

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-47-53



# Перспективы прогнозирования течения нодулярного склероза лимфомы Ходжкина путем морфометрического анализа CD163-положительных макрофагов

М.С. Минаев<sup>1</sup>, Е.А. Перфилова<sup>1</sup>, Д.А. Дьяконов<sup>1</sup>, А.А. Кузьмин<sup>2</sup>, Н.Б. Павлова<sup>3</sup>,  
Д.М. Коновалов<sup>4</sup>, И.В. Парамонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, 72;

<sup>2</sup>ГК «МедИнвестГрупп»; Россия, 123112 Москва, ул. Тестовская, 10;

<sup>3</sup>КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии»; Россия, 610045 Киров, проспект Строителей, 23;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

**Контакты:** Максим Сергеевич Минаев minayko@gmail.com

**Введение.** В настоящее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи макрофагально-гистиоцитарного микроокружения с опухолевым субстратом при лимфопролиферативных заболеваниях.

**Цель исследования** – морфометрическая и морфологическая оценка CD163-положительных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина.

**Материалы и методы.** Для исследования использовали парафиновые блоки биопсийного материала лимфатических узлов 45 пациентов. Для идентификации и визуализации CD163-положительных клеток в исследуемом материале применяли иммуногистохимический метод окрашивания.

**Результаты.** Результаты проведенного исследования показали, что анализ CD163-положительных клеток может выступать эффективным и перспективным критерием представления их как потенциальных предикторов течения заболевания. Установлено различие в характере расположения макрофагов в нодулях лимфатических узлов. Определена зависимость числа CD163-экспрессирующих клеток от течения заболевания.

**Заключение.** Полученные данные могут быть использованы при стратификации пациентов с нодулярным склерозом классической лимфомы Ходжкина на группы риска и для определения персонализированных подходов к лечению. Иммуногистохимическое определение маркера CD163 может использоваться в комплексной диагностике причин рефрактерности к 1-й и последующим линиям терапии.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, маркер, CD163, прогнозирование

**Для цитирования:** Минаев М.С., Перфилова Е.А., Дьяконов Д.А. и др. Перспективы прогнозирования течения нодулярного склероза лимфомы Ходжкина путем морфометрического анализа CD163-положительных макрофагов. Онкогематология 2021;16(1):47–53.

## Prospects for predicting the course of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma by morphometric analysis of CD163-positive macrophages

M.S. Minaev<sup>1</sup>, E.A. Perfilova<sup>1</sup>, D.A. Diakonov<sup>1</sup>, A.A. Kuzmin<sup>2</sup>, N.B. Pavlova<sup>3</sup>, D.M. Konovalov<sup>4</sup>, I.V. Paramonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency; 72 Krasnoarmeyskaya St., Kirov 610027, Russia;

<sup>2</sup>MedInvestGroup; 10 Testovskaya St., Moscow 123112, Russia;

<sup>3</sup>Center of Oncology and Medical Radiology; 23 Prospekt Stroiteley, Kirov 610045, Russia;

<sup>4</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia

**Contacts:** Maksim Sergeevich Minaev minayko@gmail.com

**Background.** In present days, much attention is paid to the study of the interrelation between the macrophage/histiocytic microenvironment and the tumor substrate in lymphoproliferative disorders.

**Objective.** The article is devoted to the morphometric and morphological assessment of CD163-positive macrophages in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma.

**Materials and methods.** Formalin fixed, paraffin-embedded (FFPE) lymph node samples of 45 patients were used for the study. To identify and visualize CD163-positive cells in the test material, an immunohistochemical staining method was used.

**Results.** The study shows that the morphometric and morphological analysis of CD163-positive cells can be an effective and promising criterion for representing them as potential predictors of the disease course. Immunohistochemical study of 45 cases using the CD163 marker revealed a difference in the nature of macrophages localization in the lymph nodes nodules. The dependence of CD163-expressing cells number on the disease course was determined.

**Conclusion.** The data obtained can be used to stratify patients with nodular sclerosis of classical Hodgkin lymphoma into risk groups and to determine personalized approaches to treatment. Immunohistochemical determination of the CD163 marker can be used in the complex diagnosis of the causes of refractoriness to the first and subsequent lines of therapy.

**Key words:** Hodgkin lymphoma, marker, CD163, prognosis

**For citation:** Minaev M.S., Perfilova E.A., Diakonov D.A. et al. Prospects for predicting the course of nodular sclerosis Hodgkin lymphoma by morphometric analysis of CD163-positive macrophages. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):47–53. (In Russ.).

## Введение

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — моноклональная В-клеточная лимфоидная опухоль с реактивным полиморфноклеточным микроокружением. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения выделено 4 гистологических варианта заболевания: нодулярный склероз, смешанно-клеточный, богатый лимфоцитами и лимфоидное истощение [1, 2]. Патологический процесс характеризуется относительно благоприятным прогнозом. Тем не менее в 15–20 % случаев отмечаются отсутствие ответа на стандартную химиотерапию 1-й линии, развитие ранних рецидивов и рефрактерность к последующим линиям высокодозной полихимиотерапии. В дальнейшем это приводит к необходимости проведения аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [3].

Наиболее часто встречающийся вариант кЛХ — нодулярный склероз (60–80 % всех случаев кЛХ). Он характеризуется развитием в лимфатических узлах коллагеновых фиброзных тяжей, формирующих нодули, внутри которых локализуются крупные опухолевые элементы, трансформирующиеся из В-клеток герминативного центра фолликула, известные как клетки Рид–Штернберга и Ходжкина [4, 5]. В значительном количестве в лимфоидной ткани обнаруживается реактивный неоднородный фон опухолевого микроокружения, представленный Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, плазмочитами, а также макрофагально-гистиоцитарными элементами [6–8].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению вопроса взаимосвязи опухолевого субстрата с клетками микроокружения. В источниках литературы встречаются данные, указывающие на то, что опухоль-ассоциированные макрофаги могут играть важную роль при ответе на терапию кЛХ ингибиторами иммунных контрольных точек за счет экспрессии коингибирующих лигандов [9]. Установлено, что опухолевый субстрат характеризуется высокой степенью

фенотипической и функциональной гетерогенности, обладает противовоспалительной и проонкогенной активностью, модулирует другие клетки микроокружения, способен определять резистентность к химиотерапии и участвовать в формировании защиты к иммунному ответу [10].

Морфометрическая оценка CD163-положительных макрофагов при кЛХ может выступить эффективным и перспективным методом представления их как потенциальных предикторов течения заболевания. Известно, что маркер CD163 достаточно специфичен и проявляет экспрессию преимущественно в макрофагах и гистиоцитах [11].

В отдельных работах отечественных и иностранных авторов, посвященных изучению CD163-экспрессирующих клеток, отмечено, что повышение их относительного количества считается значимым прогностическим биомаркером течения нодулярного склероза кЛХ. Уровень экспрессии данного белка коррелирует с риском развития рецидива заболевания и общей выживаемостью пациентов [12–16]. Однако результаты исследований носят преимущественно описательный характер и не нашли своего применения в повседневной практике.

Таким образом, актуальным и целесообразным остается изучение прогностического значения клеток опухолевого микроокружения при кЛХ. Качественная и количественная оценка CD163-макрофагов расширит представление о взаимодействии опухоль-ассоциированных клеток микроокружения с опухолевым субстратом. Применение морфометрического подсчета макрофагов в срезах лимфатических узлов с использованием современного программного обеспечения для анализа изображений позволит прогнозировать течение нодулярного склероза кЛХ в зависимости от относительного содержания CD163-экспрессирующих элементов.

**Цель исследования** — определить прогностическое значение CD163-экспрессирующих макрофагов при нодулярном склерозе кЛХ.

### Материалы и методы

Для исследования использовали парафиновые блоки биопсийного материала лимфатических узлов 45 пациентов, проходивших в период с 2006 по 2018 г. лечение в клинике Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови ФМБА с диагнозом «лимфома Ходжкина, нодулярный склероз». Обследуемые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу ( $n = 17$ ) вошли больные, достигшие полной ремиссии при проведении стандартной полихимиотерапии 1-й линии по схеме BEACOPP-14 (условно благоприятное течение заболевания). Во 2-ю группу ( $n = 28$ ) включены пациенты с рефрактерностью к химиотерапии или минимальным ответом на терапию 1-й и последующих линий, впоследствии получившие аутологичную или аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (условно неблагоприятное течение заболевания). В изучаемых группах соотношение мужчин и женщин составляло 1:1. Медиана возраста – 36 лет. Согласно критериям классификации Ann Arbor (модификация Cotswold) чаще встречались пациенты со II стадией. Большинство больных ( $n = 32$ ) получали лечение по схеме BEACOPP-14. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была проведена 7 пациентам: аутологичная – 6, аллогенная – 1 (см. таблицу).

Для идентификации и визуализации CD163-положительных клеток в исследуемом материале использовали иммуногистохимический метод окрашивания. Экспрессию антигена CD163 (клон MRQ-26, Cell Marque, США) на мембране макрофагов выявляли с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, входящей в набор реактивов EnVISION+ (Dako). Постановку реакций осуществляли по стандартной методике в соответствии с протоколом систем визуализации Dako. Патоморфологическую оценку и подсчет относительного числа CD163-экспрессирующих макрофагов выполняли на световом микроскопе LeicaDM 1000 (Германия) со встроенной фото- и видеокамерой с помощью программного обеспечения анализа изображений ImageScope Color (версия M) с окулярами  $\times 10$  при объективах  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ . Исследования для каждого образца проводились в 10 полях зрения. Морфометрический подсчет относительного числа CD163-положительных клеток выполняли в поле зрения, равном  $0,33 \text{ мм}^2$ .

Для статистической обработки данных применяли программу STADIA. При сравнении количественных показателей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и V Крамера. При оценке качественных признаков применяли  $\chi^2$ -критерий Пирсона с поправкой Йейтса. В случаях малого числа наблюдений анализ проводили с помощью точного двустороннего критерия Фишера (F). Общую, безрецидивную и бессобытийную выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Майера с графическим построением соответствующих кривых. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Характеристика пациентов с диагнозом «лимфома Ходжкина, нодулярный склероз» ( $n = 45$ )

*Hodgkin lymphoma nodular sclerosis patient characteristics ( $n = 45$ )*

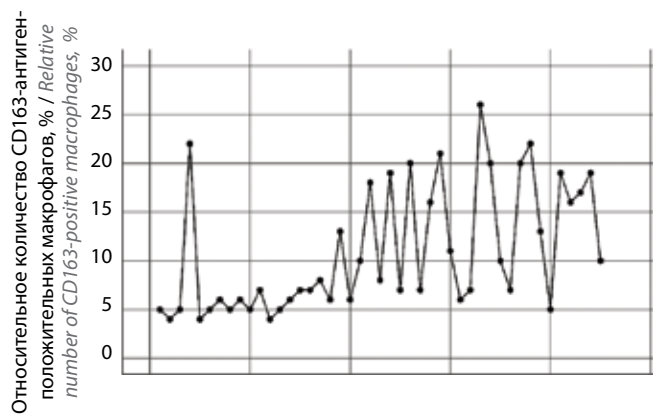
Показатель Parameter	Значение Value
Лечение, $n$ (%): Treatment, $n$ (%):	
полихимиотерапия 1-й линии (BEACOPP-14) 1 <sup>st</sup> line therapy (BEACOPP-14)	32 (71,3)
полихимиотерапия 1-й линии (ABVD) 1 <sup>st</sup> line therapy (ABVD)	3 (6,6)
полихимиотерапия 2-й и последующих линий 2 <sup>nd</sup> and subsequent lines of therapy	3 (6,6)
аутологичная ТГСК autologous HSCT	6 (13,3)
аллогенная ТГСК allogenic HSCT	1 (2,2)
Пол, $n$ (%): Gender, $n$ (%):	
мужской male	23 (51,1)
женский female	22 (48,9)
Медиана возраста на момент постановки диагноза (Q1–Q3), лет Median age at the time of diagnosis, (Q1–Q3), years	36 (28–41)
Стадия, $n$ (%): Stages, $n$ (%):	
I	2 (4,4)
II	20 (44,6)
III	12 (26,6)
IV	11 (24,4)
Международный прогностический индекс (IPS), $n$ (%): International Prognostic Score (IPS), $n$ (%):	
0	10 (22,3)
1–2	32 (71,1)
$\geq 3$	3 (6,6)

**Примечание.** ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

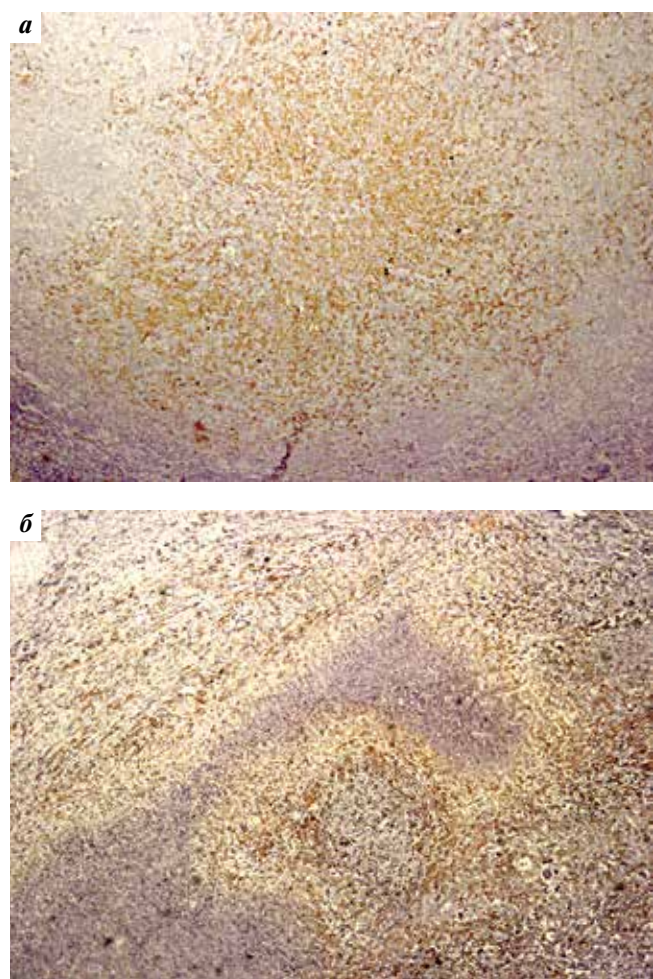
*Note.* HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

### Результаты

На гистологических срезах лимфатических узлов установлены различия в характере расположения и относительном количестве CD163-экспрессирующих макрофагов у пациентов обеих исследуемых групп (рис. 1). Так, у больных 1-й группы макрофаги в препаратах локализовались в отдалении от фиброзных тяжей, располагаясь неравномерно в нодулях в виде небольших или умеренных скоплений с несколько эксцентричным распределением по отношению к лимфоидным узелкам. У пациентов 2-й группы указанные CD163-положительные клетки находились вдоль фиброзных тяжей или на границе между ними и нодулями (циркулярно по периферии нодуля), что напоминало своего рода «барьер», ограждающий опухолевый субстрат от условно здоровой ткани (рис. 2). При сопоставлении



**Рис. 1.** Относительное количество CD163-антигенположительных макрофагов  
 Fig. 1. Relative number of CD163-positive macrophages



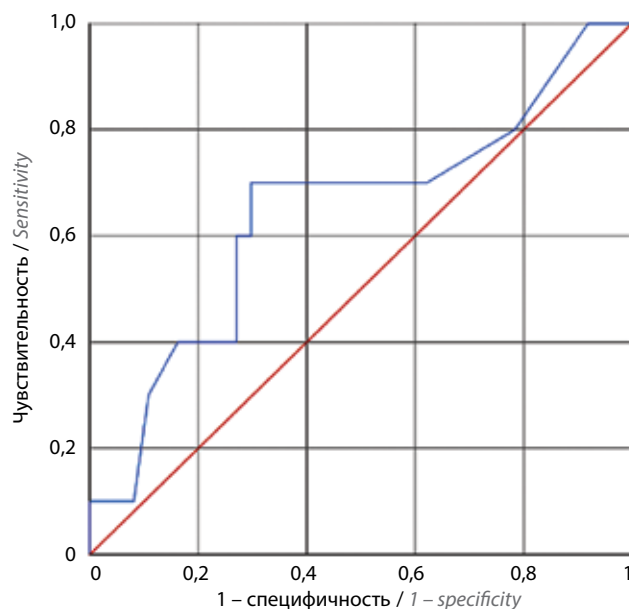
**Рис. 2.** Расположение CD163-положительных макрофагов в лимфатическом узле у пациентов 1-й (а) и 2-й (б) групп (иммуногистохимическая реакция HRP/DAB, × 50)  
 Fig. 2. Localization of CD163-positive macrophages in the lymph node of group 1 (a) and group 2 (b) patient (HRP/DAB immunohistochemical reaction, × 50)

результатов, полученных в 1-й и 2-й группах, установлены статистические различия в характере расположения CD163-положительных клеток ( $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 27,33$ ; отношение шансов/отношение рисков 0,0089/0,2071).

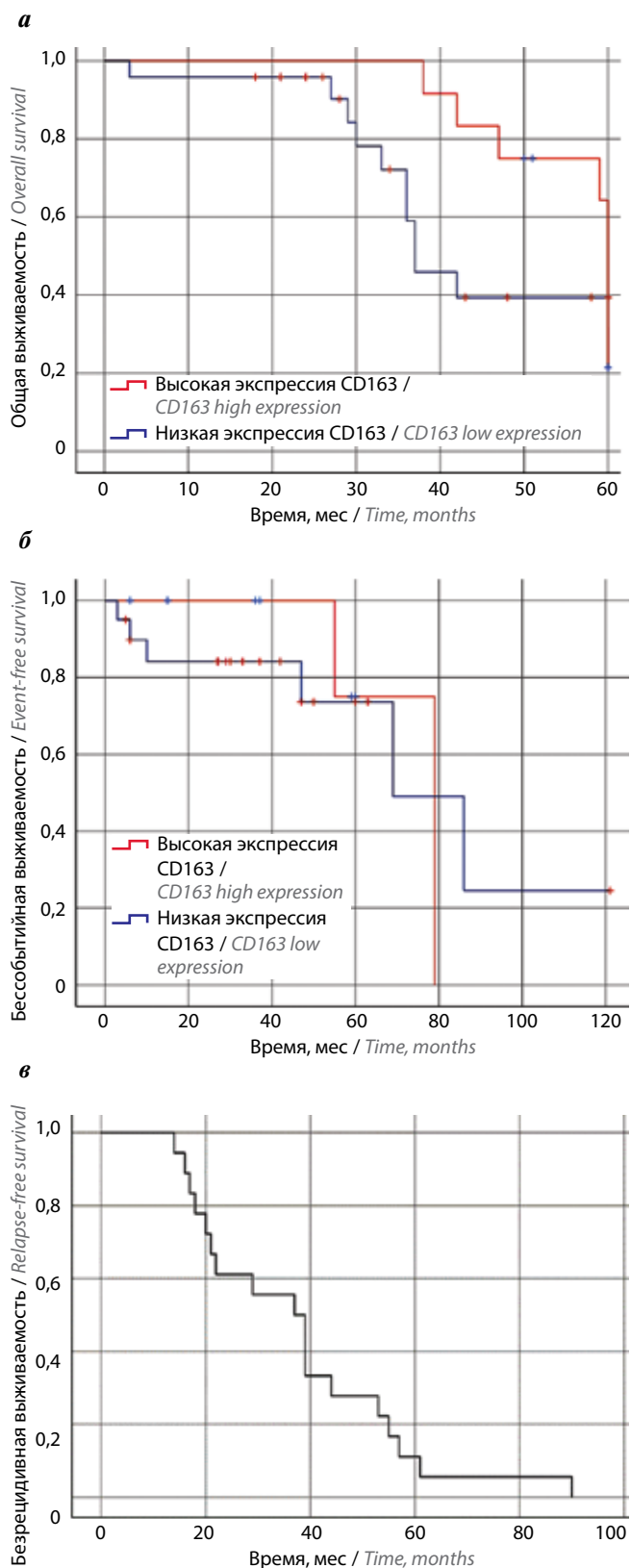
С помощью морфометрического подсчета опухоль-ассоциированных клеток выявлены статистически значимые различия относительного количества CD163-экспрессирующих макрофагов в сравниваемых группах. У пациентов 1-й группы медиана количества CD163-положительных макрофагов статистически значимо ниже по сравнению с таковой у больных 2-й группы: 5,5 (5,0–6,6) % против 13 (7,5–19) % ( $p = 0,001$ ). Достоверных различий по характеру распределения CD163-положительных клеток и относительно их содержанию в лимфатических узлах у больных кЛХ в зависимости от пола, возраста, стадии заболевания и Международного прогностического индекса не получено.

При оценке ROC-кривой установлен оптимальный пороговый уровень экспрессии исследуемого биомаркера – 11 % положительно маркированных клеток с учетом чувствительности 77,8 % и специфичности 72,2 %. Площадь под ROC-кривой составила 0,676 (рис. 3). На основании этих результатов пациентов разделили на группы с высоким ( $\geq 11$  %) и низким ( $< 11$  %) содержанием CD163-положительных опухоль-ассоциированных клеток.

В результате сопоставления зависимости течения заболевания с относительным числом CD163-положительных макрофагов установлены статистически значимые различия. Так, высокое относительное число CD163-антигенположительных клеток ( $\geq 11$  %) чаще встречалось в группе с условно неблагоприятным течением заболевания, чем с благоприятным, в которой высокое содержание маркера не наблюдалось: 58,1 % против 0 % ( $p < 0,001$ ). Низкая доля данных макрофагов в 1,2 раза чаще выявлена у пациентов 1-й группы.



**Рис. 3.** ROC-кривая для переменной CD163 у пациентов с нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина  
 Fig. 3. ROC-curve for CD163 in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma patients



**Рис. 4.** Выживаемость пациентов с нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина в зависимости от уровня экспрессии CD163: а – общая выживаемость; б – бессобытийная выживаемость; в – безрецидивная выживаемость

**Fig. 4.** Survival of patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma depending on the CD163 expression level: а – overall survival; б – event-free survival; в – relapse-free survival

Между исследуемыми признаками отмечена относительно сильная взаимосвязь (V-критерий Крамера 0,566).

На основании мониторинга продолжительности жизни больных нодулярным склерозом лимфомы Ходжкина установлено, что медиана 5-летней общей выживаемости в группе с высоким содержанием CD163-антигенположительных макрофагов соответствовала 60 мес (95 % доверительный интервал 59,4–60,6) по отношению к группе с низким его уровнем – 36 мес (95 % доверительный интервал 30,1–41,9) (рис. 4а). Медиана бессобытийной выживаемости в группе с высоким уровнем CD163-положительных макрофагов составила 79 мес против 69 мес в группе с низким их уровнем. Различия не имели статистической значимости (рис. 4б). У 17 пациентов 1-й группы медиана безрецидивной выживаемости составила 39 мес (рис. 4в).

**Обсуждение**

Макрофаги принимают участие в патогенезе многих онкологических и онкогематологических заболеваний, в том числе кЛХ, о чем сообщают разные зарубежные авторы [11, 13, 14]. Однако такие исследования немногочисленны. Традиционные маркеры для выявления данной популяции клеток с использованием антител CD163, CD68, CD206 демонстрируют высокий диагностический и прогностический потенциал. Согласно данным литературы использование маркера CD68 и его изолированная оценка позволяют судить о роли опухоли-ассоциированных макрофагов в прогнозе течения лимфомы Ходжкина. Выявлено, что уровень экспрессии данного белка коррелирует с рецидивом заболевания и общей выживаемостью пациентов [11]. В результате оценки профиля гена макрофагальных элементов установлено, что увеличение экспрессии CD68 в гистологических препаратах связано со снижением беспрогрессивной выживаемости и повышением вероятности развития рецидива после аутологичной трансплантации стволовых клеток [14]. Однако вышеуказанное моноклональное антитело является относительно неспецифичным, может экспрессировать на гранулоцитарных и дендритных клетках, фибробластах, клетках Купфера и остеокластах, что снижает его значимость как самостоятельного предикторного фактора течения заболевания. В результате оценки динамики содержания CD206-антигенположительных макрофагов установлено, что повышение их относительного количества в ткани лимфатических узлов ассоциировано с более продвинутыми стадиями кЛХ [17].

Одним из специфичных маркеров макрофагальных клеток считается моноклональное антитело CD163 (клон MRQ-26). В нашем исследовании маркер использовался для выявления клеток линии макрофагов/моноцитов с помощью иммуногистохимических методов. Морфометрический анализ позволил достаточно полно оценить относительное количество

CD163-положительных макрофагов, а также сопоставить полученные результаты с клиническими характеристиками 45 пациентов с нодулярным склерозом кЛХ, сформировать дополнительные морфологические критерии прогноза течения заболевания. Отмечено, что относительное количество CD163-положительных экспрессирующих клеток статистически значимо меньше у больных 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы.

Подобные данные получены авторами из Южной Кореи, Саудовской Аравии и Германии [18]. Установлено, что высокое содержание CD163-положительных клеток ассоциировано с большей общей и безрецидивной выживаемостью. Однако абсолютных значений количества маркированных элементов в данных работах не приводилось.

В процессе анализа гистоархитектоники и иммунофенотипической картины рисунка лимфатических узлов установлены особенности расположения CD163-положительных клеток в гистологических препаратах. Так, у больных с благоприятным течением патологического процесса макрофаги в препарате локализовались в отдалении от фиброзных тяжей, располагаясь неравномерно в лимфоидных нодулях в виде небольших или умеренных скоплений. У обследуемых с рефрактерностью к химиотерапии или минимальным ответом на лечение 1-й и последующих линий CD163-положительные клетки располагались радикально вдоль фиброзных тяжей или на границе между ними и нодулями.

Таким образом, впервые получены данные, характеризующие CD163-экспрессирующие макрофаги и их

морфологические и морфометрические особенности. Результаты исследований могут быть использованы при стратификации пациентов с нодулярным склерозом кЛХ на группы риска уже на этапе диагностики для прогнозирования ответа на инициальной стадии терапии, а также для определения персонализированных подходов к лечению.

### Заключение

Установлено, что характер тканевого распределения, а также количественный подсчет субпопуляционного состава реактивного макрофагального микроокружения опухолевой ткани у больных нодулярным склерозом кЛХ могут использоваться в качестве дополнительных морфологических критериев прогнозирования ответа на терапию 1-й линии. При благоприятном прогнозе течения заболевания макрофаги в препарате, как правило, локализованы в отдалении от фиброзных тяжей, распределены неравномерно в виде небольших или умеренных скоплений с эксцентричным распределением клеток по отношению к лимфоидным нодулям. Для пациентов с рефрактерной формой кЛХ характерным оказалось расположение CD163-положительных элементов преимущественно на границе между фиброзными тяжами и нодулями (циркулярно по периферии нодулей). Повышение относительного количества CD163-экспрессирующих кариоцитов типично для больных с минимальным ответом на стандартную терапию 1-й линии. Иммуногистохимическое определение маркера CD163 может использоваться в комплексной диагностике причин рефрактерности.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смирнов В.П., Романов В.С. Клинико-морфологические параллели при классической лимфоме Ходжкина. Медицинский альманах 2017;247:91–5. [Smirnov V.P., Romanov V.S. Clinical and morphological parallels in classic Hodgkin's lymphoma. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac* 2017;247:91–5. (In Russ.)].
- Поляцкин И.Л., Артемьева А.С., Криволапов Ю.А. Пересмотренная классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2017 (4-е издание): опухоли лимфоидной ткани. Архив патологии 2019;81(3):59–65. [Polyatskin I.L., Artem'eva A.S., Krivolapov Yu.A. Revised WHO classification of hematopoietic and lymphoid tissue tumors, 2017 (4<sup>th</sup> edition): lymphoid tissue tumors. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2019;81(3):59–65. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol20198103159.
- Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2018;11(3):234–40. [Mochkin N.E., Sarzhevskiy V.O., Dubinina Yu.N. et al. Outcome of classical Hodgkin's lymphoma treatment based on high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: The experience in the N.I. Pirogov Russian national Medical center of Surgery. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice* 2018;11(3):24–40. (In Russ.)].
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М.: Буки-Веди, 2018. 356 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow: Buki-Vedi, 2018, 356 p. (In Russ.)].
- Jaffe E., Arber D., Campo E. et al. *Hematopathology*. 2<sup>nd</sup> edn. Elsevier, 2016. 1216 p.
- Наср М.Р., Перри А.М., Скрабек П. Патология лимфатических узлов для клиницистов. Пер. с англ. под ред. Ю.А. Криволапова. М.: Практическая медицина, 2019. С. 190–196. [Nasr M.R., Perry A.M., Skrabek P. *Lymph node pathology for clinicians*. Translation from English edited by Yu.A. Krivolapov. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2019. Pp. 190–196. (In Russ.)].
- Минаев М.С., Дьяконов Д.А., Перфилова Е.А. и др. Особенности локализации и количественная оценка содержания CD163-позитивных макрофагов при нодулярном склерозе лимфомы Ходжкина. Вестник гематологии 2019;15(4):44–5. [Minaev M.S., Diakonov D.A., Perfilova E.A. et al. Localization features and quantitative assessment of CD163-positive macrophages in nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma. *Vestnik gematologii* 2019;15(4):44–5. (In Russ.)].

- phoma. Vestnik gematologii = The Bulletin of Hematology 2019;15(4):44–5. (In Russ.).
8. Bain B.J., Matutes E. Lymphoid Malignancies: An Atlas of Investigation and Management. Clinical Publishing, 2007. 152 p.
  9. Медведовская Е.Г. Клинические и биологические факторы прогноза при лимфоме Ходжкина. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 124 с. [Medvedovskaya E.G. Clinical and biological prognostic factors in Hodgkin's lymphoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2018. 124 p. (In Russ.).]
  10. Тумян Г.С. Клиническая и иммунофенологическая характеристика лимфомы Ходжкина. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 37 с. [Tumyan G.S. Clinical and immunomorphological characteristics of Hodgkin's lymphoma. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2004. 37 p. (In Russ.).]
  11. Al Sayed Ahmed H., Raslan W.F., Deifalla A.H.S., Fathallah M.D. CD163 is a predictive biomarker for prognosis of classical Hodgkin's lymphoma in Saudi patients. Mol Clin Oncol 2019;11(1):67–76. DOI: 10.3892/mco.2019.1850.
  12. Harris J.A., Jain S., Ren Q. et al. CD163 versus CD68 in tumor associated macrophages of classical hodgkin lymphoma. Diagn Pathol 2012;7(1):12. DOI: 10.1186/1746-1596-7-12.
  13. Koh Y.W., Park C.S., Yoon D.H. et al. CD163 expression was associated with angiogenesis and shortened survival in patients with uniformly treated classical Hodgkin lymphoma. PLoS One 2014;9(1):e87066. DOI: 10.1371/journal.pone.0087066.
  14. Steidl C., Lee T., Shah S.P. et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;362(110):875–85. DOI: 10.1056/NEJMoa0905680.
  15. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Internet Archive, 2017. 435–438 p.
  16. Мамаев Н.Н., Афанасьев Б.В., Ганапиев А.А. и др. Гематология. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Мамаева. СПб.: СпецЛит, 2019. 656 с. [Mamaev N.N., Afanasiev B.V., Ganapiev A.A. et al. Hematology. Physician Guide. Ed. N.N. Mamaev. Saint-Petersburg: SpetsLit, 2019. 656 p. (In Russ.).]
  17. Arlt A., von Bonin F., Rehberg T. et al. High CD206 levels in Hodgkin lymphoma-educated macrophages are linked to matrix-remodeling and lymphoma dissemination. Mol Oncol 2020;14(3):571–89. DOI: 10.1002/1878-0261.12616.
  18. Werner L., Dreyer J.H., Hartmann D. et al. Tumor-associated macrophages in classical Hodgkin lymphoma: hormetic relationship to outcome. Sci Rep 2020;10(1):9410. DOI: 10.1038/s41598-020-66010-z.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией патоморфологии кандидату медицинских наук Дмитрию Андреевичу Дьяконову за бескорыстную помощь в процессе научных исследований, коллективу лаборатории за качественную и оперативную работу, а также медицинскому директору ГК «МедИнвестГрупп» Алексею Александровичу Кузьмину, поддерживавшему исследования на начальном этапе и давшему рекомендации по написанию статьи. Авторы отдельно благодарят администрацию института и Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере за доверие и финансовую поддержку исследования.

**Acknowledgment.** Authors express thanks to the Head of Pathomorphology Laboratory, PhD D.A. Dyakonov for his selfless assistance in scientific research; to the laboratory staff for high-quality work; as well as to the Medical director of MedInvestGroup, A.A. Kuzmin for his research support at the initial stage and manuscript writing recommendations. The authors are grateful to the administration of the Institute and the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology for their trust and financial support of the study.

**Вклад авторов**

М.С. Минаев: сбор, систематизация и интерпретация клинических данных, выполнение практической части исследования, статистический анализ данных;  
 Е.А. Перфилова: написание текста рукописи, выполнение практической части исследования, статистический анализ и интерпретация данных;  
 Д.А. Дьяконов: разработка концепции и дизайна исследования, формулировка выводов;  
 А.А. Кузьмин, Д.М. Коновалов: проверка критически важного интеллектуального содержания статьи, формулировка выводов;  
 Н.Б. Павлова: анализ и интерпретация данных;  
 И.В. Парамонов: организация проведения исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

**Authors' contributions**

M.S. Minaev: collection, systematization and interpretation of clinical data, practical part of the study, statistical analysis;  
 E.A. Perfilova: article writing, practical part of the study, statistical analysis, data interpretation;  
 D.A. Diakonov: study concept and design, conclusions;  
 A.A. Kuzmin, D.M. Konovalov: article editing, conclusions;  
 N.B. Pavlova: data analysis and interpretation;  
 I.V. Paramonov: study organization, article editing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.С. Минаев / M.S. Minaev: <https://orcid.org/0000-0001-8106-6391>  
 Е.А. Перфилова / E.A. Perfilova: <https://orcid.org/0000-0002-1138-9184>  
 Д.А. Дьяконов / D.A. Diakonov: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>  
 Д.М. Коновалов / D.M. Konovalov: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено при поддержке ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (грант по договору № 14160ГУ/2019).

**Financing.** The study was performed with the support of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency and Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (grant under contract No. 14160GU/2019).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Протокол № 31 от 20.10.2020.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical Biological Agency. Protocol No. 31 dated 20.10.2020.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 29.10.2020. **Принята к публикации:** 10.12.2020.

**Article submitted:** 29.10.2020. **Accepted for publication:** 10.12.2020.