm 3,3$	$24,1 \pm 3,6$	$14,9 \pm 2,6$	$13,9 \pm 1,8$	$6,4 \pm 0,8$
T2	Опухоль	$94,7 \pm 2,8^*, **$	$54,4 \pm 3,9^*, **$	$35,3 \pm 5,8^*$	$1,2 \pm 0,3^*, **$	$1,6 \pm 1,0^*$	$14,0 \pm 3,3^*$
	Кровь	$62,0 \pm 4,6$	$35,8 \pm 3,2$	$21,9 \pm 1,8$	$19,1 \pm 2,7$	$17,8 \pm 5,3$	$7,1 \pm 0,4$
T3	Опухоль	$88,7 \pm 2,8^*$	$50,6 \pm 5,7^{**}$	$35,1 \pm 2,6^*$	$8,8 \pm 2,2^*$	$3,4 \pm 0,9^*$	$15,9 \pm 3,0^*$
	Кровь	$68,7 \pm 6,6$	$48,78 \pm 5,0$	$24,9 \pm 2,2$	$15,5 \pm 1,2$	$9,7 \pm 1,6$	$7,0 \pm 0,4$
T4	Опухоль	$82,5 \pm 5,5^*$	$32,2 \pm 3,9^*$	$45,6 \pm 5,2^*$	$6,4 \pm 1,4^*$	$4,7 \pm 1,6^*$	$17,5 \pm 2,0^*$
	Кровь	$69,5 \pm 3,5$	$44,6 \pm 2,5$	$22,1 \pm 2,1$	$14,9 \pm 1,4$	$10,2 \pm 0,9$	$9,5 \pm 2,7$

Примечание: * – статистически достоверные отличия от показателей крови; ** – статистически достоверные отличия от показателей ткани опухоли с толщиной T4 ($p < 0,05$) (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона – Манна – Уитни).

Рис. Уровни Tregs в крови и ткани меланомы в зависимости от распространенности процесса (% от CD3+CD4+ клеток)

В ткани перитуморальной зоны наблюдается частичное сходство с тканью опухоли (снижение уровня CD3+ и возрастание уровня CD16/56+ при увеличении толщины меланомы) и частичное – с кровью (отсутствие нарастания уровня T-regs и снижения уровня CD3+CD4+ при увеличении толщины опухоли). Следует отметить, что уровни T-regs в ткани перитуморальной зоны не отличаются от показателей опухолевой ткани при критерии Бреслоу T1–T3, а при T4 являются статистически достоверными различиями между образцами ($10,5 \pm 2,6$ и $17,5 \pm 2,0$ % соответственно, $p < 0,05$).

Сравнительная характеристика уровней цитокинов в ткани опухоли и перитуморальной зоны представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей тканевых уровней цитокинов в опухоли и в перитуморальной зоне (ПЗ) при различной толщине меланомы кожи по Бреслоу

Критерий Бреслоу	Образцы тканей	Удельное содержание цитокинов (пг/мл/г белка)								
		TNF- α	IL-6	IL-8	IL-1 β	IL-10	IFN- γ	IFN- α	IL1-RA	IL-2
T1	Опухоль	10,5 $\pm$ 2,8* **●	2,3 $\pm$ 0,9 **●	41,4 $\pm$ 18,4	61,0 $\pm$ 26,2	6,3 $\pm$ 2,0	12,2 $\pm$ 2,8	0,8 $\pm$ 0,2	4882,3 $\pm$ 977,6 **●	3,7 $\pm$ 1,4
	ПЗ	3,3 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 0,2●	15,9 $\pm$ 9,9	23,1 $\pm$ 12,0	3,1 $\pm$ 0,8	9,7 $\pm$ 2,4	0,6 $\pm$ 0,2	4269,7 $\pm$ 1021,7●	2,3 $\pm$ 0,6●
T2	Опухоль	6,5 $\pm$ 2,7	2,8 $\pm$ 1,1 **●	41,0 $\pm$ 15,9*	28,1 $\pm$ 12,3	3,8 $\pm$ 0,9	10,4 $\pm$ 3,1	0,8 $\pm$ 0,2	3594,4 $\pm$ 1151,7	3,8 $\pm$ 1,0
	ПЗ	3,9 $\pm$ 1,6	2,0 $\pm$ 1,2	7,3 $\pm$ 2,9	17,6 $\pm$ 12,2	2,8 $\pm$ 1,1	10,7 $\pm$ 4,2	0,8 $\pm$ 0,4	2654,9 $\pm$ 791,4	2,2 $\pm$ 0,9
T3	Опухоль	3,5 $\pm$ 0,9	17,3 $\pm$ 5,4*	69,3 $\pm$ 18,9	53,9 $\pm$ 18,1	5,1 $\pm$ 1,3*	7,4 $\pm$ 2,0	0,6 $\pm$ 0,2	2159,6 $\pm$ 410,6	2,1 $\pm$ 0,6*
	ПЗ	2,1 $\pm$ 0,3	4,6 $\pm$ 1,6	32,9 $\pm$ 15,3	27,3 $\pm$ 19,7	2,2 $\pm$ 0,7	5,1 $\pm$ 1,1	0,4 $\pm$ 0,1	2011,9 $\pm$ 480,5	1,0 $\pm$ 0,2
T4	Опухоль	3,3 $\pm$ 0,5	17,8 $\pm$ 4,5*	73,8 $\pm$ 23,7*	46,1 $\pm$ 8,1	3,9 $\pm$ 0,9	12,3 $\pm$ 5,8	0,7 $\pm$ 0,1	2425,5 $\pm$ 364,3	1,7 $\pm$ 0,3
	ПЗ	3,2 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 4,0	24,3 $\pm$ 6,4	40,7 $\pm$ 15,0	2,9 $\pm$ 0,5	8,3 $\pm$ 1,4	0,6 $\pm$ 0,09	3156,6 $\pm$ 543,5	1,8 $\pm$ 0,4

Примечание: * – статистически достоверные отличия показателей опухоли от перитуморальной зоны; ** – статистически достоверные отличия от T4; ● – статистически достоверные отличия от T3 ($p < 0,05$) (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона – Манна – Уитни).

Выявлены различия между содержанием ряда цитокинов в ткани опухоли и перитуморальной области. Так, при толщине меланомы T1 отмечены статистически достоверно более высокие уровни TNF- α в опухолевой ткани, а по мере нарастания критерия Бреслоу эти различия утрачиваются. При меланоме T2 обнаружено более высокое содержание IL-8 по сравнению с перитуморальной зоной. При меланоме T3 найден более высокий уровень IL-6, IL-10 и IL-2 по сравнению с образцом перитуморальной зоны. При меланоме T4 в опухолевой ткани обнаружены более высокие, чем в ткани перитуморальной зоны, уровни IL-6 и IL-8. Тканевое содержание IL-1 β в опухолях T1–T3 было выше, чем в прилежащей немалигнизированной ткани (хотя эти различия и не были статистически значимыми вследствие высокой вариабельности результатов), и сравнивалось при меланоме с толщиной T4.

Как видно из таблицы 2, отмечен ряд различий содержания цитокинов в опухолях и перитуморальных зонах в зависимости от толщины меланомы по Бреслоу. Так, в опухолях T3 и T4 содержится статистически достоверно больше IL-6, чем в опухолях T1 и T2. Кроме того, в опухолях T1 обнаружены более высокие количества TNF- α и рецепторного антагониста IL-1, чем в опухолях T3 и T4. Описанные различия частично распространяются и на перитуморальную зону, хотя в данном случае они статистически достоверны только для T3. Отмечено более низкое содержание IL-2 в перитуморальной зоне T3 по сравнению с T1. При толщине меланомы T3 и T4 в перитуморальной зоне тканевые уровни IL-1 β и IL-8 были выше, чем при T2, однако индивидуальная вариабельность показателей позволила выявить статистическую достоверность различий только для IL-8.

Таким образом, в опухолевой ткани меланомы кожи при различном критерии Бреслоу присутствуют Т-лимфоциты обеих основных субпопуляций (CD3+CD4+ и CD3+CD8+), потенциально обладающие способностью к распознаванию антигенов и цитоток-

сичностью; однако, несмотря на возрастание уровня CD3+CD8+ клеток в опухолевой ткани, оно не реализуется в виде противоопухолевого действия. По всей вероятности, препятствием для него является нарастающий уровень Т-regs клеток в ткани меланомы. Мы предполагаем избирательность миграции Т-regs в опухолевую ткань вследствие взаимодействия их мембранных рецепторов с хемокинами, в нашем исследовании представленных IL-8, что согласуется с литературными данными на примере рака яичника [11] и желудка [15]. Неожданной находкой явился низкий уровень NK-клеток в ткани меланомы с меньшей толщиной и повышением при ее увеличении. Однако с учетом значительного уровня в опухоли Т-regs и данных литературы об их ингибирующем действии в отношении естественных киллеров [6] присутствие их в опухоли в большом количестве препятствует проявлению цитолитической активности NK. Возрастающий при увеличении толщины меланомы уровень IL-6, а также IL-10, наряду со снижением содержания TNF- α , способствуют усилению проонкогенного и ангиогенного потенциала опухолевой ткани и отчасти перитуморальной области [1].

Заключение. В ходе проведенного исследования установлены особенности иммунологического микроокружения меланомы кожи и показаны различия между характеристиками локального иммунитета в опухолях различной толщины по критерию Бреслоу. По мере увеличения толщины опухоли в ее ткани снижается уровень CD3+CD4+ лимфоцитов и нарастает содержание Т-regs и NK-клеток, а также происходит снижение тканевых уровней IL-1RA и TNF- α при нарастании содержания ряда интерлейкинов (IL-6, IL-8, отчасти IL-10); некоторые из этих изменений затрагивают и перитуморальную ткань. По-видимому, такие характеристики локального иммунитета обуславливают подавление возможности развития полноценного иммунного ответа на меланому, особенно при критерии Бреслоу T3–T4.

Литература

1. Бережная, Н. М. Иммунология злокачественного роста / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. – Киев : Наукова думка, 2005. – С. 652–688.
2. Данилова, А. Б. Прогностическое значение изменения экспрессии опухолеассоциированных антигенов и продукции иммуносупрессирующих факторов опухолевыми клетками в процессе культивирования и создания противоопухолевых вакцин / А. Б. Данило-

- ва, А. О. Данилов, И. А. Балдуева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 3 (Прил.). – С. 1160–1161.
3. Златник, Е. Ю. Факторы локального клеточного иммунитета при меланоме кожи / Е. Ю. Златник, А. В. Бахтин, С. С. Кочуев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 88.
4. Кадагидзе, З. Г. Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа / З. Г. Кадагидзе,

- А. И. Чертова, Т. Н. Заботина [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2015. – Т. 35, № 2. – С. 64–67.
5. Кит, О. И. Местный клеточный иммунитет при аденокарциноме и полипах толстой кишки / О. И. Кит, А. В. Шапошников, Е. Ю. Златник [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 4. – С. 11–16.
6. Селькова, М. С. Особенности содержания Т-регуляторных лимфоцитов и NK-клеток у пациентов с хроническим гепатитом С / М. С. Селькова, А. В. Селютин, С. А. Сельков // Инфекции и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 4. – С. 715–722.
7. Adams, S. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199 / S. Adams, R. J. Gray, S. Demaria [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32. – P. 2959–2966. doi: 10.1200/JCO.2013.55.0491
8. Azimi, F. Tumor-infiltrating lymphocyte grade is an independent predictor of sentinel lymph node status and survival in patients with cutaneous melanoma / F. Azimi, R. A. Scolyer, P. Rumcheva [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 2678–2683. doi: 10.1200/JCO.2011.37.8539
9. Burton, A. L. Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in melanoma / A. L. Burton, B. A. Roach, M. P. Mays [et al.] // Am. Surg. – 2011. – Vol. 77. – P. 188–192.
10. Chang, C. H. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression / C. H. Chang, J. Qiu, D. O'Sullivan [et al.] // Cell. – 2015. – Vol. 162. – P. 1229–1241. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.016
11. Curiel, T. J. Specific recruitment of regulatory T-cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival / T. J. Curiel, G. Coukos, L. Zou [et al.] // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10. – P. 942–949. doi: 10.1038/nm1093
12. Fazekas, St. Flow cytometric detection of human regulatory T-cells / St. Fazekas, B. Groth, E. Zhu [et al.] // Methods Mol. Biol. – 2011. – Vol. 707. – P. 263–279. doi: 10.1007/978-1-61737-979-6_17
13. Gast, A. Somatic alterations in the melanoma genome: a high-resolution array-based comparative genomic hybridization study / A. Gast, D. Scherer, B. Chen [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. – 2010. – Vol. 49. – № 8. – P. 733–745. doi: 10.1002/gcc.20785
14. Lee, N. Tumour-infiltrating lymphocytes in melanoma prognosis and cancer immunotherapy / N. Lee, L. R. Zakka, M. C. Mihm [et al.] // Pathology. – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 177–187. doi: 10.1016/j.pathol.2015.12.006
15. Mizukami, Y. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to accumulation of FoxP3+ regulatory T-cells in gastric cancer // Y. Mizukami, K. Kono, Y. Kawaguchi [et al.] // Int. J. Cancer. – 2008. – Vol. 122. – P. 2286–2293. doi: 10.1002/ijc.23392
16. Oble, D. A. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma / D. A. Oble, R. Loewe, P. Yu [et al.] // Cancer Immunity. – 2009. – Vol. 9. – P. 3.
17. Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy / D. M. Pardoll // Nat. Rev. Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 252–264. doi: 10.1038/nrc3239
18. Uzdensky, A. Expression of proteins involved in epigenetic regulation in human cutaneous melanoma and peritumoral skin / A. Uzdensky, S. Demyanenko, M. Bibov [et al.] // Tumor Biology, Springer. – 2014. – Vol. 35. – P. 8225–8233. doi: 10.1007/s13277-014-2098-3
- References**
1. Berezhnaya N. M., Chekhun V. F. Immunologiya zlokachestvennogo rosta. Kiev: «Naukova dumka»; 2005.
2. Danilova A. B., Danilov A. O., Baldueva I. A., Nekhaeva T. L., Novik A. V., Komarov Yu. I. *Voprosy onkologii. – Problems in oncology.* 2013;59(3):1160–1161.
3. Zlatnik E. Yu., Bakhtin A. V., Kochuev S. S., Novikova I. A., Selyutina O. N., Nepomnyashchaya E. M., Przhedetsky Yu. V., Pozdnyakova V. V., Zakharova N. A. *Zlokachestvennye opukholi. – Malignant tumors.* 2015;4(2):265–266.
4. Kadagidze Z. G., Chertkova A. I., Zabolina T. N., Korotkova O. V., Slavina E. G., Borunova A. A. *Zlokachestvennye opukholi. – Malignant tumors.* 2015;35(2):64–67.
5. Kit O. I., Shaposhnikov A. V., Zlatnik E. Yu., Nikipelova E. A., Novikova I. A. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. – Sibirian medical review.* 2012;4:11–16.
6. Selkova M. S., Selyutin A. V., Selkov S. A. *Infektsii i immunitet. – Infections and immunity.* 2012;2(4):715–722.
7. Adams S., Gray R. J., Demaria S., Goldstein L., Perez E. A., Shulman L. N., Martino S., Wang M., Jones V. E., Saphner T. J., Wolff A. C., Wood W. C., Davidson N. E., Sledge G. W., Sparano J. A., Badve S. S. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:2959–2966. doi: 10.1200/JCO.2013.55.0491
8. Azimi F., Scolyer R. A., Rumcheva P., Moncrieff M., Murali R., McCarthy S. W., Saw R. P., Thompson J. F. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:2678–2683. doi: 10.1200/JCO.2011.37.8539
9. Burton A. L., Roach B. A., Mays M. P., Chen A. F., Ginter B. A., Vierling A. M., Scoggins C. R., Martin R. C., Stromberg A. J., Hagendoorn L., McMaster K. M. *Am. Surg.* 2011;77:188–192.
10. Chang C. H., Qiu J., O'Sullivan D., Michael D. Buck, Noguchi T., Jonathan D. Curtis, Chen Q., Gindin M., Matthew M. Gubin, Gerritje J. W. van der Windt, Tonc E., Robert D. Schreiber, Edward J. Pearce, Erika L. Pearce. *Cell.* 2015;162:1229–1241. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.016
11. Curiel T. J., Coukos G., Zou L., Alvarez X., Cheng P., Mottram P., Evdemon-Hogan M., Conejo-Garcia J. R., Zhang L., Burow M., Zhu Y., Wei S., Kryczek I., Daniel B., Gordon A., Myers L., Lackner A., Disis M. L., Knutson K. L., Chen L., Zou W. *Nat. Med.* 2004;10: 942–949. doi: 10.1038/nm1093
12. Fazekas St., Groth B., Zhu E., Asad S., Lee L. *Methods Mol. Biol.* 2011;707:263–279. doi: 10.1007/978-1-61737-979-6_17
13. Gast A., Scherer D., Chen B., Bloethner S., Melchert S., Sucker A., Hemminki K., Schadendorf D., Kumar R. *Genes Chromosomes Cancer.* 2010;49(8):733–745. doi: 10.1002/gcc.20785
14. Lee N., Labib R. Zakka, Martin C. Mihm, Schatton T. *Pathology.* 2016;48(2):177–187. doi: 10.1016/j.pathol.2015.12.006
15. Mizukami Y., Kono K., Kawaguchi Y., Akaike H., Kamimura K., Sugai H., Fujii H. *Int. J. Cancer.* 2008;122:2286–2293. doi: 10.1002/ijc.23392
16. Oble D. A., Loewe R., Yu P., Martin C. M. Jr. *Cancer Immunity.* 2009;9:3.
17. Pardoll D. M. *Nat. Rev. Cancer.* 2012;12:252–264. doi: 10.1038/nrc3239
18. Uzdensky A., Demyanenko S., Bibov M., Sharifulina S., Kit O., Przhedetski Y., Pozdnyakova V. *Tumour Biol.* 2014;35(8):8225–8233. doi: 10.1007/s13277-014-2098-3

Сведения об авторах:

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей; тел.: 89612726968; e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Пржедецкий Юрий Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением опухолей кожи, мягких тканей и молочной железы; тел.: 89613014100; e-mail: yurypr@gmail.com

Кочув Сергей Сергеевич, аспирант; тел.: 89064279957; e-mail: kochuev7@gmail.com

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей; тел.: 89612726968; e-mail: rnioi@mail.ru

Непомнящая Евгения Марковна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник; тел.: 89612726968; e-mail: rnioi@mail.ru

Закора Галина Ивановна, научный сотрудник; тел.: 89612726968; e-mail: rnioi@mail.ru

Бондаренко Елена Сергеевна, научный сотрудник; тел.: 89612726968; e-mail: rnioi@mail.ru

Позднякова Виктория Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, отделение опухолей кожи, мягких тканей и молочной железы; тел.: 89034046277; e-mail: vvpdoc@gmail.com