


<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-274-281>


Уровень эксцизионных колец Т-клеточного рецептора и к-делеционного элемента В-клеток у пациентов с I–III стадиями рака яичников

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., доцент, с.н.с. кафедры педагогики и психологии, отдел противоопухолевой лекарственной терапии, лаборатория иммунологии воспаления, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Тузанкина Ирина Александровна — д.м.н., профессор, лаборатория иммунологии воспаления, orcid.org/0000-0001-7496-0950

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии и клинической морфологии, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Насретдинов Айнура Фанутович — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 2, orcid.org/0000-0001-8340-7962

Мусин Шамиль Исмагилович — к.м.н., хирургическое отделение № 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Фатихова Альфия Азатовна — хирургическое отделение № 8, orcid.org/0000-0001-7821-0188

Султанбаева Надежда Ивановна — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Измайлов Адель Альбертович — д.м.н., orcid.org/0000-0002-8461-9243

Султанбаев Михаил Валерьевич — к.х.н., кафедра фармакологии, orcid.org/0000-0002-2222-4940

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, кафедра фармакологии, лаборатория персонализированной медицины и молекулярной иммунологии, кафедра патологической физиологии, orcid.org/0000-0003-1878-4467

А.В. Султанбаев^{1,2,3,*}, И.А. Тузанкина^{3,4}, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹, Ш.И. Мусин¹, А.А. Фатихова¹, Н.И. Султанбаева¹, А.А. Измайлов¹, М.В. Султанбаев², Д.А. Кудлай^{2,5,6}

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Россия, Екатеринбург

⁴ Областная детская клиническая больница, Россия, Екатеринбург

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва

⁶ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Россия, Москва

* **Контакты:** Султанбаев Александр Валерьевич, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Аннотация

Введение. В структуре злокачественных новообразований рак яичников занимает 9-е место. Эта нозология часто связана с тяжелой формой осложнений, таких как потеря репродуктивных органов, что особенно выражено при наследственных формах рака. В настоящее время существует множество терапевтических подходов к лечению рака яичников, включая таргетную терапию, однако до сих пор нет оптимальных иммунотерапевтических схем. Развитие и течение рака яичников во многом обусловлено нарушением иммунного надзора. Одним из факторов, определяющих эффективность иммунного надзора над опухолью, является разнообразие репертуара Т-клеточных и В-клеточных рецепторов. Целью данной работы явилось исследование уровня эксцизионных колец рекомбинации Т-клеточных и В-клеточных рецепторов у пациентов с I–III стадиями рака яичников.

Материалы и методы. Проведен анализ уровней эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и уровня к-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC) у 42 пациенток с раком яичников, прошедших радикальное лечение по поводу рака яичников. В исследование вошли пациентки в возрасте от 23 до 74 лет. **Результаты и обсуждение.** Медиана уровня TREC (копий/10⁵ клеток) составила 16,04 [Q1–Q3: 2,14–37,31], медиана уровня KREC (копий/10⁵ клеток) составила 130,06 [Q1–Q3: 0,34–917,00]. После радикального лечения у 17 пациенток (40,5 %) констатирован рецидив заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости составила 19 месяцев, самый ранний рецидив зарегистрирован через 7 месяцев после хирургического лечения. Наше исследование подтверждает ранее проведенные исследования, которые указывают на зависимость между прогрессией злокачественных новообразований и уровнями эксцизионных колец. Результаты исследования указали на снижение уровней TREC и KREC с увеличением возраста пациенток, а также отмечалась явная тенденция развития рецидива у пациенток со сниженными уровнями TREC и KREC в крови. **Заключение.** На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что у больных с рецидивом рака яичников в крови наблюдается снижение уровней TREC и KREC. Эти изменения отражают наличие иммунодефицитных состояний, что, в свою очередь, отражает снижение противоопухолевой защиты и усложняет борьбу организма с болезнью.

Ключевые слова: рак яичников, эксцизионные кольца Т-клеточных рецепторов, к-делеционный элемент, TREC, KREC, рецидив, противоопухолевый иммунитет, адъювантная химиотерапия

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов: Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации

Для цитирования: Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Фатихова А.А., Султанбаева Н.И., Измайлов А.А., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А. Уровень эксцизионных колец Т-клеточного рецептора и к-делеционного элемента В-клеток у пациентов с I–III стадиями рака яичников. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(3):274–281. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-274-281>

Поступила в редакцию: 24.04.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 21.06.2025

Принята к публикации: 30.06.2025

Levels of T-cell Receptor Excision Circles and B-cell κ -deletion Element in Patients with Stages I–III Ovarian Cancer

Alexander V. Sultanbaev^{1,2,3*}, Irina A. Tuzankina^{3,4}, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Ainur F. Nasretudinov¹, Shamil I. Musin¹, Alfiya A. Fatikhova¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Adel A. Izmailov¹, Mikhail V. Sultanbaev², Dmitry A. Kudlay^{2,5,6}

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ State Research Centre "Institute of Immunology", Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Alexander V. Sultanbaev, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Abstract

Introduction. Ovarian cancer is the ninth most common malignant neoplasm. This condition often causes severe complications, such as loss of reproductive organs, which is particularly characteristic of hereditary forms of the cancer. At present, a wide range of ovarian cancer treatments is available, including targeted therapy; however, optimal immunotherapy regimens are still lacking. The development and progression of ovarian cancer are largely determined by impaired immune surveillance. A factor influencing the effectiveness of immune surveillance of the tumor is a diverse repertoire of T-cell and B-cell receptors. The aim of this study was to investigate the levels of T-cell receptor excision circles (TREC) and κ -deleting recombination excision circles (KREC) in patients with stage I–III ovarian cancer. **Materials and methods.** Levels of TREC and KREC were analyzed in 42 patients with ovarian cancer who underwent radical treatment. The study included patients aged 23 to 74 years. **Results and discussion.** The median TREC level (copies/ 10^5 cells) was 16.04 [Q1–Q3: 2.14–37.31], and the median KREC level (copies/ 10^5 cells) was 130.06 [Q1–Q3: 0.34–917.00]. Following radical treatment, 17 patients (40.5%) experienced disease recurrence. The median recurrence-free survival was 19 months, with the earliest recurrence observed 7 months after surgery. Our findings corroborate previous studies indicating an association between malignant tumor progression and excision circle levels. The results also demonstrated a decrease in TREC and KREC levels with increasing patient age, as well as a clear trend toward recurrence in patients with reduced blood levels of TREC and KREC. **Conclusion.** Based on our results, in patients with recurrent ovarian cancer, blood levels of TREC and KREC are low. These changes reflect the presence of immunodeficiency conditions, which in turn indicate reduced antitumor.

Keywords: ovarian cancer, T-cell receptor excision circles, κ -deleting recombination element, TREC, KREC, recurrence, antitumor immunity, adjuvant chemotherapy

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contributions: The authors contributed equally to this article.

For citation: Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Menshikov K.V., Nasretudinov A.F., Musin Sh.I., Fatikhova A.A., Sultanbaeva N.I., Izmailov A.A., Sultanbaev M.V., Kudlay D.A. Levels of T-cell receptor excision circles and B-cell κ -deletion element in patients with stages I–III ovarian cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(3):274–281. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-3-274-281>

Received: 24.04.2025

Revised: 21.06.2025

Accepted: 30.06.2025

Alexander V. Sultanbaev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Senior Research Assistant, Department of Pedagogy and Psychology, Anticancer Drug Therapy Unit, Laboratory of Inflammation Immunology, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Irina A. Tuzankina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Laboratory of Inflammation Immunology, orcid.org/0000-0001-7496-0950

Konstantin V. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology and Clinical Morphology, Chemotherapy Unit, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Ainur F. Nasretudinov — Anticancer Drug Therapy Unit No. 2, orcid.org/0000-0001-8340-7962

Shamil I. Musin — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Alfiya A. Fatikhova — Surgery Unit No. 8, orcid.org/0000-0001-0001-7821-0188

Nadezhda I. Sultanbaeva — Anticancer Drug Therapy Unit No. 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Adel A. Izmailov — Dr. Sci. (Med.), orcid.org/0000-0002-8461-9243

Mikhail V. Sultanbaev — Cand. Sci. (Chem.), Department of Pharmacology, orcid.org/0000-0002-2222-4940

Dmitry A. Kudlay — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pharmacology, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, orcid.org/0000-0003-1878-4467

ВВЕДЕНИЕ

Среди онкогинекологических новообразований рак яичников (РЯ) остается одной из основных причин летальности [1]. Известно, что обнаружение РЯ на ранней стадии значительно улучшает показатели общей выживаемости, но, тем не менее, у большинства пациенток даже после радикального лечения наблюдаются рецидивы заболевания [2]. Таким образом, сохраняется потребность в выявлении биомаркеров, которые позволят обнаруживать РЯ на ранней стадии и оценить прогноз заболевания [3].

В канцерогенезе важная роль отводится процессу накопления мутаций, которые происходят в результате сложных процессов эволюции опухолевой клетки. Мутации, накопленные в опухолевых клетках, способствуют экспрессии неоантигенов, что ведет к активации иммунной системы [4]. Активация противоопухолевого иммунитета зависит от разнообразия антигенов, которая определяется мутационной нагрузкой (ТМВ) [5, 6]. По результатам доклинических и клинических исследований было обнаружено, что при злокачественных новообразованиях (ЗНО) маркером эффективности иммунотерапии и формирования специфического противоопухолевого иммунитета является ТМВ [7–14]. Известно, что терапия иммуноонкологическими препаратами РЯ эффективна только у отдельных пациенток. РЯ относится к так называемой «холодной опухоли» с низким уровнем мутационной нагрузки [15, 16]. При раке яичников медиана ТМВ составляет 3,6 мутаций/Мб [17].

Важно отметить, что у 20–30% пациентов с РЯ в генах репарации определяются герминальные или соматические мутации [18–20], которые отвечают за стабильность гена и будут определять вероятность формирования неоантигенов.

На этапах развития РЯ происходит постоянное взаимодействие между антигенами раковых клеток и иммунной системой. Отмечалось, что раковые клетки генетически нестабильны и для них характерна неконтролируемая пролиферация с гиперэкспрессией неоантигенов, которые могут быть распознаны иммунной системой [4]. При этом опухолевые антигены могут быть представлены сверхэкспрессируемыми нормальными белками и белками, образующимися в результате мутаций и перестроек генов [21, 22]. Формирующиеся неоантигены способствуют запуску специфического противоопухолевого иммунитета [23, 24] и определяют вероятность иммунного надзора над опухолью. Вероятность формирования комплементарных связей между рецепторами иммунокомпетентных клеток и опухолевыми антигенами зависит как от ТМВ, так и от разнообразия Т-клеточных рецепторов (TCR) [23].

Исходя из важности иммунного надзора над опухолью следует отметить неосценимую роль иммунной системы в обнаружении опухолевых антигенов и последующее уничтожение злокачественных клеток [23]. Неоантигены являются основными мишенями для формирования противоопухолевого иммунитета [24–26]. У больных РЯ разрушение опухолевой ткани ведет к повышению антигенной нагрузки, но при этом

происходит активация механизма иммуносупрессии. Необходимо отметить, что кроме ТМВ и антигенной нагрузки важная роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета отводится разнообразию TCR. Созревание Т- и В-лимфоцитов сопровождается V (D)J-рекомбинацией участков ДНК, которая имеет ключевую роль в формировании различных вариантов TCR и В-клеточных рецепторов (BCR) [23]. Во время каждой такой рекомбинации происходит вырезание небольшого фрагмента ДНК, в результате чего образуются эксцизионные кольца. В процессе формирования TCR вырезанные фрагменты ДНК образуют эксцизионные кольца рекомбинации Т-клеточных рецепторов, которые экспортируются в цитоплазму Т-клеток [24]. На этапе формирования BCR формируются эксцизионные кольца рекомбинации В-клеточных рецепторов [23, 24]. Маркером разнообразия рецепторов иммунокомпетентных клеток к антигенам являются эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента В-клеток (KREC), которые относятся к внехромосомным структурами ДНК [23, 24].

Целью данной работы явилось исследование уровня эксцизионных колец рекомбинации Т-клеточных и В-клеточных рецепторов у пациенток с I–III стадиями рака яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 42 пациентки, находящиеся на лечении в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан. Пациентки проходили лечение по поводу первичного рака яичников. Возрастной интервал составлял от 23 до 74 лет. Средний возраст пациенток — 55,4 года.

В возрасте от 18 до 24 лет в исследование вошла 1 пациентка (2,4%), в возрастную группу от 25 до 44 лет — 8 (19%) пациенток, от 45 до 60 лет — 15 (35,7%), старше 60 лет — 18 (42,9%). Основную долю составили пациентки с III стадией рака яичников — 28 (66,7%), на II стадии было 6 (14,3%), на IC стадии — 8 (19,0%). Всем пациенткам в соответствии с клиническими рекомендациями после радикального хирургического лечения назначена адъювантная химиотерапия. Проводилось по 6 курсов химиотерапии препаратом паклитаксел в дозе 175 мг/м² в комбинации с карбоплатином AUC6 с частотой 1 раз в 21 день. После курсов адъювантной терапии пациентки находились на динамическом наблюдении.

До начала противоопухолевой лекарственной терапии оценивали общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму. Перед началом химиотерапии для оценки уровней TREC и KREC однократно осуществлялся забор венозной крови в вакуумную пробирку.

Для экстракции РНК и ДНК из клинических образцов применялись реактивы из набора «РИБО-преп». Оценка уровня TREC и KREC осуществлялась с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ» («АБВ-тест», Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В работе применялся анализатор: амплификатор Real-time CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США), детектирующий амплификатор ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 1×10^3 копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы составляет 100 %.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95 % доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера — Пирсона. С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена оценивались направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями.

С помощью метода линейной регрессии разрабатывалась прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов. По методу Каплана — Мейера проводилась оценка функции выживаемости пациентов.

По методу регрессии Кокса проводился анализ выживаемости пациентов. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода заболевания применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После установки диагноза пациенткам в соответствии с клиническими рекомендациями проводилось хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией.

До начала терапии в общей популяции 42 пациенток медиана уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC, копий/ 10^5 клеток) составила 16,04 [Q_1 – Q_3 : 2,14–37,31], медиана уровня к-делеционного элемента рецептора В-клеток (KREC, копий/ 10^5 клеток) составила 130,06 [Q_1 – Q_3 : 0,34–917,00] (табл. 1).

По данным, представленным в таблице 1, отмечается широкий диапазон уровня TREC от 0,05 до 345,8 копий/ 10^5 клеток, что может свидетельствовать о разном состоянии Т-клеточного иммунитета у пациенток. Показатели KREC у пациенток определены от 0,34 до 917,00 копий/ 10^5 клеток, что также может свидетельствовать о наличии гуморального иммунодефицита среди некоторых пациенток.

После радикального лечения у 17 пациенток (40,5 %) констатирован рецидив заболевания. Медиана безрецидивной выживаемости составила 19 месяцев, самый ранний рецидив зарегистрирован через 7 месяцев от начала лечения.

Был проведен анализ уровня TREC в группах пациенток с рецидивом рака яичников и без рецидива (табл. 2).

По результатам определения уровня TREC между группами пациенток с рецидивом и без рецидива статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,155$). Представленные результаты демонстрируют, что у пациенток, рецидивировавших после радикального лечения, наблюдается более низкий уровень медианы TREC, который может свидетельствовать о Т-клеточном иммунодефиците.

Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня TREC определяли методом ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила $0,631 \pm 0,087$ [95 % ДИ: 0,461–0,800]. Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,155$).

Пороговое значение TREC в точке cut-off (пороговое значение), которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 13,92. Рецидив прогнозировался при значении TREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 64,7 и 72,0 % соответственно.

Показатели	Медиана, Ме	min	max
TREC, копий/ 10^5 клеток	16,04	0,05	345,28
KREC, копий/ 10^5 клеток	130,06	0,34	917,0

Таблица 1. Уровень TREC и KREC
Table 1. TREC and KREC level

Категории	Медиана, Ме	TREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		Q_1 – Q_3	Количество пациенток, n	
Нет рецидива	17,0	3,34–55,64	25	0,155
Рецидив	11,0	2,09–22,43	17	

Таблица 2. Уровень TREC в зависимости в группах пациенток с рецидивом и без рецидива рака яичников
Table 2. TREC levels in groups of patients with and without recurrence of ovarian cancer

На следующем этапе исследования проводился анализ уровня TREC при различных стадиях рака яичников (табл. 3).

При сравнительной оценке уровня TREC при различных стадиях рака яичников статистически значимые различия не установлены ($p = 0,908$).

В последующем нами проводилось определение уровня KREC у пациенток с рецидивом и без рецидива рака яичников (табл. 4).

При оценке уровня KREC в группе пациенток с рецидивом и без рецидива рака яичников статистически значимых различий также не выявлено ($p = 0,293$). Но, тем не менее, представленные результаты демонстрируют, что у пациенток, рецидивировавших после радикального лечения, наблюдается более низкий уровень медианы KREC, который может свидетельствовать об иммунодефиците гуморального звена.

Вероятность развития рецидива в зависимости от уровня KREC определялась с помощью ROC-анализа. Под ROC-кривой площадь составила $0,596 \pm 0,089$ [95% ДИ: 0,423–0,770]. Полученная модель не была статистически

значимой ($p = 0,293$). Пороговое значение KREC в точке cut-off составило 75,940 копий/ 10^5 клеток. Рецидив рака яичников прогнозировался при значении KREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 47,1 и 84,0%, соответственно.

В последующем при разных стадиях рака яичников проведено определение уровня KREC (табл. 5).

При разных стадиях рака яичников статистически значимых различий уровня KREC не было ($p = 0,575$).

Нами был проведен анализ TREC в зависимости от возраста пациенток (табл. 6).

В результате оценки уровня TREC в разных возрастных группах статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,437$).

Результаты определения уровня KREC в разных возрастных группах представлены в таблице 7.

В разных возрастных группах в результате оценки уровня KREC статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,860$).

Нами был выполнен корреляционный анализ с оценкой зависимости уровня TREC от возраста. При оценке

Категории	Медиана, Ме	TREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		Q ₁ –Q ₃	Количество пациенток, n	
I стадия	12,46	9,09–22,95	8	0,908
II стадия	24,98	7,47–47,98	6	
III стадия	16,80	2,06–30,52	28	

Таблица 3. Уровень TREC при различных стадиях рака яичников
Table 3. TREC levels in different stages of ovarian cancer

Категории	Медиана, Ме	KREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		Q ₁ –Q ₃	Количество пациенток, n	
Нет рецидива	173,33	100,80–372,19	25	0,293
Рецидив	100,0	38,00–400,00	17	

Таблица 4. Уровень KREC у пациентов с рецидивом и без рецидива рака яичников
Table 4. KREC levels in patients with and without recurrence of ovarian cancer

Категории	Медиана, Ме	KREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		Q ₁ –Q ₃	Количество пациенток, n	
I стадия	380,04	70,13–515,71	8	0,575
II стадия	129,68	52,27–185,83	6	
III стадия	126,86	63,39–372,98	28	

Таблица 5. Уровень KREC у пациенток с разными стадиями рака яичников
Table 5. KREC levels in patients with different stages of ovarian cancer

Возрастная группа	Медиана, Ме	TREC, копий/ 10^5 клеток		Р
		Q ₁ –Q ₃	Количество пациенток, n	
18–24 года	42,00	42,00–42,00	1	0,437
25–44 года	19,43	11,75–103,90	8	
45–60 лет	16,59	1,87–22,76	15	
старше 60 лет	12,50	1,99–26,81	18	

Таблица 6. Уровень TREC в зависимости от возраста пациентов
Table 6. TREC level depending on the age of patients

Возрастная группа	Медиана, Ме	KREC, копий/10 ⁵ клеток		Количество пациенток, n	p
		Q ₁ –Q ₃			
18–24 года	201,0	201,00–201,00		1	0,86
25–44 года	262,0	66,02–620,68		8	
45–60 лет	100,92	46,86–323,18		15	
старше 60 лет	181,67	100,20–369,16		18	

Таблица 7. Уровень KREC в зависимости от возрастной группы пациенток
Table 7. KREC level depending on the age group of patients

связи TREC (копий/10⁵ клеток) и возраста была установлена слабой тесноты обратная связь ($\rho = -0,227$; $p = 0,148$). При увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение TREC на 1,746 копий/10⁵ клеток. Полученная модель объясняет 10,9% наблюдаемой дисперсии TREC.

При оценке связи KREC и возраста также была установлена слабой тесноты обратная связь ($\rho = -0,167$; $p = 0,292$). При увеличении возраста на 1 год следует ожидать уменьшение KREC на 4,637 копий/10⁵ клеток. Полученная модель объясняет 6,3% наблюдаемой дисперсии KREC.

ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне адъювантной терапии у пациентов с прогрессированием заболевания отмечается более низкая медиана показателя эксцизионных колец Т-клеточного рецептора, что свидетельствует о снижении количества Т-лимфоцитов, т.е. наблюдается Т-клеточный иммунодефицит, который осуществляет главную надзорную функцию над опухолью.

Изменение иммунного профиля пациентов представляет собой ключевую составляющую процесса онкогенеза. Различные типы злокачественных новообразований часто приводят к угнетению естественной противоопухолевой активности иммунной системы, что существенно затрудняет ее способность противостоять канцерогенезу и организовать иммунный надзор над опухолью [22].

Это открытие имеет важное значение для понимания того, как изменения в клеточном иммунном ответе могут оказывать влияние на развитие рака и его течение. Дальнейшие исследования уровня TREC у пациенток с диагнозом рака яичников позволят выделить группу с иммунодефицитом и применять его как маркер прогрессирования заболевания.

В проведенном исследовании впервые были представлены результаты анализа уровня TREC у пациенток с I–III стадиями рака яичников, выявив при этом прогностическую значимость концентрации эксцизионных колец Т-клеточного рецептора. Это указывает на возможность использования этих маркеров для проведения оценок прогноза заболевания и выбора оптимальных методов лечения. Дальнейшие исследования в области иммуноонкологии имеют неоценимое значение и позволяют глубже понять динамику изменений показателей TREC и KREC (которые отражают активность иммунных клеток) на протяжении курса лечения

[27]. Оценка этих изменений может стать важным инструментом для прогнозирования результатов терапии и повышения показателей выживаемости пациентов, что, в свою очередь, должно привести к более целенаправленным и эффективным стратегиям в лечении злокачественных новообразований [23].

Современные методы терапии РЯ требуют более тщательного и глубокого анализа иммунологических взаимодействий, которые имеют место между опухолевыми клетками и иммунной системой [27–31]. В ходе данного исследования осуществляется попытка приблизить понимание иммунологических изменений, происходящих у пациенток в ответ на различные схемы противоопухолевой медикаментозной терапии. Важным аспектом работы является патогенетическое обоснование выбора тех или иных подходов, направленных на стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа [22, 23].

Терапевтические стратегии, применяемые в лечении РЯ, однозначно требуют учета взаимодействия между опухолью и иммунной системой, поскольку именно эти взаимодействия определяют как эффективность лечебных подходов, так и прогноз для пациенток. В этом контексте выявление маркеров, отражающих изменения в иммунном статусе, а также факторов, способствующих активации противоопухолевого иммунитета, играет решающую роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение иммунного статуса является неотъемлемой частью онкогенеза. На основании полученных нами результатов можно сделать вывод о том, что у больных РЯ с увеличением стадии наблюдается снижение в крови уровней TREC и KREC. Эти изменения отражают наличие иммунодефицитных состояний, что, в свою очередь, отражает снижение противоопухолевой защиты и усложняет борьбу организма с болезнью.

Важно отметить, что снижение уровня KREC и TREC наблюдается не только у отдельных групп пациенток, но и во всех возрастных категориях, что подчеркивает системный характер иммунных изменений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen J.K., Tian C., Kesterson J.P., Monk B.J., Kapp D.S., Davidson B., et al. Symptoms of women with high-risk early-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2022;139(2):157–62. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004642
- Dilley J., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Burnell M., Manchanda R., Kalsi J., et al. Ovarian cancer symptoms in pre-clinical invasive epithelial ovarian cancer — An exploratory analysis nested within the

- UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol.* 2023;179:123–30. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.11.005
- 3 Manasa G., Mascarenhas R.J., Shetti N.P., Malode S.J., Aminabhavi T.M. Biomarkers for early diagnosis of ovarian carcinoma. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022;8(7):2726–46. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00390
 - 4 Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol.* 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086
 - 5 Keenan T.E., Burke K.P., Van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019;25(3):389–402. DOI: 10.1038/s41591-019-0382-x
 - 6 Meléndez B., Van Campenhout C., Rorive S., Rummelink M., Salmon I., D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(6):661–7. DOI: 10.21037/tlcr.2018.08.02
 - 7 Choucair K., Morand S., Stanbery L., Edelman G., Dworkin L., Nemunaitis J. TMB: a promising immune-response biomarker, and potential spearhead in advancing targeted therapy trials. *Cancer Gene Ther.* 2020;27(12):841–53. DOI: 10.1038/s41417-020-0174-y
 - 8 Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2500–1. DOI: 10.1056/NEJMc1713444
 - 9 Yarchoan M., Albacker L.A., Hopkins A.C., Montesin M., Murugesan K., Vithayathil T.T., et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight.* 2019;4(6):e126908. DOI:10.1172/jci.insight.126908
 - 10 Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M., Calvo E., Ascierto P.A., Atmaca A., et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(5):853–61.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.04.001
 - 11 Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., Creelan B.C., Sanchez-Vega F., Ahuja A., et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Cell.* 2018;33(5):843–52.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.018
 - 12 Rizvi H., Sanchez-Vega F., La K., Chatila W., Jonsson P., Halpenny D., et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):633–41. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3384
 - 13 Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348(6230):124–8. DOI:10.1126/science.aaa1348
 - 14 Fan S., Gao X., Qin Q., Li H., Yuan Z., Zhao S. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(Pt A):107126. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107126
 - 15 Cristescu R., Mogg R., Ayers M., Albright A., Murphy E., Yearley J., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018;362(6411):eaar3593. DOI: 10.1126/science.aar3593
 - 16 Park J., Lee J.Y., Kim S. How to use immune checkpoint inhibitor in ovarian cancer? *J Gynecol Oncol.* 2019 Sep;30(5):e105. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e105
 - 17 Morse C.B., Elvin J.A., Gay L.M., Liao J.B. Elevated tumor mutational burden and prolonged clinical response to anti-PD-L1 antibody in platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2017;21:78–80. DOI: 10.1016/j.gore.2017.06.013
 - 18 Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: review article. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100629. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100629
 - 19 Султанбаев А.В., Колядина И.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Гилязова И.Р., Султанбаева Н.И. и др. Герминальные мутации и злокачественные новообразования. Значение для патогенеза, диагностики и лечения злокачественных новообразований. М.: Медицинское информационное агентство; 2024.
 - 20 Ripberger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:722–31. DOI: 10.1038/ejhg.2008.212
 - 21 Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Mitushkina N.V., Susptsin E.N., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.Sh., et al. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia. *Acta Naturae.* 2010;2(4):31–5. PMID: 22649661
 - 22 Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P., Kryukov G.V., Cibulskis K., Sivachenko A., et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013;499(7457):214–18. DOI: 10.1038/nature12213
 - 23 Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В. и др. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. *Вопросы онкологии.* 2024;70(3):433–9. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439
 - 24 Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Мусин Ш.И., Колядина И.В., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В. и др. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024;13(6):70–7. DOI: 10.17116/onkolog.20241306170
 - 25 Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(11):2598–608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
 - 26 Fan S., Gao X., Qin Q., Li H., Yuan Z., Zhao S. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol.* 2020;89(Pt A):107126. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107126
 - 27 Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K., et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
 - 28 Requesens M., Foijer F., Nijman H.W., de Bruyn M. Genomic instability as a driver and suppressor of antitumor immunity. *Front Immunol.* 2024;15:1462496. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1462496
 - 29 Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A., Mita M., Moroney J.W., Holloway R., et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2019;5(8):1141–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048
 - 30 Fu Y.P., Lin H., Ou Y.C., Wu C.H., Fu H.C. Bevacizumab as a mitigating factor for the impact of high systemic immune-inflammation index on chemorefractory in advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2024;24(1):1377. DOI: 10.1186/s12885-024-13087-8
 - 31 Kvedaraitė E., Ginhoux F. Human dendritic cells in cancer. *Sci Immunol.* 2022;7(70):eabm9409. DOI: 10.1126/sciimmunol.abm9409

REFERENCES

- 1 Chan J.K., Tian C., Kesterson J.P., Monk B.J., Kapp D.S., Davidson B., et al. Symptoms of women with high-risk early-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2022;139(2):157–62. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004642
- 2 Dilley J., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Burnell M., Manchanda R., Kalsi J., et al. Ovarian cancer symptoms in pre-clinical invasive epithelial ovarian cancer — An exploratory analysis nested within the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol.* 2023;179:123–30. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.11.005
- 3 Manasa G., Mascarenhas R.J., Shetti N.P., Malode S.J., Aminabhavi T.M. Biomarkers for early diagnosis of ovarian carcinoma. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022;8(7):2726–46. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00390
- 4 Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol.* 2018;8:86. DOI: 10.3389/fonc.2018.00086
- 5 Keenan T.E., Burke K.P., Van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019;25(3):389–402. DOI: 10.1038/s41591-019-0382-x
- 6 Meléndez B., Van Campenhout C., Rorive S., Rummelink M., Salmon I., D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(6):661–7. DOI: 10.21037/tlcr.2018.08.02
- 7 Choucair K., Morand S., Stanbery L., Edelman G., Dworkin L., Nemunaitis J. TMB: a promising immune-response biomarker, and potential spearhead in advancing targeted therapy trials. *Cancer Gene Ther.* 2020;27(12):841–53. DOI: 10.1038/s41417-020-0174-y
- 8 Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2500–1. DOI: 10.1056/NEJMc1713444
- 9 Yarchoan M., Albacker L.A., Hopkins A.C., Montesin M., Murugesan K., Vithayathil T.T., et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight.* 2019;4(6):e126908. DOI:10.1172/jci.insight.126908

- 10 Hellmann M.D., Callahan M.K., Awad M.M., Calvo E., Ascierto P.A., Atmaca A., et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853–61.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.04.001
- 11 Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., Creelan B.C., Sanchez-Vega F., Ahuja A., et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):843–52.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.018
- 12 Rizvi H., Sanchez-Vega F., La K., Chatila W., Jonsson P., Halpenny D., et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol*. 2018;36(7):633–41. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3384
- 13 Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124–8. DOI:10.1126/science.aaa1348
- 14 Fan S., Gao X., Qin Q., Li H., Yuan Z., Zhao S. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol*. 2020;89(Pt A):107126. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107126
- 15 Cristescu R., Mogg R., Ayers M., Albright A., Murphy E., Yearley J., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 2018;362(6411):eaar3593. DOI: 10.1126/science.aar3593
- 16 Park J., Lee J.Y., Kim S. How to use immune checkpoint inhibitor in ovarian cancer? *J Gynecol Oncol*. 2019 Sep;30(5):e105. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e105
- 17 Morse C.B., Elvin J.A., Gay L.M., Liao J.B. Elevated tumor mutational burden and prolonged clinical response to anti-PD-L1 antibody in platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2017;21:78–80. DOI: 10.1016/j.gore.2017.06.013
- 18 Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: review article. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;33:100629. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100629
- 19 Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Gilyazova I.R., Sultanbayeva N.I., et al. Germinal mutations and malignant neoplasms. Significance for the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Moscow: Medical Information Agency; 2024. (In Russ.).
- 20 Ripberger T., Gadzicki D., Meindl A., Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:722–31. DOI: 10.1038/ejhg.2008.212
- 21 Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V., Suspitsin E.N., Preobrazhenskaya E.V., Kuligina E.Sh., et al. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia. *Acta Naturae*. 2010;2(4):31–5. PMID: 22649661
- 22 Lawrence M.S., Stojanov P., Polak P., Kryukov G.V., Cibulskis K., Sivachenko A., et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499(7457):214–8. DOI: 10.1038/nature12213
- 23 Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., Menshikov K.V., et al. Mechanisms of formation of specific antitumor immunity and resistance to immune checkpoint inhibitors. *Problems in Oncology*. 2024;70(3):433–9 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439
- 24 Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Musin Sh.I., Kolyadina I.V., Menshikov K.V., Sultanbaev M.V., et al. Specific antitumour immunity and mechanisms of tumour escape from immunological surveillance. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2024;13(6):70–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20241306170
- 25 Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V., et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598–608. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
- 26 Fan S., Gao X., Qin Q., Li H., Yuan Z., Zhao S. Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *Int Immunopharmacol*. 2020;89(Pt A):107126. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107126
- 27 Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K., et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
- 28 Requesens M., Foijer F., Nijman H.W., de Bruyn M. Genomic instability as a driver and suppressor of antitumor immunity. *Front Immunol*. 2024;15:1462496. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1462496
- 29 Konstantinopoulos P.A., Waggoner S., Vidal G.A., Mita M., Moroney J.W., Holloway R., et al. Single-arm phases 1 and 2 trial of niraparib in combination with pembrolizumab in patients with recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1141–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1048
- 30 Fu Y.P., Lin H., Ou Y.C., Wu C.H., Fu H.C. Bevacizumab as a mitigating factor for the impact of high systemic immune-inflammation index on chemorefractory in advanced epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2024;24(1):1377. DOI: 10.1186/s12885-024-13087-8
- 31 Kvedaraitė E., Ginhoux F. Human dendritic cells in cancer. *Sci Immunol*. 2022;7(70):eabm9409. DOI: 10.1126/sciimmunol.abm9409

© Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Мусин Ш.И., Фатихова А.А., Султанбаева Н.И., Измаилов А.А., Султанбаев М.В., Кудлай Д.А., 2025

© Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Menshikov K.V., Nasretidinov A.F., Musin Sh.I., Fatikhova A.A., Sultanbaeva N.I., Izmailov A.A., Sultanbaev M.V., Kudlay D.A., 2025