



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.3.001>



Шиман О.В.¹, Алексинский В.С.²✉, Басинский В.А.¹, Ляликов С.А.¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Специальная клиника Нойкирхен, Нойкирхен-байм-Хайлиген-Блут, Германия

Иммуногистохимическая оценка местного иммунитета в плоскоклеточном раке шейки матки разной степени дифференцировки

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: планирование, разработка методологии, обоснование концепции и дизайна исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач), анализ и обобщение данных литературы, набор и статистическая обработка материала, проведение иммуногистохимических и гистологических исследований, обработка полученного материала, обобщение и интерпретация результатов исследования, формулировка выводов, написание и редактирование текста статьи – Шиман О.В.; планирование, разработка методологии, обоснование концепции и дизайна исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач), анализ и обобщение данных литературы, обработка материала, полученного от иммуногистохимических и гистологических исследований, статистический анализ, обобщение и интерпретация результатов исследования, формулировка выводов, написание и редактирование текста статьи – Алексинский В.С.; планирование, разработка методологии, обоснование концепции и дизайна исследования (формулирование идеи, исследовательских целей и задач), интерпретация результатов исследования, формулировка выводов, редактирование текста статьи – Басинский В.А., Ляликов С.А.

Подана: 04.05.2023

Принята: 05.06.2023

Контакты: glebik8888854@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить прогностическую и патогенетическую значимость факторов местного иммунитета в плоскоклеточном раке шейки матки (РШМ) разной степени дифференцировки на ранних его стадиях (pT1 и pT2).

Материалы и методы. Проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование архивных парафиновых блоков резецированного инвазивного плоскоклеточного РШМ на стадиях pT1 и pT2. Использовались моноклональные антитела к CD1a, CD4, CD8, CD19, CD45RO, CD3, IL-10 и TGF- β .

Результаты. Высокодифференцированный РШМ ранних стадий (pT1–pT2) демонстрировал в течение первого года после оперативного лечения повышенный метастатический потенциал и при этом был существенно меньше инфильтрирован Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами и В-клетками, что, вероятно, обусловлено повышенной экспрессией TGF- β , подавляющего пролиферацию активированных Т-хелперов. Возможные позитивные иммунологические эффекты выраженной инфильтрации иммунными клетками низкодифференцированного РШМ могут нивелироваться повышением экспрессии IL-10, что приводит к нарушению иммунологического контроля.

Заключение. При оценке рака шейки матки важно учитывать не только свойства самой опухоли, но и ее микроокружение, состояние локального иммунитета и особенности стромальной реакции. Полученные результаты показывают, что механизмы нарушения иммунного надзора при раке шейки матки различной степени дифференцировки требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: карцинома, цервикс, грейд, прогноз, иммунитет, иммуногистохимия, CD1a, CD4, CD8, CD19, CD45RO, CD3, IL-10, TGF- β

Shiman O.¹, Aliksinski V.² ✉, Basinsky V.¹, Lialikov S.¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Special Clinic Neukirchen GmbH & Co. KG, Neukirchen beim Heiligen Blut, Germany

Immunohistochemical Evaluation of Local Immunity in Cervical Squamous Cell Carcinoma of Different Tumor Grade

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: planning, development of methodology, substantiation of the concept and design of the study (formulation of the idea, research goals and objectives), analysis and generalization of literature data, collection and statistical processing of material, immunohistochemical and histological studies, processing of the obtained material, generalization and interpretation of the results of the study, formulation of conclusions, writing and editing the text of the article – Shiman O.; planning, development of methodology, substantiation of the concept and design of the study (formulation of ideas, research goals and objectives), analysis and generalization of literature data, processing of material obtained from immunohistochemical and histological studies, statistical analysis, generalization and interpretation of study results, formulation of conclusions, writing and editing the text of the article – Aliksinski V.; planning, development of methodology, substantiation of the concept and design of the study (formulation of ideas, research goals and objectives), interpretation of the results of the study, formulation of conclusions, editing the text of the article – Basinsky V., Lialikov S.

Submitted: 04.05.2023

Accepted: 05.06.2023

Contacts: glebik888854@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the prognostic and pathogenetic significance of local immunity factors in cervical squamous cell carcinoma of different tumor grade at its early stages (pT1 and pT2).

Materials and methods. Morphological and immunohistochemical study of archival paraffin blocks of resected invasive cervical squamous cell carcinoma at stages pT1 and pT2 was carried out. Monoclonal antibodies against CD1a, CD4, CD8, CD19, CD45RO, CD3, IL-10 and TGF- β were used.

Results. Well-differentiated early-stage cervical carcinomas (pT1–pT2) showed an increased metastatic potential during the first year after surgical treatment and were significantly less infiltrated by T-helpers, cytotoxic T-lymphocytes and B-cells, which is probably due to increased expression TGF- β , which suppresses the proliferation of activated T-helpers. Possible positive immunological effects of pronounced infiltration of low-grade cervical carcinomas by immune cells can be neutralized by an increase of the IL-10 expression, which leads to disruption of immunological response.

Conclusion. By analysis of cervical cancer, it is important to take into account not only the properties of the tumor itself, but also its microenvironment, the state of local immunity, and the characteristics of the stromal reaction. The results obtained show that the study of the mechanisms of impaired immune surveillance in cervical carcinomas of different tumor grade requires further study.

Keywords: carcinoma, cervix, grade, prognosis, immunity, immunohistochemistry, CD1a, CD4, CD8, CD19, CD45RO, CD3, IL-10, TGF- β



■ ВВЕДЕНИЕ

Различия в морфологии злокачественных опухолей одного и того же гистогенеза были замечены очень давно. Уже в XIX в. немецкий патологоанатом Давид Пауль фон Ганземан ввел понятие анаплазии опухолевых клеток [1, 2], которое по своей сути обозначает переход их в менее дифференцированное состояние. Оценка анаплазии рака на самых разных уровнях его организации (гистологической, клеточной, ультраструктурной, генетической, биохимической, функциональной и проч.) казалась перспективной с точки зрения суждения об уровне агрессивности опухоли и привела к тому, что рак стали классифицировать по степени его дифференцировки (или так называемый грейдинг – grading). Эта классификация основывается на оценке клеточно-тканевой морфологии в обычных гематоксилин-эозиновых срезах и не требует дополнительных затрат – решающим фактором является уровень квалификации врача-патологоанатома, исследующего микропрепараты рака. В практической деятельности патоморфологических лабораторий снижение степени дифференцировки (и, соответственно, нарастание анаплазии) рака традиционно ассоциируется с ухудшением прогноза заболевания.

Однако для плоскоклеточного рака шейки матки (РШМ) в классификации ВОЗ отсутствуют рекомендации по единой системе грейдинга. Указывается лишь, что в зависимости от степени ороговения (без учета ядерной морфологии) плоскоклеточный РШМ делится на хорошо, умеренно дифференцированные и низкодифференцированные опухоли (так называемый конвенциональный грейдинг), при этом ороговевающие карциномы (G1 или G2) не обязательно имеют лучший прогноз. Да и в целом данные о прогностической значимости степени дифференцировки РШМ весьма противоречивы [3].

В последних редакциях европейских руководств по диагностике, терапии и последующему наблюдению пациенток с раком шейки матки также подчеркивается, что грейдинг не является релевантным для стадирования (или стейджинга) при данной патологии, хотя и должен оставаться неотъемлемой частью документирования результатов гистологического исследования опухоли [4].

Аналогичным образом рассматривается степень дифференцировки (или грейд – grade) РШМ и в рамках клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», принятого в Республике Беларусь постановлением Министерства здравоохранения от 6 июля 2018 г. № 60 и до сих сохраняющего свою силу: данный морфологический параметр среди прогностических факторов РШМ отсутствует [5].

Тем не менее, степень дифференцировки цервикальной плоскоклеточной карциномы должна обязательно учитываться при принятии терапевтического решения [4, 5], что лишний раз подчеркивает необходимость дальнейшего изучения патогенетических основ потери плоскоклеточным РШМ дифференцировки и ее возможного влияния на прогноз опухоли. С точки зрения общеизвестных основ канцерогенеза и опухолевой прогрессии более анапластичные, насыщенные митозами и обедненные факторами клеточной адгезии опухоли должны демонстрировать более короткие сроки роста и метастазирования и, соответственно, худший прогноз. Однако в системах *in vivo* важно учитывать не только свойства самой опухоли, но и ее микроокружение, состояние локального иммунитета и особенности стромальной реакции. Изучение этих факторов при РШМ различного грейда представляет большой интерес.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить прогностическую и патогенетическую значимость факторов местного иммунитета в плоскоклеточном раке шейки матки разной степени дифференцировки на ранних его стадиях (pT1 и pT2).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили архивные парафиновые блоки резецированного в Гродненской университетской клинике в 2006–2014 гг. инвазивного плоскоклеточного РШМ на стадиях pT1 и pT2, полученные от 76 пациенток в возрасте от 22 до 64 лет ($M=46,7\pm9,1$ года). Использовались данные гродненского канцер-регистра, журналы регистрации биопсийного и операционного материала Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро.

Из парафиновых блоков РШМ изготавливались гистологические срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике. Срезы были конвертированы в виртуальные препараты на гистологическом сканере Pannoramic MIDI (3DHitech). На их основе выбирались репрезентативные споты микроматриц (по 3 спота диаметром 1,5 мм из каждого блока). Гистологические матрицы были изготовлены при помощи автоматической системы TMA Grand Master (Sysmex).

При оценке гистологических микропрепаратов была выполнена реклассификация опухолей по степени дифференцировки (grade) в соответствии с новейшими требованиями [7].

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнено с использованием моноклональных мышиных антител к CD1a, CD4, CD8, CD19, CD45RO и кроличьих антител к CD3, IL-10, TGF- β согласно процедуре 3 в 1: депарафинизация, гидратация и открытие антигенных детерминант путем вываривания в буфере Tris/EDTA, pH 9 (EnVision FLEX Target Retrieval Solution, High pH), в аппарате PTLink в течение 20 минут при температуре 97 °C. Далее препараты были охлаждены в промывочном буфере (буфер TBS с Tween 20). ИГХ-реакции выполнены на аппарате Autostainer Link 48 с использованием системы визуализации EnVision FLEX+, Mouse, High pH (Link) (DakoCytomation, nr kat. K8002). На первом этапе реактивом EnVision FLEX Peroxidase Blocking Reagent 5 минут при комнатной температуре блокировалась эндогенная пероксидаза. Затем препараты были промыты в Wash Buffer и инкубированы с первичным антителом на протяжении 20 минут при комнатной температуре. С целью удаления излишка антител кусочки снова промывались в Wash Buffer, а затем были нанесены вторичные антитела, соединенные с пероксидазой EnVision FLEX/HRP, на 20 минут при комнатной температуре. Препараты были повторно промыты в Wash Buffer, а затем двукратно был добавлен субстрат для пероксидазы 3,3-диаминобензидин тетрагидрохлорид (EnVision FLEX Working Solution mix) и инкубирован дважды по 5 минут при комнатной температуре. Остатки реактива удалены посредством двукратного промывания в Wash Buffer. Следующим этапом процедуры было контрастирующее окрашивание гематоксилином (EnVision FLEX Hematoxylin) на протяжении 7 минут при комнатной температуре. После промывания препаратов в дистиллированной воде и в Wash Buffer срезы подвергались процедуре обезвоживания в спиртах возрастающей крепости (70%, 96%, 99,8%) и далее в ксилоле (экспозиция с каждым реагентом по 5 минут при комнатной температуре). Препараты были смонтированы синтетической смолой SUB-X Mounting Medium посредством аппарата

Coverslipper. Проводились положительные и отрицательные контрольные реакции. Готовые ИГХ-срезы также были оцифрованы на гистологическом сканере Pannoramic MIDI (3DHitech).

Для количественной оценки результатов ИГХ-реакции микропрепараты были сфотографированы при помощи микроскопа Axiostar и цифровой камеры Canon (объектив $\times 40$, разрешение 1600×1200 пикселей).

Оцифрованные иммуногистохимические срезы импортировались в среду компьютерной программы Aperio Image Scope для оценки показателя «позитивность» (применялся стандартный алгоритм подсчета позитивных пикселей Positive Pixel Count v9) в максимально возможном количестве полей зрения. Оценка позитивности ИГХ-маркеров проводилась как для всей опухолевой ткани, так и отдельно в паренхиме и строме опухоли (для лучшего распознавания показателей к названию ИГХ-маркера добавлялись соответствующие буквенные индексы: «pos», «pos par» и «pos str»). На основании показателей позитивности в строме и паренхиме для каждого маркера рассчитывалось паренхиматозно-стромальное соотношение (обозначалось индексом «par/str»).

Для всех ИГХ-маркеров была произведена полуколичественная оценка интенсивности окрашивания по шкале от 0 до 3 и группировка случаев по паттерну экспрессии маркеров (ядерный, цитоплазматический и смешанный).

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 12 и SPSS 26. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Median (Q1; Q3)) с указанием минимального и максимального значений признака (Min; Max). Разница между двумя группами оценена с помощью U-теста Манна – Уитни, между тремя и более группами – с помощью непараметрического однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с апостериорным z-тестом Данна. Совместная изменчивость количественных переменных оценивалась в виде коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Анализ различий по категориальным переменным выполнен с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера при минимальной ожидаемой частоте менее 10. Для построения предиктивных математических моделей использовался дискриминантный анализ. За пороговый уровень показателя статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Степень дифференцировки РШМ статистически значимо положительно коррелировала с показателями экспрессии ИГХ-маркеров CD45, CD8, CD4, CD19 и их паренхиматозно-стромальными соотношениями ($p < 0,05$), но не была статистически значимо или на уровне тенденции связана с позитивностью CD1a и CD3 ($p > 0,1$). В свою очередь, паренхиматозная экспрессия интерлейкина 10 (IL-10) имела тенденцию ($p < 0,1$) к повышению, а паренхиматозно-стромальное соотношение экспрессии трансформирующего фактора роста β – к снижению по мере потери раком шейки матки клеточной дифференцировки (табл. 1).

При сравнении уровней экспрессии исследуемых ИГХ-маркеров в РШМ различной степени дифференцировки установлено, что позитивность общего лейкоцитарного антигена CD45, общая и паренхиматозная позитивность трансмембранного гликопротеина CD8, а также паренхиматозная экспрессия В-лимфоцитарного антигена

Таблица 1

Характер корреляционных связей (тест ранговой корреляции Спирмена) между показателями экспрессии ИГХ-маркеров местного иммунитета и степенью дифференцировки РШМ (grade)
Table 1

Correlation between the indices of the expression of local immunity IHC-markers and tumor grade of cervical cancer (Spearman's rank correlation test)

ИГХ-показатель	r_s	p
CD45 pos	0,31	0,006
CD45 pos par	0,27	0,018
CD45 pos str	0,22	0,062*
CD45 par/str	0,23	0,044
CD8 pos	0,32	0,005
CD8 pos par	0,34	0,003
CD8 pos str	0,24	0,039
CD8 pos par/str	0,24	0,034
CD4 pos	0,26	0,03
CD4 pos par	0,26	0,026
CD4 pos str	0,29	0,012
CD4 par/str	0,20	0,077*
CD19 pos	0,26	0,022
CD19 pos par	0,42	<0,001
CD19 par/str	0,33	0,005
TGF- β par/str	-0,21	0,084
IL-10 pos par	0,2	0,088

Примечание: * значение p на уровне статистической тенденции.

CD19 были статистически значимо ниже в группе опухолей grade 1, чем при grade 2 и grade 3, при этом последние две категории грейд по экспрессии данных маркеров не различались (табл. 2). Показатель паренхиматозной экспрессии маркера Т-хелперов CD4 и коэффициент CD19 par/str были статистически значимо ниже при grade 1 по сравнению с grade 3 ($p < 0,05$).

Следует, однако, отметить, что экспрессия маркеров CD1a и CD3 при РШМ различной степени дифференцировки статистически значимо не различалась ($p > 0,1$).

Паренхиматозно-стромальное соотношение экспрессии TGF- β при grade 1 было статистически значимо выше, чем при grade 2; при grade 3 этот коэффициент находился на промежуточном уровне, но ближе к значению, установленному при grade 2.

Как можно видеть, снижение степени дифференцировки РШМ сопровождается весьма значимыми сдвигами местного клеточного иммунитета в зоне локализации рака, особенно в его паренхиме (см. рисунок): происходит не просто повышение плотности лейкоцитарной инфильтрации, но и активное привлечение Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, а также В-клеток в опухолевую паренхиму.

Количественные показатели клеточного состава высокодифференцированного РШМ наиболее выражено отличались по характеру местного иммунного ответа от умеренно дифференцированного и низкодифференцированного рака, причем умеренно дифференцированный и низкодифференцированный РШМ между собой существенно не различались. Можно предполагать, что РШМ grade 1 недостаточно



Таблица 2
Величина (Me (LQ; UQ)) изученных показателей в зависимости от оценки по Grade (тест Kruskal – Wallis)

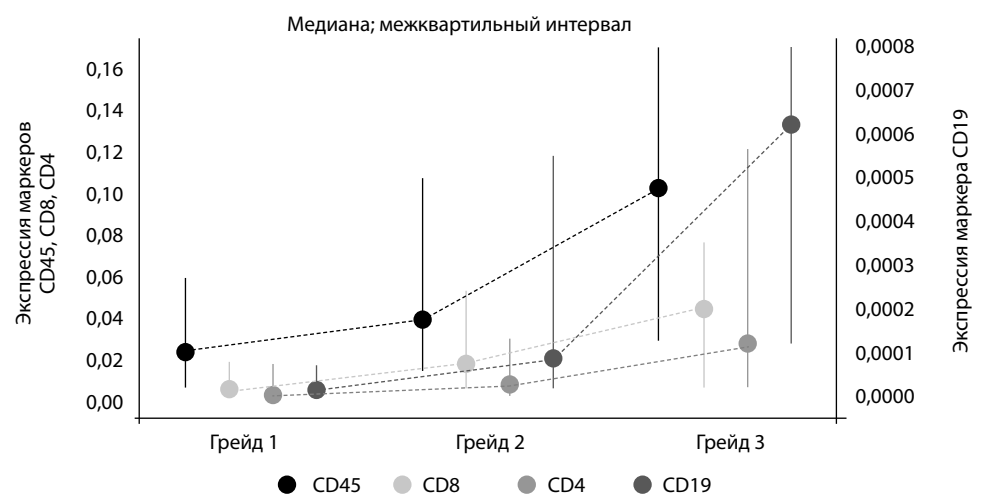
Table 2
The values (Me (LQ; UQ)) of the studied indices depending on the Grade

ИГХ-параметр	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p-value
CD45 pos	0,125 (0,046; 0,182)	0,226 (0,126; 0,381)	0,275 (0,129; 0,431)	0,03 ¹⁻² 0,04 ¹⁻³ 0,086 ²⁻³
CD8 pos	0,0138 (0,0045–0,0332)	0,0312 (0,0189–0,0705)	0,0518 (0,015–0,095)	0,02 ¹⁻² 0,04 ¹⁻³ 0,071 ²⁻³
CD8 pos par	0,004 (0,0009–0,0169)	0,0174 (0,0053–0,0528)	0,0441 (0,0061–0,0748)	0,03 ¹⁻² 0,02 ¹⁻³ 0,062 ²⁻³
CD4 pos par	0,002 (0–0,015)	0,006 (0,002–0,028)	0,025 (0,007–0,099)	0,2 ¹⁻² 0,048 ¹⁻³ 0,7 ²⁻³
CD19 pos par	0,00001 (0–0,00005)	0,00008 (0,00002–0,00048)	0,00062 (0,00014–0,00326)	0,049 ¹⁻² 0,001 ¹⁻³ 0,1 ²⁻³
CD19 pos par/str	0,02298 (0,00441–0,0881)	0,1049 (0,02098–0,22746)	0,44977 (0,08148–27,24088)	0,3 ¹⁻² 0,02 ¹⁻³ 0,2 ²⁻³
TGF-β par/str	4,168 (0,891–4,873)	0,905 (0,385–2,143)	1,615 (0,463–2,086)	0,04 ¹⁻² 0,5 ¹⁻³ 0,064 ²⁻³

хорошо распознается системой иммунного надзора человеческого организма, и поэтому парадоксальным образом хорошая клеточная дифференцировка необязательно является благоприятным прогностическим фактором, несмотря на относительно малую агрессию высокодифференцированных опухолевых клеток. Следует, видимо, учитывать и то, что слабая выраженность перитуморозного воспаления значительно снижает вероятность развития клинических проявлений РШМ и, соответственно, может быть причиной позднего обращения пациенток к врачу, что делает поведение высокодифференцированных плоскоклеточных цервикальных карцином на ранних стадиях более коварным.

При оценке интенсивности экспрессии исследуемых ИГХ-маркеров была найдена тенденция к положительной статистической связи между категорией grade и интенсивностью ИГХ-реакции к IL-10 в РШМ ($r_s=0,210$; $p=0,07$), а интенсивность окрашивания TGF-β в цитоплазме и на мембранах опухолевых клеток была негативно связана с критерием grade ($r_s=-0,268$, $p=0,02$ и $r_s=-0,280$, $p=0,02$ соответственно). В раке категории grade 3 интенсивность окрашивания TGF-β в цитоплазме была оценена как 0 (8,33%) или 1 (91,67%), а на мембранах клеток – как 0 (8,33%), 1 (58,33%) или 2 (33,33%) (табл. 3). В опухолях grade 1 интенсивность цитоплазматического окрашивания TGF-β у 27,78% пациенток была оценена как 2, а мембранного окрашивания клеток у 33,33% – как 3. По этим показателям опухоли категории grade 2 занимали промежуточное положение, но отношение экспрессии TGF-β в их паренхиме и строме было статистически значимо ниже, чем в опухолях grade 1.

Интенсивность ИГХ-окрашивания остальных маркеров не имела статистически значимых различий при раке разной степени дифференцировки ($p>0,1$).



Показатели позитивности маркеров в паренхиме рака шейки матки
The degree of positivity of markers in the parenchyma of cervical cancer

Таким образом, более дифференцированные опухоли были меньше инфильтрированы Т-хелперами, Т-киллерами и В-лимфоцитами, что может быть обусловлено повышенной экспрессией TGF- β , подавляющего пролиферацию активированных Т-хелперов, без «помощи» которых, в свою очередь, не могут пролиферировать Т-киллеры и В-лимфоциты. Разность показателей местного иммунитета в РШМ разной

Таблица 3
Интенсивность окрашивания маркера TGF- β в цитоплазме и на мембранах опухолевых клеток в зависимости от степени дифференцировки (grade) РШМ (Chi-Square=9,55, p=0,008)
Table 3
The intensity of TGF- β marker staining in cytoplasm and on the membranes of tumor cells depending on the tumor grade of the cervical cancer (Chi-Square=9.55, p=0.008)

Группа	TGF- β в цитоплазме				TGF- β на мембранах			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Grade 1	5,56%	66,67%	27,78%	0%	5,56%	27,78%	33,33%	33,33%
Grade 2	4,55%	90,91%	2,27%	2,27%	4,55%	50%	38,64%	6,82%
Grade 3	8,33%	91,67%	0%	0%	8,33%	58,33%	33,33%	0%

Таблица 4
Метастазы в течение 1-го года после операции в зависимости от степени дифференцировки РШМ (Chi-Square=6,24, p=0,04)
Table 4
Metastasis within 1 year after surgery depending on the tumor grade of the cervical cancer (Chi-Square=6.24, p=0.04)

Степень дифференцировки РШМ	Метастазы РШМ в 1-й год после операции	
	Отсутствуют, %	Выявлены, %
grade 1	83,33%	16,67%
grade 2	97,83%	2,17%
grade 3	100,00%	0%

степени дифференцировки и нарушение иммунологического контроля могут быть одной из причин наблюдавшегося нами статистически значимо повышенного метастатического потенциала РШМ с характеристикой grade 1, проявляющегося еще в течение первого года после его удаления (табл. 4). В низкодифференцированных опухолях наблюдается выраженная инфильтрация иммунными клетками, однако повышенный IL-10 подавляет продукцию IL-12, необходимого для образования Т-хелперов 1-го типа, и может смещать баланс Th1/Th2 в сторону хелперов второго типа, бесполезных в развитии противоопухолевого иммунитета.

■ ВЫВОДЫ

1. Высокодифференцированный РШМ ранних стадий (pT1 и pT2) значительно отличается по характеру местного иммунного ответа от умеренно дифференцированных и низкодифференцированных опухолей. Он существенно меньше инфильтрирован Т-хелперами, цитотоксическими Т-лимфоцитами и В-клетками, что может быть обусловлено повышенной экспрессией TGF- β , подавляющего пролиферацию активированных Т-хелперов, присутствие которых необходимо для пролиферации Т-киллеров и В-лимфоцитов.
2. Высокодифференцированный РШМ ранних стадий (pT1–pT2) демонстрировал в течение первого года после оперативного лечения повышенный метастатический потенциал, одной из причин которого может быть нарушение иммунологического контроля.
3. Возможные позитивные иммунологические эффекты более выраженной инфильтрации клетками системы иммунитета низкодифференцированных карцином шейки матки ранних стадий (pT1 и pT2) могут нивелироваться повышением экспрессии противовоспалительного цитокина – интерлейкина 10, который способен смещать Th1/Th2-баланс в сторону бесполезных для развития противоопухолевого иммунитета Т-хелперов второго типа. Для лучшего понимания механизмов такого нарушения иммунного надзора при раке шейки матки требуется дальнейшее изучение их микроокружения, состояния локального иммунитета и особенностей стромальной реакции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hansemann D. Ueber die Anaplasie der Geschwulstzellen und die asymmetrische Mitose. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Medicin.* 1892;129:436–449. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01938307>
2. Hansemann D. Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Medicin.* 1890;119:299–326. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF01882039>
3. Horn L.-C., Mayr D., Brambs C.E. Grading gynäkologischer Tumoren. Aktuelle Aspekte. *Pathologe.* 2016;37(4):337–351. doi: 10.1007/s00292-016-0183-
4. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Available at: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLk_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf
5. *Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy. Postanovlenie № 60 (06.07.2018).* Ministry of Health of the Republic of Belarus. Available at: <https://clk.ru/343LNs>. (in Russian)
6. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(10):1145–1153. doi: 10.1055/a-1545-4279
7. Stoler M., Bergeron C., Colgan T.J. Squamous cell tumours and precursors of the uterine cervix. *WHO classification of tumours of female reproductive Organs.* Lyon: IARC; 2014.