

**Р.Н.Молчанов
И.С.Шпонька**

ГУ «Днепропетровская
медицинская академия
МЗ Украины»

Ключевые слова: опухоль мочевого пузыря, воспаление, иммунocyты, инфильтрация.

Надійшла: 20.05.2014

Прийнята: 23.06.2014

УДК 616.62-006-003.2: 577.27:616.9

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ НА ИНФИЛЬТРАЦИЮ ОПУХОЛИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ИММУННЫМИ КЛЕТКАМИ

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Изучение влияния воспалительного процесса на возникновение и развитие рака органов мочеполовой системы» (№ государственной регистрации 0103U002379).

Реферат. Цель исследования – изучение влияния воспалительного процесса в мочевых путях на характер инфильтрации опухоли мочевого пузыря иммунными клетками. Выполнено иммуногистохимическое исследование экспрессии маркеров CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ в биоптатах, полученных у 44 больных раком мочевого пузыря. Установлено, что Т-клетки являются преобладающими среди иммунocyтов, инфильтрирующих ткань опухоли. В стромальном компоненте опухоли преобладают CD4+, в то время как в эпителиальном – CD8+ Т-лимфоциты и CD68+ макрофаги. Сопутствующая инфекция мочевых путей не влияет на интенсивность и избирательность иммунной инфильтрации ткани опухоли. Очаговая инфильтрация стромального компонента опухоли CD20+ В-лимфоцитами является элементом хронического интерстициального воспаления.

Morphologia. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 37-44.

© Р.Н.Молчанов, И.С.Шпонька, 2014

✉ rob_molch@yahoo.com

Molchanov R.N., Shponka I.S. Influence of urinary tract infection on infiltration of bladder tumors by immune cells. ABSTRACT. Background. Tumor-infiltrating immune cells have been associated with outcomes in various tumors, including urothelial carcinoma. It is supposed that the accompanying urinary infection can influence the local immunity activity, leading to changes of features of bladder tumor course. **Objective** of the research was studying of the urinary tract infection influence on an infiltration of a tumor with immune cells. **Methods.** Immunohistochemical research of CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ markers expression in tumor specimens, received from 44 patients with a bladder cancer was made. The patients were divided on two groups in conformity with absence (I) or presence (II) of urinary tract infection. **Results.** It is established that in group I specimens 96,0±4,9 % CD3+, 98,6±0,9% CD4+, 82,6±12,6% CD8+ and 78,7±9,29% CD68+ immunocytes were revealed in stromal compartment of tumor, while in group II - 97,0±2,1%, 98,3±0,8% и 84,4±13,1% and 81,9±6,2% respectively. The difference was not statistically significant ($p>0,05$). CD20+ cells were revealed only in stromal compartment of tumor, and they formed foci in group II specimens ($p>0,05$). **Conclusion.** T-cells are prevailing among immunocytes, infiltrating a superficial bladder cancer. In stromal compartment prevail CD4+, while in epithelial - CD8+ T-lymphocytes and CD68+ macrophages. The accompanying urinary tract infection had no statistically significant influence on intensity and selectivity of infiltration of a tissue of tumor with CD3+, CD4+, CD8+, CD68+ immunocytes. The significant augmentation of infiltration of the stromal compartment of tumor with CD20+ B-lymphocytes with formation of lymphatic follicles in patients with urinary tract infection, can be an element of a chronic interstitial inflammation. **Key words:** bladder tumor, inflammation, tumor infiltrating immunocytes.

Citation:

Molchanov RN, Shponka IS. [Influence of urinary tract infection on infiltration of bladder tumors by immune cells]. Morphologia. 2014;8(2):37-44. Russian.

Введение

Рак мочевого пузыря является вторым по частоте среди злокачественных опухолей органов мочевыделительной системы [1]. Несмотря на раннее выявление заболевания и возможности эффективного иссечения первичной опухоли, основную проблему представляет склонность заболевания к частым рецидивам, которые наблюдаются в 60-70% случаях. Переходно-

клеточный рак мочевого пузыря является единственной, кроме меланомы, солидной опухолью, при которой использование иммунотерапии приводит к увеличению выживаемости [2]. В связи с этим большое количество работ, опубликованных за последние 10-15 лет посвящены исследованию особенностей иммунного ответа при раке мочевого пузыря и возможностей его модуляции с целью лечения заболевания и его рецидивов.

Одним из важных объектов исследования являются иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль. Прогностическая значимость инфильтрации иммуноцитами опухолевой ткани подтверждена многими исследователями при злокачественных опухолях различной локализации. Степень инфильтрации опухолевой ткани определяет склонность опухолей мочевого пузыря к рецидивам и прогрессии [3; 4].

Согласно теории иммунного редактирования, инфильтрация опухоли лимфоцитами является отражением тумор-зависимого иммунного ответа [5]. В то же время, подобный эффект далеко не всегда является достаточным для подавления роста опухоли, что связывают с различными механизмами, позволяющими опухоли ускользать от влияния локального иммунитета. Одним из факторов риска, способствующих развитию опухолей мочевого пузыря, их рецидивированию и прогрессии, является инфекция мочевых путей [6]. Предполагается, что сопутствующая мочевого пузыря инфекция может оказывать влияние на активность проявления местного иммунитета, в конечном счете, приводя к изменениям особенностей протекания опухолевого процесса.

Цель

Изучить влияние воспалительного процесса в мочевых путях на состояние инфильтрации опухоли иммунными клетками.

Материалы и методы

Для определения состояния локального иммунитета и влияния воспалительного процесса на тканевые характеристики опухоли мы использовали биопсийный материал, полученный у 52 больных с опухолями мочевого пузыря, прошедшие обследование и лечение в урологических отделениях №1, 2 КУ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» г. Днепрпетровска. Диагноз был установлен с использованием цитологического исследования мочи, ультразвукового исследования, цистоскопии. Для оценки состояния верхних мочевых путей и функции почек, а также исключения метастатического поражения проводили внутривенную урографию или компьютерную томографию с внутривенным усилением. Наличие мочевого пузыря инфекции подтверждалось данными бактериологического и общего анализа мочи при сочетании бактериурии $>10^5$ бактерий/мл и лейкоцитурии.

44 больных с поверхностным переходноклеточным раком мочевого пузыря в стадиях $T_aN_0M_0$ и $T_1N_0M_0$ умеренного и высокого уровня дифференцировки были разделены на 2 группы по 22 человека в соответствии с отсутствием (I группа) или наличием (II группа) сопутствующей инфекции мочевых путей.

Контрольная (III) группа представлена 8 пациентами в возрасте 58-72 года (средний возраст 65,8 года) с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, у которых биоптаты

получены во время трансуретральной резекции предстательной железы из области шейки мочевого пузыря.

У пациентов с опухолью мочевого пузыря биоптаты для исследования получали при трансуретральной (39) или открытой (5) резекции мочевого пузыря на границе опухоли и интактной ткани стенки мочевого пузыря на глубину мышечного слоя.

Для проведения морфологического исследования использовали парафиновые блоки операционного и биопсийного материала. После проведения тщательного рутинного патогистологического исследования, срезы толщиной 4-6 мкм наносили на адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus, затем депарафинизировали согласно принятым стандартам. После депарафинизации для восстановления антигенных свойств ткани проводили тепловую индукцию эпитопного (антигенного) восстановления (HIER – heat induction of epitope retrieval) путем нагревания в цитратном буфере с pH=6,0 в автоклаве (8 минут при температуре +121⁰C).

С целью определения экспрессии маркеров, мы использовали спектр антител, который включал маркеры CD3(клон SP7 (LabVision)), CD4 (клон 4B12, LabVision), CD8 (клон SP16, LabVision), CD20 (клон L26, LabVision), CD68 (клон KP1, LabVision).

Инкубацию срезов с первичными антителами проводили во влажных камерах при температуре 23-25⁰C в течение 30 минут. Титр антител подбирали индивидуально для каждого маркера. Следующий этап иммуногистохимического (ИГХ) исследования проводили с использованием систем визуализации UltraVision Quanto и UltraVision LP (LabVision), идентификация реакций проводилась с помощью хромогена DAB под контролем микроскопа на протяжении от 20 секунд до 3 минут. Для дифференцирования структур тканей срезы дополнительно окрашивали гематоксилином Майера.

Количественные и качественные показатели экспрессии маркеров изучали как минимум на 10 случайно выбранных полях зрения микроскопа гистологических срезов при увеличении $\times 100, \times 400$. Оценка экспрессии каждого маркера проводилась индивидуально в соответствии с рекомендациями других исследователей.

Оценка нормальности распределений полученных данных производили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова/Лиллифора, Шапиро-Уилкса. В дальнейшем для статистической оценки использовали использовали стандартный описательный, дисперсионный (двусторонний критерий Стьюдента); непараметрические для оценки различия групп (U-критерий Манна-Уитни, критерий Фридмана), корреляционный (метод ранговой корреляции Спирмена) анализы. Выраженность корреляционной зави-

симости оценивали по следующим критериям: $r < 0,3$ — связь слабая; $0,3 < r < 0,5$ — связь умеренная; $0,5 < r < 0,7$ — связь средней силы, $0,7 < r < 0,9$ — связь сильная, $0,9 < r < 1,0$ — связь очень сильная. Достоверность статистической значимости различий, уровней значимости и достоверность корреляционных коэффициентов принимались при $p < 0,05$. Обработка данных осуществлялась с использованием статистического пакета Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение

При оценке клинико-патологических критериев в I и II группах мы не выявили достоверных различий в сравниваемых группах по таким параметрам как возраст, пол, уровень дифференцировки опухоли, стадия или частота рецидива (табл. 1). Отмечено, что наличие воспаления в ряде случаев ассоциировалось с плоскоклеточной метаплазией ($P < 0,05$).

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Количество пациентов		P
	I группа (n=22)	II группа (n=22)	
Возраст пациентов	61,7±10,7	64,2±9,4	>0,05
Уровень дифференцировки			
• высокая	5	4	>0,05
• умеренная	17	18	
Наличие рецидивов			
• Первичная опухоль	21	19	>0,05
• Рецидивная опухоль	1	3	
Пол пациентов			
• Мужчины	21	19	>0,05
• Женщины	1	3	
Гистологический тип опухоли			
• Переходноклеточный рак (ПКР)	22	19	<0,05
• ПКР+плоскоклеточная метаплазия	0	3	

По данным бактериологического анализа мочи во II группе пациентов сопутствующая инфекция мочевых путей была вызвана штаммами *Pseudomonas aeruginosa* – 8 (36,7%), *Escherichia coli* – 6 (27,2%), *Enterobacter cloacae* – 5 (22,7%), *Enterobacter aerogenes* – 2 (9%), *Klebsiella pneumoniae* – 2 (9%), *Proteus mirabilis* – 1 (4,5%), *Staphylococcus epidermidis* – 1 (4,5%), *Candida albicans* – 1 (4,5%). У 4-х из 22 пациентов инфекция была вызвана двумя штаммами возбудителей.

Наличие сопутствующего воспалительного процесса подтверждено гистологическим путем по наличию инфильтрации ткани биоптатов полиморфноядерными лейкоцитами.

Проведено сравнение содержания в срезах ткани опухоли CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ позитивно окрашенных иммунокомпетентных клеток в группах I и II. Характер изменений также сравнивали с показателями, полученными в контрольной группе. Полученные результаты отражены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели инфильтрации опухоли иммунными клетками у пациентов с опухолями мочевого пузыря (M±m)

Показатель	I группа (без воспаления) (n=22)		II группа (с воспалением) (n=22)	
	клеток в п/з	Стромальная локализация, %	клеток в п/з	Стромальная локализация, %
CD3+	166,4±57,9*	96,0±4,9	139,1±97,9*	97,0±2,1
CD4+	95,7±57,7*	98,6±0,9	66,7±53,5*	98,3±0,8
CD8+	62,9±43,5*	82,6±12,6	67,0±60,1*	84,4±13,1
CD20+	32,3±24,4*†	100	47,8±23,0*†	100
CD68+	49,4±20,8*	78,7±9,29	42,9±23,8*	81,9±6,2

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверное отличие от показателей контрольной группы; † $p < 0,05$ – достоверное отличие показателей в I и II группах.

Выявлено наличие от незначительной до выраженной инфильтрации опухоли и стромы CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитами (рис. 1). Большая часть инфильтрирующих лимфоцитов локализовалась в строме, окружая островки опухолевых клеток. Так, в I группе 96,0±4,9 % CD3+, 98,6±0,9% CD4+ и 82,6±12,6% CD8+ лим-

фоцитов обнаруживались в строме. Во II группе пациентов 97,0±2,1 % CD3+, 98,3±0,8% CD4+ и 84,4±13,1% CD8+ лимфоцитов обнаруживались в строме. Сравнение данных показателей не выявило достоверного различия в исследованных группах пациентов ($P>0,05$).

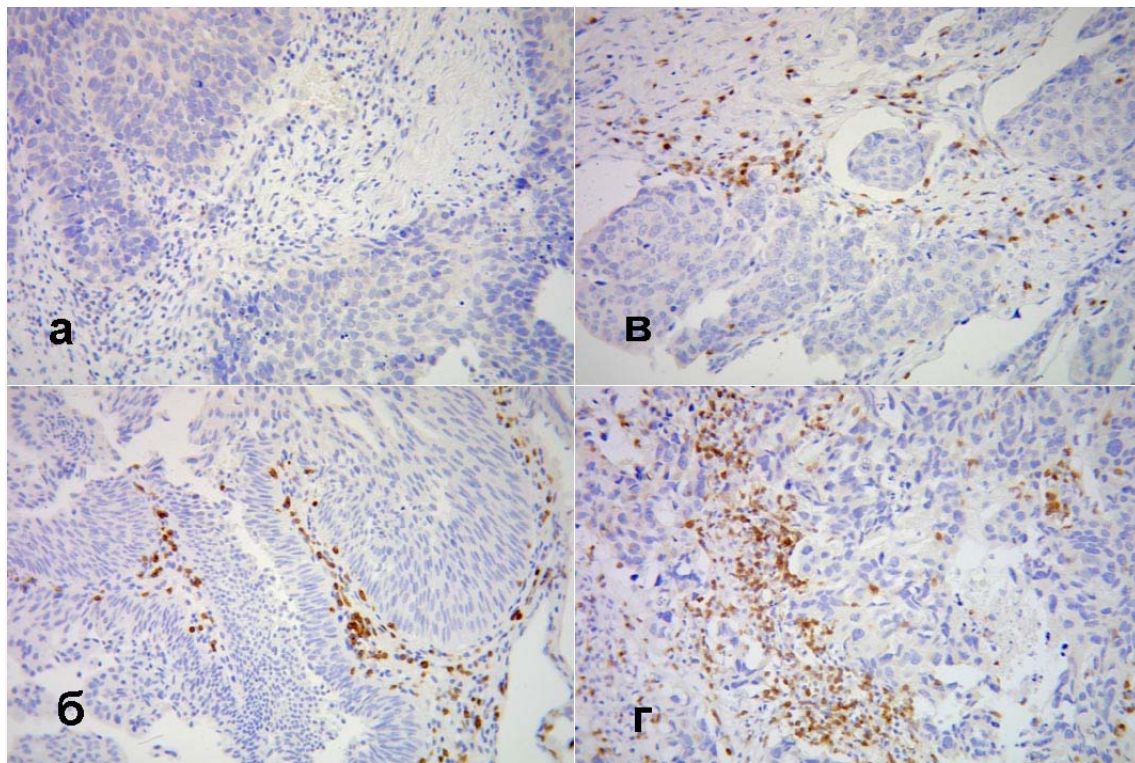


Рис. 1. Рак мочевого пузыря. Степени выраженности инфильтрации опухоли иммуноцитами (CD3+). ИГХ метод, дополнительное окрашивание гематоксилином Маера. $\times 100$.

В биоптатах пациентов с раком мочевого пузыря количество позитивно окрашенных клеток в поле зрения составило 166,4±57,9 и 139,1±97,9 CD3+, 95,7±57,7 и 66,7±53,5 CD4+, 62,9±43,5 и 67,0±60,1 CD8+ в I и II группах соответственно. Показатели в группах исследования достоверно не отличались ($p>0,05$). Преимущественно стромальная локализация инфильтрирующих лимфоцитов отмечена также другими исследователями [3; 7].

Полученные нами данные свидетельствуют, что среди лимфоцитов, инфильтрирующих эпителиальный компонент опухоли преобладают CD8(+) (рис. 2), а стромальный – CD4(+) иммуноциты, что подтверждается данными, опубликованными другими авторами [8; 9].

Инфильтрация опухоли мочевого пузыря Т-лимфоцитами, активированными *in vivo*, является проявлением иммунного ответа против опухолевых клеток. В то же время, преимущественное их расположение в строме опухоли, возможно, предполагает недостаточность иммунной функ-

ции [10].

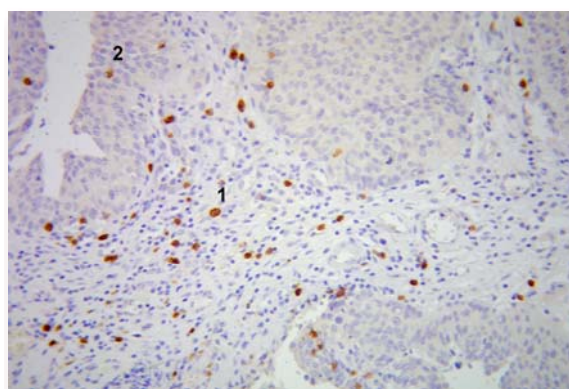


Рис. 2. Рак мочевого пузыря. CD8+ лимфоциты в стромальной (1) и эпителиальной (2) части опухоли. ИГХ метод, дополнительное окрашивание гематоксилином Маера. $\times 200$.

Исследование CD20+ В-лимфоцитов показало наличие инфильтрации исключительно стромы во всех биоптатах, в то время как среди опухолевых клеток данный тип клеток не был выявлен.

При количественном учете CD20+ в I группе численность составила $32,3 \pm 24,4$, что достоверно меньше их содержания в биоптатах пациентов II группы $47,8 \pm 23,0$ ($p < 0,05$). Кроме того, в группе

пациентов с раком мочевого пузыря на фоне мочевой инфекции мы наблюдали более частое (2:8) формирование лимфоидных фолликулов в стромальной части биоптата, состоящих преимущественно из CD20+ клеток. При количественном учете CD20+ подсчитывались только клетки, лежащие за пределами лимфоидных фолликулов (рис. 3).

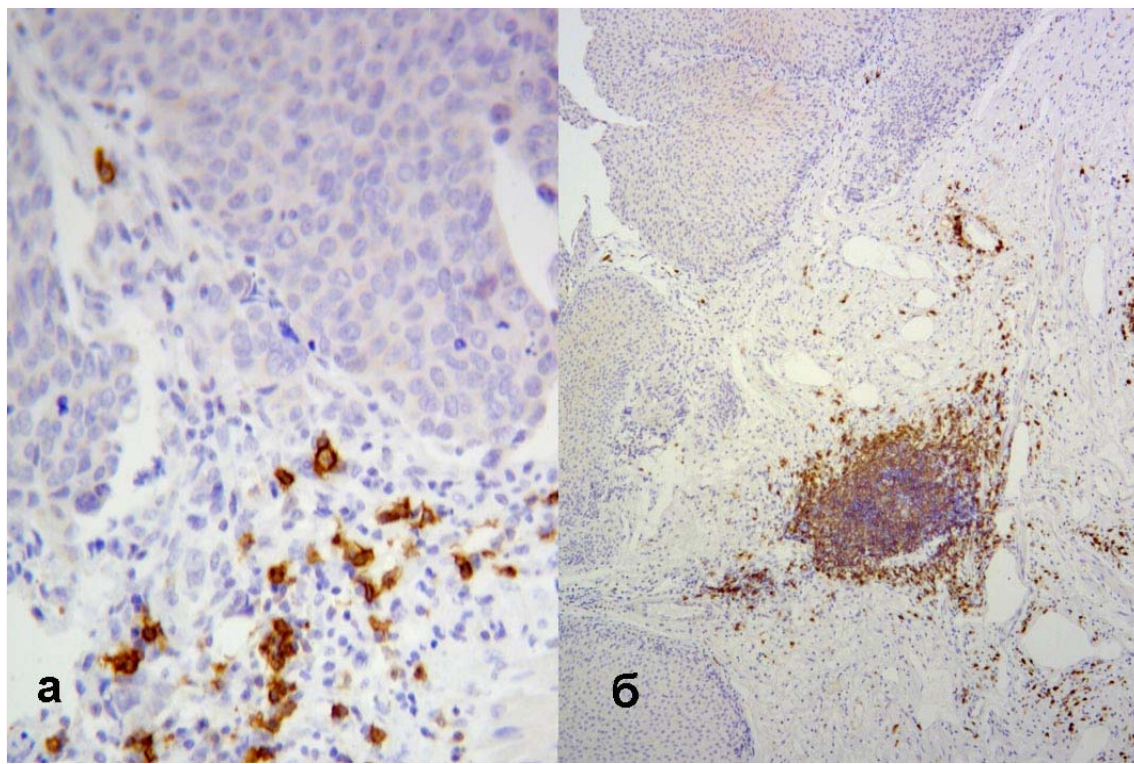


Рис. 3. Рак мочевого пузыря. CD20+ в строме опухоли (а) ($\times 400$), формирование лимфоидных фолликулов (б) ($\times 100$). ИГХ метод, дополнительное окрашивание гематоксилином Маера.

Увеличение количества В-лимфоцитов в ткани мочевого пузыря, обусловленное воспалительным процессом описано при наличии интерстициального цистита [11]. Аналогичный механизм может лежать в основе В-клеточной инфильтрации интерстициальной ткани у исследованных пациентов с раком мочевого пузыря при наличии сопутствующего воспаления.

Нами обнаружена выраженная инфильтрация эпителия и стромы опухолей CD68+ макрофагами. Преимущественная локализация макрофагов отмечена в строме опухоли, в то время как инфильтрация эпителиальной ее части наблюдалась реже (рис. 4). Среди исследованных клеток, CD68+ макрофаги были наиболее часто встречающимися в эпителиальном компоненте опухоли. В строме их содержание составило $78,7 \pm 9,29\%$ и $81,9 \pm 6,2$ соответственно в I и II

группах пациентов.

Подсчет содержания CD68+ в инфильтратах показал отсутствие достоверного различия между исследованными группами ($49,4 \pm 20,8$ и $42,9 \pm 23,8$) соответственно в I и II группах.

Таким образом, мы не выявили достоверного различия в инфильтрации иммунными клетками стромального и эпителиального компонентов опухоли у пациентов с опухолями мочевого пузыря I и II групп ($P > 0,05$).

В то же время, содержание каждого вида клеток в эпителиальном и стромальном компонентах опухоли в пределах каждой группы достоверно отличалось (рис. 5). Так, в стромальном компоненте преобладали CD3+, CD4+, CD20+, в то время как в эпителии - CD8+ и CD68+ иммуниты.

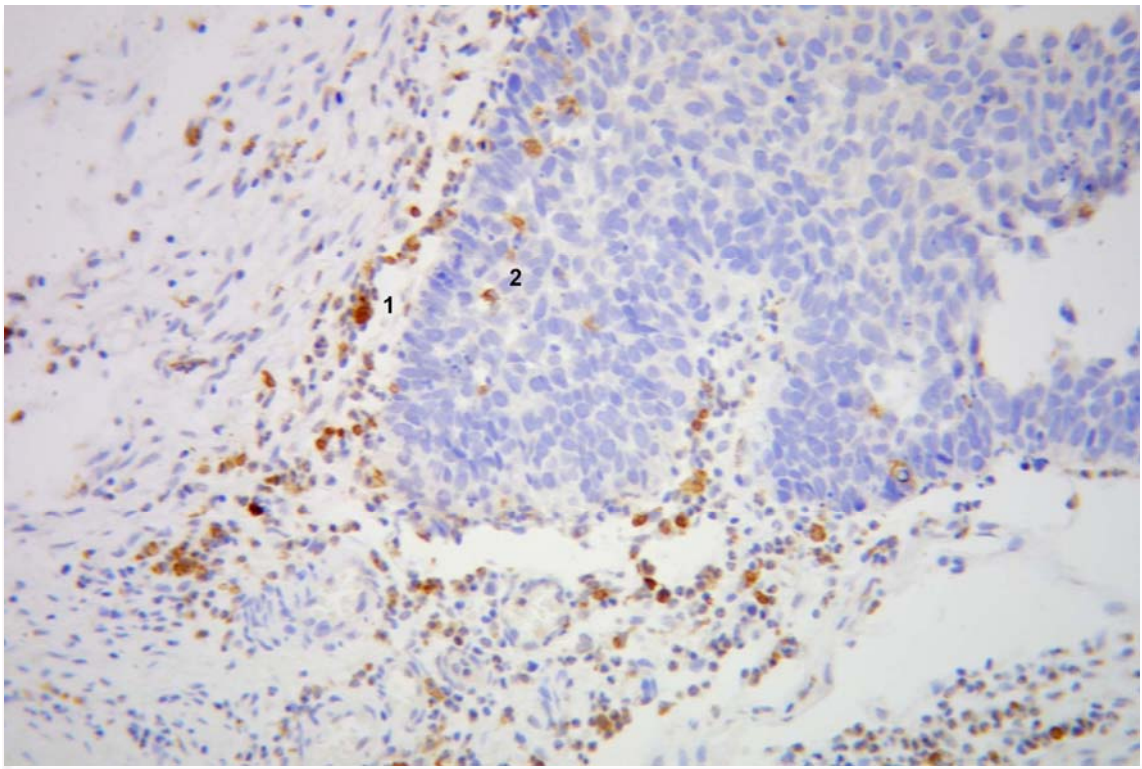


Рис. 4. Рак мочевого пузыря. CD68+ в строме опухоли (1), в эпителии (2). ИГХ метод, дополнительное окрашивание гематоксилином Маера. $\times 400$.

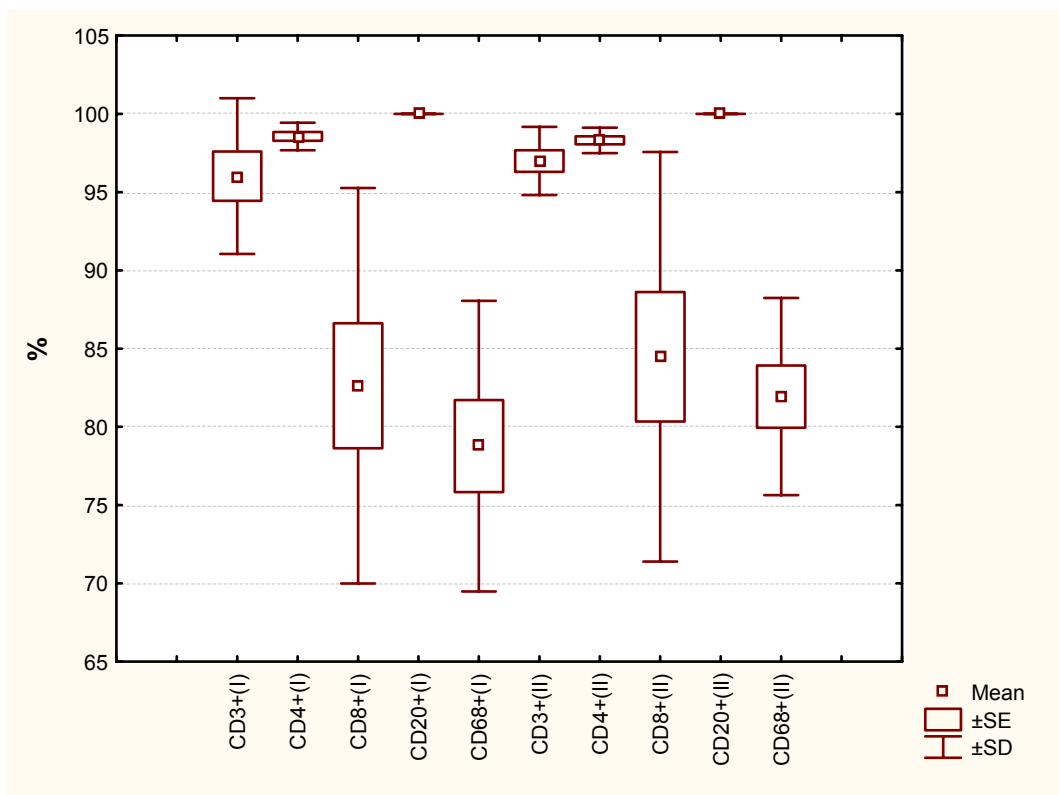


Рис. 5. Содержание иммунных клеток в стромальной части опухоли (%). Примечание: Mean – медиана (M), SE – стандартная ошибка, SD – стандартное отклонение (m).

Содержание позитивно окрашенных клеток CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ достоверно отличался в сторону увеличения у пациентов с опухолью мочевого пузыря по сравнению с показателями в контрольной группе, в которой мы выявили единичные CD3+ и CD68+ лимфоциты в уротелии и собственной пластинке. По данным литературы в нормальном уротелии встречаются случайные Т-лимфоциты CD3(+), предположительно выполняющие функцию надзора [12].

Для оценки связи показателей инфильтрации опухоли иммуноцитами с возрастом, клинико-патологическими характеристиками, а также их взаимную связь мы провели корреляционный анализ полученных показателей.

Учитывая отсутствие нормального характера распределения для большинства показателей, мы использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Оценку силы (тесноты) связи оценивали раздельно в I и II группах.

Согласно полученным данным, в группе I мы наблюдали прямую умеренную связь содержания в инфильтратах CD3+ и CD68+ ($R=0,434586$, $p=0,043267$), которая возрастала до средней силы в группе II ($R=0,619277$, $p=0,002117$). Выявлена связь средней силы между содержанием CD 3+ и CD20+ в группах I и II ($R=0,697795$, $p=0,000306$ и $R=0,519220$, $p=0,013276$ соответственно).

Связь CD4+ и CD20+ средней силы выявлена в группе I ($R=0,592866$, $p=0,003639$), в то время, как в группе II мы не выявили достоверных связей данных показателей. Наиболее сильную связь наблюдали между показателями CD8+ и CD68+ ($R=0,0712587$, $p=0,000198$). В группе II данная связь была средней силы ($R=0,591346$, $p=0,003749$).

При исследовании корреляции CD4+ с CD8+ и CD68+, а также CD8+ и CD68+ выявлена связь умеренной и средней силы в группе II, в то время, как в группе I данная связь не установлена.

Мы не выявили достоверной связи инфильтрации иммуноцитами с уровнем дифференцировки и возрастом пациентов, что соответствует данным, полученным другими исследователями. По данным литературы показатели Т-лимфоцитарной и В-лимфоцитарной инфильтрации переходноклеточного рака мочевого пузыря не коррелирует с параметрами опухоли, а также возрастом и полом пациентов [2].

В отличие Т- и В-лимфоцитов максимальное количество связей выявлено у инфильтрирующих опухоль макрофагов, изменение которых коррелировали с изменениями остальных исследованных нами иммуноцитов. Это свидетельствует о важной роли макрофагов в регуляции опухолевого процесса.

Проблема участия макрофагов в опухолевом процессе и влияние на его течение особенно активно освещается в современной литературе. Уникальным фактом является бивалентная сущность макрофагов, которые могут как препятствовать развитию опухоли так и способствовать ему.

Макрофаги являются важным компонентом хронического воспаления. Выделяют 2 вида макрофагов M_1 , которые активируются бактериальными продуктами и ИФН-гамма и подавляют микроорганизмы и рост опухолевых клеток. Макрофаги M_2 участвуют в регуляции воспаления, стимулируют пролиферацию, ангиогенез, процесс заживления и поглощают обломки погибших клеток. По существующим данным макрофаги, инфильтрирующие опухоль являются предшественниками M_2 типа, которые способствуют развитию опухоли [13].

По данным Т. Hanada с коллегами [14] отмечается статистически значимое увеличение содержания CD68+ макрофагов в ткани инвазивных опухолей мочевого пузыря по сравнению с поверхностными. Увеличение содержание в опухолевой ткани CD68+ макрофагов является неблагоприятным прогностическим признаком как при мышечно-инвазивном [4], так и поверхностным раком мочевого пузыря [15]. Кроме того, выявлена связь высокого уровня инфильтрации макрофагами с более часто выполняемыми цистэктомиями, метастатическим процессом, меньшей продолжительностью жизни [14; 15].

Выводы

1. Т-клетки являются преобладающими среди иммуноцитов, инфильтрирующих опухолевую ткань при поверхностном раке мочевого пузыря. В стромальном компоненте опухоли преобладают CD4+, в то время как в эпителиальном - CD8+ Т-лимфоциты и CD68+ макрофаги.

2. Сопутствующая инфекция мочевых путей не имеет достоверно подтвержденного влияния на интенсивность и избирательность инфильтрации ткани опухоли CD3+, CD4+, CD8+, CD68+ иммуноцитами.

3. Достоверное увеличение у пациентов с сопутствующей инфекцией мочевых путей инфильтрации стромального компонента опухоли CD20+ В-лимфоцитами с появлением характерных лимфатических фолликулов является, по видимому, элементом проявления хронического интерстициального воспаления.

Перспективы дальнейших разработок

Планируется дальнейшее изучение особенностей местного иммунитета при опухолях мочевого пузыря с целью разработки методов иммунотерапии для профилактики и лечения опухолей мочевого пузыря и их рецидивов.

Литературні джерела References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-49. Epub 2009/05/29. doi: caac.20006 [pii] 10.3322/caac.20006. PubMed PMID: 19474385.
2. Liakou CI, Narayanan S, Ng Tang D, Logothetis CJ, Sharma P. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human bladder cancer. *Cancer Immun*. 2007;7:10. Epub 2007/06/27. PubMed PMID: 17591743; PubMed Central PMCID: PMC2935746.
3. Krpina K, Babarovic E, Dordevic G, Fuckar Z, Jonjic N. The association between the recurrence of solitary non-muscle invasive bladder cancer and tumor infiltrating lymphocytes. *Croatian medical journal*. 2012;53(6):598-604. Epub 2013/01/01. PubMed PMID: 23275325.
4. Sjudahl G, Lovgren K, Lauss M, Chebil G, Patschan O, Gudjonsson S, et al. Infiltration of CD3 and CD68 cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors. *Urologic oncology*. 2014. Epub 2014/05/06. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.02.007. PubMed PMID: 24794251.
5. Odunsi K, Old LJ. Tumor infiltrating lymphocytes: indicators of tumor-related immune responses. *Cancer Immun*. 2007;7:3. Epub 2007/02/22. doi: 061215 [pii]. PubMed PMID: 17311362; PubMed Central PMCID: PMC2935754.
6. Erdurak K, Dundar PE, Ozyurt BC, Negri E, La Vecchia C, Tay Z. Smoking, occupation, history of selected diseases and bladder cancer risk in Manisa, Turkey. *European journal of cancer prevention*. 2014;23(1):58-61. Epub 2013/06/22. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3283631dde.
7. Redelman-Sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer – a current perspective. *Nature reviews Urology*. 2014;11(3):153-62. Epub 2014/02/05. PubMed PMID: 24492433.
8. Mitropoulos DN. Novel insights into the mechanism of action of intravesical immunomodulators. *In vivo*. 2005;19(3):611-21. Epub 2005/05/07. PubMed PMID: 15875784.
9. Cresswell J, Robertson H, Neal DE, Griffiths TR, Kirby JA. Distribution of lymphocytes of the alpha(E)beta(7) phenotype and E-cadherin in normal human urothelium and bladder carcinomas. *Clin Exp Immunol*. 2001;126(3):397-402. Epub 2001/12/12. doi: 1652 [pii]. PubMed PMID: 11737053; PubMed Central PMCID: PMC1906227.
10. Baseskiogulu B, Canaz F, Kaya C, Donmez T. The type of lymphocyte infiltration near urothelial carcinoma is diagnostic for chronic lymphocytic leukemia. *Urology annals*. 2013;5(1):47-9.
11. Gamper M, Viereck V, Eberhard J, Binder J, Moll C, Welter J, et al. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *International urogynecology journal*. 2013;24(12):2049-57.
12. Leibovici D, Grossman HB, Dinney CP, Millikan RE, Lerner S, Wang Y, et al. Polymorphisms in inflammation genes and bladder cancer: from initiation to recurrence, progression, and survival. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5746-56. Epub 2005/08/20. doi: 10.1200/JCO.2005.01.598. PubMed PMID: 16110031.
13. Mantovani A. Tumor-associated macrophages in cancer-related inflammation. *Immunotherapy* 2011;3(4 Suppl. 1):21-2.
14. Takayama H, Nishimura K, Tsujimura A, Nakai Y, Nakayama M, Aozasa K. Increased infiltration of tumor associated macrophages is associated with poor prognosis of bladder carcinoma in situ after intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation. *The Journal of urology*. 2009;181(4):1894-900.
15. Hanada T, Nakagawa M, Emoto A, Nomura T, Nasu N, Nomura Y. Prognostic value of tumor-associated macrophage count in human bladder cancer. *Int J Urol*. 2000;7(7):263-9. Epub 2000/07/26. PubMed PMID: 10910229.

Молчанов Р.М., Шпонька І.С. Вплив інфекції сечових шляхів на інфільтрацію пухлини сечового міхура імунними клітинами.

Реферат. Метою дослідження було вивчення впливу запального процесу в сечових шляхах на характер інфільтрації пухлини сечового міхура імунними клітинами. Виконано імуногістохімічне дослідження експресії маркерів CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD68+ в біоптатах, отриманих у 44 хворих на рак сечового міхура. Встановлено, що Т-клітини є переважаючими серед імуніцитів, що інфільтрують пухлинну тканину. В стромальному компоненті пухлини переважають CD4+, у той час як в епітеліальному – CD8+ Т-лімфоцити й CD68+ макрофаги. Супутня інфекція сечових шляхів не має впливу на інтенсивність та вибірковість імунної інфільтрації тканини пухлини. Вогнищева інфільтрація стромального компоненту пухлини CD20+ В-лімфоцитами є елементом хронічного інтерстиційного запалення.

Ключові слова: пухлини сечового міхура, запалення, імуніцити, інфільтрація.