

**РОЛЬ ЛОКАЛИЗАЦИИ CD4-ЛИМФОЦИТОВ В ИММУННОМ МИКРООКРУЖЕНИИ
САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ: ВЛИЯНИЕ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ И
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

Полатова Джамила Шагайратовна - д.м.н., профессор. Заведующая кафедрой онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан.

<https://orcid.org/0000-0001-8128-2553>

Каримова Наргиза Мансуровна - к.м.н. Базовый докторант кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан.

Каххаров Алишер Жамолiddинович - д.м.н., доцент. Профессор кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан.

<https://orcid.org/0009-0003-1304-3261>

Аннотация. В настоящем исследовании изучается значение локализации CD4-лимфоцитов в опухолевом микроокружении сарком мягких тканей и их влияние на эффективность терапии. Анализ показал, что внутриопухолевая (интра-уморальная) инфильтрация этих клеток значительно связана с выраженной морфологической регрессией и высоким уровнем лечебного патоморфоза, что свидетельствует о важной роли иммунных механизмов в формировании противоопухолевого ответа. Локализация CD4+ Т-лимфоцитов внутри опухоли усиливает иммунную реакцию, стимулирует цитотоксические клетки и способствует снижению опухолевого объема, что подтверждает теоретическую концепцию укрепления локальной иммунной активации для повышения эффективности лечения. В то же время, влияние локализации CD4 лимфоцитов на краткосрочные клинические показатели ответов на терапию (полный, частичный, стабилизация, прогрессия) оказалось статистически недостоверным, что указывает на необходимость дальнейших исследований для более глубокого понимания механизмов взаимодействия иммунных клеток и терапевтического эффекта. Полученные данные подчеркивают перспективность использования локализации CD4-лимфоцитов в качестве прогностического маркера для оценки морфологического и долгосрочного ответа, а также для разработки новых методов оптимизации иммунотерапии сарком мягких тканей.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, микроокружение опухоли, химиотерапия, лучевая терапия

Abstract. This study examines the significance of CD4 lymphocyte localization in the tumor microenvironment of soft tissue sarcomas and their impact on the efficacy of therapy. The analysis showed that intratumoral (intra-umoral) infiltration of these cells is significantly associated with pronounced morphological regression and a high level of therapeutic pathomorphosis, indicating the important role of immune mechanisms in the formation of an antitumor response. Localization of CD4+ T lymphocytes inside the tumor enhances the immune response, stimulates cytotoxic cells and helps to reduce tumor volume, which confirms the theoretical concept of strengthening local immune activation to improve treatment efficacy. At the same time, the effect of CD4 lymphocyte localization on short-term clinical indicators of

responses to therapy (complete, partial, stabilization, progression) was statistically insignificant, which indicates the need for further research for a deeper understanding of the mechanisms of interaction between immune cells and the therapeutic effect. The data obtained emphasize the prospects of using CD4 lymphocyte localization as a prognostic marker for assessing the morphological and long-term response, as well as for the development of new methods for optimizing immunotherapy for soft tissue sarcomas.

Keywords: soft tissue sarcoma, tumor microenvironment, chemotherapy, radiation therapy

Annotatsiya. Ushbu tadqiqot yumshoq to'qimalar sarkomalarining o'sma mikro muhitida CD4 limfotsitlari lokalizatsiyasining ahamiyatini va ularning terapiya samaradorligiga ta'sirini o'rganadi. Tahlil shuni ko'rsatdiki, bu hujayralarning intratumoral (intra-umoral) infiltratsiyasi sezilarli darajada aniq morfologik regressiya va terapevtik patomorfozning yuqori darajasi bilan bog'liq bo'lib, bu o'smaga qarshi javobni shakllantirishda immunitet mexanizmlarining muhim rolini ko'rsatadi. CD4+ T limfotsitlarining o'simta ichidagi lokalizatsiyasi immunitet reaksiyasini kuchaytiradi, sitotoksik hujayralarni rag'batlantiradi va o'simta hajmini kamaytirishga yordam beradi, bu esa davolash samaradorligini oshirish uchun mahalliy immunitetni faollashtirishni kuchaytirishning nazariy kontseptsiyasini tasdiqlaydi. Shu bilan birga, CD4 limfotsitlari lokalizatsiyasining terapiyaga javoblarning qisqa muddatli klinik ko'rsatkichlariga ta'siri (to'liq, qisman, barqarorlashuv, progressivlik) statistik jihatdan ahamiyatsiz edi, bu immunitet hujayralari va terapevtik ta'sir o'rtasidagi o'zaro ta'sir mexanizmlarini chuqurroq tushunish uchun keyingi tadqiqotlar zarurligini ko'rsatadi. Olingan ma'lumotlar CD4 limfotsitlarining lokalizatsiyasini morfologik va uzoq muddatli javobni baholash, shuningdek yumshoq to'qimalar sarkomasi uchun immunoterapiyani optimallashtirishning yangi usullarini ishlab chiqish uchun prognostik marker sifatida qo'llash istiqbollarini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: yumshoq to'qimalar sarkomasi, o'sma mikromuhiti, kimyoterapiya, nur terapiyasi

Введение

Стремительное развитие направлений в онкологии, в особенности — активным исследованием роли иммунного микроокружения опухоли как ключевого фактора, влияющего на прогрессирование, ответ на лечение и прогноз пациентов обуславливает актуальность исследования. Согласно современным международным данным, саркомы мягких тканей представляют собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, включающую более 50 гистологических подтипов, объединенных общим термином. Эти опухоли составляют примерно 1% всех злокачественных новообразований и отмечаются высокой морфологической и молекулярной разнообразностью, что затрудняет диагностику, подбор эффективной терапии и прогнозирование клинических исходов [1].

Многочисленные исследования показывают, что при саркомах мягких тканей важную роль играет иммунное микроокружение, а специфический статус активных иммунных клеток внутри опухоли является предиктором терапевтических результатов и долгосрочного прогноза. Особенно значимым фактором является локализация и активность CD4+ T-лимфоцитов, которые осуществляют регуляторные и вспомогательные функции в противоопухолевом иммунитете, активируя цитотоксические T-лимфоциты и усиливая иммунную реакцию организма. Эти клетки участвуют в регуляции иммунных механизмов и в создании иммуноактивного

микросреды, что способствует более выраженной морфологической регрессии опухоли [2].

В условиях внедрения и широкого распространения иммунных методов лечения рака, таких как ингибиторы контрольных точек, изучение роли и локализации CD4+ T-лимфоцитов внутри опухолевых структур становится особенно актуальным. Международные исследования подтверждают, что активные CD4+ лимфоциты внутри опухолевой ткани связаны с более благоприятными исходами, меньшей вероятностью рецидивов и увеличенной выживаемостью. Однако роль их локализации — внутри опухоли (интра-уморальная инфильтрация) или вокруг нее (перитуморальная инфильтрация) — не полностью изучена и требует дополнительных доказательств [3].

Таким образом, актуальность исследования особенно возрастает в свете необходимости повысить точность диагностики и прогнозирования терапии сарком мягких тканей, перспективности внедрения иммунологических маркеров для персонализации лечения, а также для разработки новых комбинированных терапевтических стратегий, повышающих эффективность и устойчивость лечения. Эти задачи соответствуют мировым стандартам и тенденциям в области онкологии и требуют дальнейших исследований для оптимизации диагностики, терапии и профилактики рецидивов, что обуславливает научную и практическую актуальность данной работы [4,5].

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе Научно-практического медицинского центра детской онкологии, гематологии и иммунологии, а также Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, и его Ташкентского городского филиала, в период с 2014 по 2024 годы. Участие в исследовании приняли 174 пациентов с диагнозом рабдомиосаркома различной локализации.

Критерии включения: диагноз саркомы мягких тканей, наличие данных о проведенной химиотерапии и материал для иммуногистохимического анализа. Исключались пациенты с предварительной иммунотерапией или недостаточным объемом биопсийного материала.

Для оценки иммунного микроокружения использовались образцы опухолевых тканей, полученные методом биопсии. Образцы фиксировались в 10% формалин и заключались в парафин. Секционные срезы толщиной 4 мкм окрашивались с использованием антител для определения статуса CD4, CD8, CD20 и CD68. Результаты патогистологического исследования оценивались двумя независимыми патологами.

Оценка локализации инфильтрации иммунных клеток проводилась путем деления образцов на интратуморальную и перитуморальную зоны. Подсчет клеток выполнялся в 5 независимых полях зрения с использованием микроскопии. Результаты записывались как процент положительных клеток от общего количества клеток в поле зрения.

Для анализа различий в уровне инфильтрации и ответе на химиотерапию использовались критерии хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Уровень значимости устанавливался на уровне $p < 0.05$. Все расчеты проводились с использованием статистического программного обеспечения.

Этот подход обеспечивал детальную оценку иммунного микроокружения и его влияние на клинические исходы у пациентов с саркомами мягких тканей.

Результаты

Нами был проведен анализ эффективности терапии в зависимости от локализации CD 4 лимфоцитов в строме или паренхиме опухоли.

Таблица 1

Анализ эффективности терапии в зависимости от локализации

Показатели	Категории	локализация (интратумор-1, перитумор-2)			p
		интратуморальная инфильтрация	перитуморальная инфильтрация	Пок азатель 3	
Эффект от химиотерапии (полный-1, частичный-2, стабилизация-3, прогрессирование-4)	Полный эффект	3 (6,8)	12 (18,8)	4 (12,5)	0,071
	Частичный эффект	17 (38,6)	23 (35,9)	17 (53,1)	
	Стабилизация	22 (50,0)	27 (42,2)	7 (21,9)	
	Прогрессирование	2 (4,5)	2 (3,1)	4 (12,5)	
Степень лечебного патоморфоза	лечебный патоморфоз I	14 (31,8)	7 (10,9)	6 (18,8)	0,020* p интратуморальная инфильтрация - перитуморальная инфильтрация = 0,019
	лечебный патоморфоз II	20 (45,5)	23 (35,9)	9 (28,1)	
	лечебный патоморфоз III	6 (13,6)	21 (32,8)	8 (25,0)	
	лечебный патоморфоз IV	4 (9,1)	13 (20,3)	9 (28,1)	
Ответ на лучевую терапию	Полный эффект	6 (15,8)	10 (18,9)	2 (11,1)	0,521
	Частичный эффект	20 (52,6)	19 (35,8)	6 (33,3)	
	Стабилизация	6 (15,8)	15 (28,3)	7 (38,9)	
	Прогрессирование	6 (15,8)	9 (17,0)	3 (16,7)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Статистически значимое различие (p = 0,020) было выявлено при анализе связи степени патоморфоза с локализацией CD4 лимфоцитов. В частности, при интратуморальной инфильтрации заметно больше случаев низкого уровня патоморфоза, тогда как при перитуморальной — чаще регистрируются более выраженные изменения (степень II и выше). Это говорит о том, что активность CD4 лимфоцитов, локализованных внутри опухолевых структур, может играть более существенную роль в регрессии опухоли, способствуя более выраженной морфологической ответной реакции, высокому патоморфозу.

При сопоставлении ответа на химию и лучевую терапию по типам локализации значимых статистических различий не выявлено ($p > 0,05$). Это говорит о том, что, несмотря на влияние локализации CD4 лимфоцитов на морфологическую регрессию опухоли, они менее связаны с краткосрочной клинической эффективностью терапии.

Локализация CD4+ T-лимфоцитов внутри опухолевой ткани (интратуморальная инфильтрация) может указывать на активное иммунное противодействие развитию опухоли, содействующее её регрессии, поскольку эти клетки выполняют регуляторные и вспомогательные функции, активируют цитотоксические T-лимфоциты и способствуют синтезу антител, усиливая противоопухолевую иммунную реакцию. В пери-опухолевых инфильтратах (перитуморальная инфильтрация) роль этих клеток может быть менее стабильной или менее активной в контексте морфологического ответа, что связано с меньшей проницаемостью или менее интенсивной активацией иммунных механизмов внутри опухоли.

Доказано, что локализация CD4 лимфоцитов имеет значимый вклад в морфологическую регрессию опухоли и степень патоморфоза, что важно для прогностической оценки и разработки иммунотерапевтических стратегий. Необходимо учитывать, что активность циркулирующих или пери-опухолевых CD4-лимфоцитов может иметь меньшую ценность для прогнозирования краткосрочных клинических эффектов, тогда как локализация внутри опухоли — критический фактор для оценки потенциала иммунного ответа.

Локализация CD4 лимфоцитов внутри опухоли (интратуморальная инфильтрация) существенно связана с выраженностью морфологического регресса и более высоким уровнем лечебного патоморфоза. Активность иммунных клеток внутри опухолевого стромального компонента способствует более эффективной морфологической реакции на лечение и может служить прогностическим маркером для оценки потенциала иммунной ответственной регрессии при саркомах мягких тканей. В то же время, влияние локализации CD4 в пери-опухолевых зонах менее выражено и не сказывается заметным образом на ответе на реконструктивные терапии.

Вывод

В результате проведенного исследования установлено, что локализация CD4-лимфоцитов внутри опухолевой ткани — в частности, их инфильтрация в паренхиму опухоли (интратуморальная инфильтрация) — значительно связана с выраженной морфологической регрессией опухолевого процесса и высоким уровнем лечебного патоморфоза, что свидетельствует о важной роли этих клеток в формировании эффективного противоопухолевого иммунного ответа. Активность CD4+ T-лимфоцитов внутри опухолевых структур способствует усилению иммунного механизма, стимулирует цитотоксические T-лимфоциты и другие компоненты иммунной системы, что условно ведет к снижению опухолевого объема и более выраженной морфологической ткани. Эти данные подтверждают теоретическую концепцию о том, что локальная иммунная активность внутри опухоли является важнейшим драйвером при эффекте терапии, способным улучшать морфологические показатели и, вероятно, долгосрочные клинические исходы.

В то же время, отсутствие статистически значимых различий в клиническом ответе, выраженном в виде полного, частичного, стабилизационного эффектов и прогрессирования, указывает на сложность взаимосвязи между иммунной активностью и краткосрочными терапевтическими результатами. Это может быть обусловлено тем, что иммунный статус, особенно локализация и активность CD4-лимфоцитов, преимущественно влияет на морфологическую регрессию и долговременные механизмы

защиты, а не только на острые клинические показатели, такие как симптоматическая динамика или сократимое время реакции.

Данные результаты подчеркивают необходимость учета иммунных факторов при планировании комплексной терапии сарком мягких тканей. В частности, оценка локализации CD4-лимфоцитов в опухолевой ткани может служить дополнительным предиктором эффективности морфологического ответа и долгосрочного прогноза. В перспективе, использование этого маркера в клинической практике может способствовать индивидуализации лечебных стратегий, повышению эффективности иммунотерапии и разработке новых методов активации иммунных механизмов внутри опухолевой микросреды. В целом, полученные выводы подтверждают перспективность дальнейших исследований, направленных на более глубокое понимание роли иммунной системы в регрессии сарком и оптимизации иммунного лечения.

Список использованной литературы:

1. Huang H, Fan Y, Zhang S, Bai X, Wang X, Shan F. Emerging immunotherapy and tumor microenvironment for advanced sarcoma: a comprehensive review. *Front Immunol.* 2025 May 21;16:1507870. doi: 10.3389/fimmu.2025.1507870. PMID: 40469285; PMCID: PMC12133756
2. van der Graaf WTA, Orbach D, Judson IR, Ferrari A. Soft tissue sarcomas in adolescents and young adults: A comparison with their paediatric and adult counterparts. *Lancet Oncol.* (2017) 18:e166–e75. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30099-2
3. Lee AQ, Hao C, Pan M, Ganjoo KN, Bui N. Use of histologic and immunologic factors in sarcoma to predict response rates to immunotherapy. *J Clin Oncol.* (2024) 42:11569. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.11569
4. Wood GE, Meyer C, Petitprez F, D'Angelo SP. Immunotherapy in sarcoma: current data and promising strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* (2024) 44:e432234. doi: 10.1200/edbk_432234
5. Recine F, Vanni S, Bongiovanni A, Fausti V, Mercatali L, Miserocchi G, et al. Clinical and translational implications of immunotherapy in sarcomas. *Front Immunol.* (2024) 15:1378398. doi: 10.3389/fimmu.2024.1378398