Georgian Scientists
ქართველი მეცნიერები
Vol. 8 Issue 2, 2026
https://doi.org/10.52340/gs.2026.08.02.20

# CD163-პოზიტიური მაკროფაგების ექსპრესიის თავისებურებები საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების პერიტონეუმის იმპლანტებში: ციფრული პათოლოგიის რაოდენობრივი კვლევა

**ნიკოლოზ სარაული[1]; რემა ღვამიჩავა[2];ნინო მუსერიძე[3]; გიორგი ბურკაძე[4];შოთა კეპულაძე[5]**

[1]თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი; ქირურგი; გინეკოლოგი; [2] თსსუ ონკოლოგიის დეპარტამენტის პროფესორი; [3]თბილისის სამედიცინო აკადემიის პათოლოგიური ანატომიის მიმართულების ხელმძღვანელი; პროფესორი; პათომორფოლოგი, ემბრიოლოგი; [4]თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი; ექიმი, პათოლოგანატომი; [5]თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი, პათოლოგანატომი

## აბსტრაქტი

სიმსივნის პერიტონური დისემინაცია საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების კრიტიკულად მნიშვნელოვანი მახასიათებელია და განსაზღვრულ როლს ასრულებს დაავადების პროგრესირებასა და არახელსაყრელ კლინიკურ გამოსავალში. სულ უფრო მეტი მტკიცებულება მიუთითებს, რომ სიმსივნის მიკროგარემო, განსაკუთრებით სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები, მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს მეტასტაზურ ქცევას. CD163 არის M2-პოლარიზებული მაკროფაგების კარგად დამკვიდრებული მარკერი, რომელიც დაკავშირებულია იმუნოსუპრესიასთან და სიმსივნის ხელშეწყობასთან. თუმცა, CD163-დადებითი მაკროფაგების სივრცითი განაწილება და რაოდენობრივი მახასიათებლები საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების პერიტონურ იმპლანტებში ჯერ კიდევ არასაკმარისად არის შესწავლილი.

ამ კვლევის მიზანი იყო CD163-დადებითი მაკროფაგების ინფილტრაციის შეფასება საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების სპექტრში და მათი სივრცითი განაწილების ანალიზი პერიტონურ იმპლანტებში. რეტროსპექტულად გაანალიზდა სულ 42 შემთხვევა, მათ შორის სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეები, დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა და მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა. CD163-ის გამოსავლენი იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა ჩატარდა ფორმალინით ფიქსირებულ, პარაფინში ჩაყალიბებულ ქსოვილის ანათლებზე. ციფრული მთლიანი სლაიდის ვიზუალიზაცია (WSI) და რაოდენობრივი ანალიზი გამოყენებული იქნა მაკროფაგების სიმკვრივის (უჯრედები/მმ²) შესაფასებლად წინასწარ განსაზღვრულ კომპარტმენტებში,

მათ შორის სტრომულ უბნებში, სიმსივნის ცენტრში, ინვაზიურ ფრონტზე და სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისში.
CD163-დადებითი მაკროფაგების სიმკვრივის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა დაფიქსირდა მთელ ჰისტოლოგიურ სპექტრში, ყველაზე დაბალი მაჩვენებლებით მოსაზღვრე სიმსივნეებში და ყველაზე მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში. ყველაზე გამოხატული განსხვავებები გამოვლინდა სტრომულ კომპარტმენტში, ინვაზიურ ფრონტზე და სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისში ($p < 0.001$). სივრცულმა ანალიზმა აჩვენა მაკროფაგების უპირატესი დაგროვება პერისიმსივნურ რეგიონებში, რომლებიც დაკავშირებულია ინვაზიასთან, ხოლო სიმსივნის ცენტრის რეგიონებში დაფიქსირდა შედარებით დაბალი სიმკვრივე. გამოვლინდა ძლიერი კორელაცია მაკროფაგების სიმკვრივეებს შორის სტრომულ და ინვაზიურ კომპარტმენტებში, რაც მიუთითებს კოორდინირებულ მიკროგარემოს რემოდელირებაზე.
ეს დასკვნები აჩვენებს CD163-დადებითი მაკროფაგების პროგრესულ მატებას და სივრცით გადანაწილებას საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების პერიტონურ იმპლანტანტებში. კვლევის შედეგები ადასტურებს მაკროფაგებით განპირობებული იმუნური მოდულაციისა და სტრომული ურთიერთქმედების როლს სიმსივნის პროგრესირებასა და მეტასტაზურ გავრცელებაში. CD163-დადებითი მაკროფაგების სივრცითი რაოდენობრივი შეფასება შეიძლება ღირებულ ინფორმაციას გვაწვდიდეს სიმსივნის ბიოლოგიის შესახებ და წარმოადგენს პოტენციურ მიდგომას საკვერცხის კიბოს მიკროგარემოზე დაფუძნებული რისკების სტრატიფიკაციისთვის.

**საკვანძო სიტყვები:** CD163; სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები; საკვერცხის კიბო; სეროზული კარცინომა; პერიტონური იმპლანტები; სიმსივნის მიკროგარემო;

## შესავალი

საკვერცხის ეპითელური ავთვისებიანი სიმსივნე ქალის რეპროდუქციული სისტემის ერთ-ერთ ყველაზე აგრესიულ ავთვისებიან სიმსივნეს წარმოადგენს და მსოფლიოში გინეკოლოგიური კიბოთი გამოწვეული სიკვდილიანობის წამყვან მიზეზად რჩება.[1] არახელსაყრელი პროგნოზი ძირითადად განპირობებულია იმით, რომ პაციენტთა უმრავლესობას დიაგნოზი გვიან სტადიაზე დიაგნოსტირდება, როდესაც დაავადება უკვე საკვერცხის მიღმა გავრცელებულია. [2] ჰემატოგენურად მეტასტაზირებული მრავალი სოლიდური სიმსივნისგან განსხვავებით, საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეებისათვის დამახასიათებელია ტრანსცელომური დისემინაციის გზით გავრცელების გზა, რაც იწვევს პერიტონური და ომენტური იმპლანტების წარმოქმნას.[3] ეს მეტასტაზური დეპოზიტები არ არის მხოლოდ პირველადი სიმსივნის პასიური გაგრძელება, არამედ წარმოადგენს ბიოლოგიურად აქტიურ წარმონაქმნებს, სადაც სიმსივნე-მიკროგარემოს ურთიერთქმედება კრიტიკულ როლს ასრულებს დაავადების პროგრესირებაში, თერაპიულ რეზისტენტობასა და რეციდივში.[3,4]

საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების ბიოლოგიური ქცევა მოიცავს კარგად შესწავლილ და დამკვირდებულ სპექტრს, სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეებიდან დაწყებული დაბალი და მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებამდე. სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეები ხასიათდება ეპითელური პროლიფერაციით დესტრუქციული სტრომული ინვაზიის გარეშე, მაშინ როდესაც დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა ავლენს ინდოლენტურ ზრდას ინვაზიური პოტენციალით, ხოლო მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა ავლენს გამოხატულ გენომურ არასტაბილურობას, მაღალ პროლიფერაციულ აქტივობას და აგრესიულ კლინიკურ ქცევას. მნიშვნელოვანია, რომ ამ ტიპის სიმსივნის პერიტონური იმპლანტები ასევე ავლენენ განსხვავებულ მორფოლოგიურ და ბიოლოგიურ მახასიათებლებს. [5,6]არაინვაზიური იმპლანტები, როგორც წესი, ასოცირდება მოსაზღვრე სიმსივნეებთან, ხოლო ინვაზიური იმპლანტები უფრო ხშირად შეინიშნება კარცინომებში, განსაკუთრებით მაღალი ხარისხის დაზიანებებში. ეს პროგრესირება ასახავს არა მხოლოდ შინაგან სიმსივნურ უჯრედულ ცვლილებებს, არამედ მიმდებარე მიკროგარემოს დინამიურ ცვლილებებსაც.

კვლევების შედეგად დაგროვილი მზარდი მტკიცებულებები მიუთითებს, რომ სიმსივნის მიკროგარემო ცენტრალურ როლს ასრულებს საკვერცხის კიბოს გავრცელებასა და პროგრესირებაში.[6,7] მუცლის ღრუ ქმნის უნიკალურ გარემოს, რომელიც შედგება მეზოთელური უჯრედების, ფიბრობლასტების, იმუნური უჯრედების, უჯრედგარე მატრიქსის კომპონენტებისა და ხსნადი ფაქტორებისგან, რომლებიც ერთობლივად გავლენას ახდენენ სიმსივნური უჯრედების გადარჩენაზე, ადჰეზიაზე, ინვაზიასა და პროლიფერაციაზე. ამ კომპონენტებს შორის, იმუნური უჯრედები - განსაკუთრებით მაკროფაგები - წარმოიშვნენ სიმსივნის ქცევის ძირითად რეგულატორებად.[8–10] სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები (TAM) მაღალი პლასტიურობის უჯრედებია, რომლებსაც შეუძლიათ ფუნქციური ფენოტიპების სპექტრის მიღება მიკროგარემოს სიგნალების საპასუხოდ. მაკროფაგები კატეგორიზებულია კლასიკურად გააქტიურებულ (M1-ის მსგავს) მაკროფაგებად, რომლებიც ავლენენ პროანთებით და სიმსივნის საწინააღმდეგო ეფექტებს, და ალტერნატიულად გააქტიურებულ (M2-ის მსგავს) მაკროფაგებად, რომლებიც ხელს უწყობენ ქსოვილების აღდგენას, იმუნური სისტემის დათრგუნვას და სიმსივნის პროგრესირებას.[10–12]

CD163 არის M2-პოლარიზებული მაკროფაგების კარგად დამკვიდრებული მარკერი და ფართოდ გამოიყენება სიმსივნის ხელშემწყობი მაკროფაგების პოპულაციების იდენტიფიცირებისთვის სხვადასხვა ავთვისებიან სიმსივნეებში.[13–15] CD163-დადებითი მაკროფაგები ასოცირდება ანთების საწინააღმდეგო ფუნქციებთან, შემაკავებელ აქტივობასთან და ციტოკინებისა და ზრდის ფაქტორების სეკრეციასთან, რომლებიც ხელს უწყობენ სიმსივნის ზრდას და იმუნური სისტემისგან თავის არიდებას.[16,17] საკვერცხის კიბოს დროს, CD163-დადებითი მაკროფაგების გაზრდილი ინფილტრაცია დაკავშირებულია დაავადების შორსწასულ სტადიასთან, ცუდ პროგნოზთან და ქიმიოთერაპიის მიმართ რეზისტენტობასთან.[1] ეს მაკროფაგები ხელს უწყობენ იმუნოსუპრესიული მიკროგარემოს შექმნას ციტოტოქსიური T-უჯრედული რეაქციების

ინჰიბირებით, T-უჯრედული მარეგულირებელი აქტივობის ხელშეწყობით და ანგიოგენეზისა და სტრომის რემოდელირების გაძლიერებით.

საკვერცხის კიბოს დროს პერიტონური იმპლანტაციის პროცესი მოიცავს რამდენიმე თანმიმდევრულ ეტაპს, მათ შორის სიმსივნური უჯრედების პირველადი დაზიანებიდან გამოყოფას, პერიტონურ სითხეში გადარჩენას, მეზოთელურ ზედაპირთან ადჰეზიას, სუბმეზოთელურ სტრომაში შეჭრას და ახალ მიკროგარემოს ფარგლებში პროლიფერაციას. მაკროფაგები აქტიურად არიან ჩართულნი ამ პროცესების რამდენიმე ეტაპზე, განსაკუთრებით სიმსივნური უჯრედების ადჰეზიის ხელშეწყობაში, მეზოთელური ბარიერების გაწმენდასა და უჯრედგარე მატრიქსის რემოდელირებაში.[1] გარდა ამისა, ინვაზიური ფრონტისა და სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისზე არსებული მაკროფაგები სტრატეგიულად არიან განლაგებული სიმსივნურ უჯრედებსა და მიმდებარე ქსოვილებს შორის ურთიერთქმედების შუამავლად, რითაც გავლენას ახდენენ მეტასტაზური კოლონიზაციის ეფექტურობაზე.

საკვერცხის კიბოს ბიოლოგიაში მაკროფაგების აღიარებული მნიშვნელობის მიუხედავად, პერიტონურ იმპლანტებში CD163-დადებითი მაკროფაგების სივრცითი განაწილება და რაოდენობრივი მახასიათებლები ჯერ კიდევ არასაკმარისად არის დახასიათებული. აქამდე არსებული კვლევების უმეტესობა ფოკუსირებულია პირველად სიმსივნურ ქსოვილზე ან აფასებს იმუნურ ინფილტრაციას არაკომპარტმენტალიზებული მეთოდით, სიმსივნის ცენტრის, სტრომული რეგიონებისა და ინვაზიური ფრონტების განსხვავების გარეშე. თუმცა, ციფრული პათოლოგიისა და სივრცითი ანალიზის ტექნიკის ახალი მონაცემები მიუთითებს, რომ იმუნური უჯრედების ლოკალიზაციას სიმსივნის კონკრეტულ კომპარტმენტებში მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური და პროგნოზული შედეგები მოაქვს. მაგალითად, იმუნური უჯრედების სიმკვრივე ინვაზიურ კიდეზე უფრო მჭიდრო კორელაციაშია კლინიკურ შედეგებთან, ვიდრე სიმსივნის საერთო ინფილტრატი.

ამ კვლევის მიზანია საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების პერიტონურ იმპლანტებში CD163-დადებითი მაკროფაგების ინფილტრაციის რაოდენობრივი შეფასება, განსაკუთრებული ყურადღება გამახვილებულია სივრცით განაწილებასა და ჰისტოლოგიურ ჯგუფებს შორის განსხვავებებზე. სტრომაში, სიმსივნის ცენტრში, ინვაზიურ ფრონტზე და სიმსივნე-სტრომას ინტერფეისის კომპარტმენტებში მაკროფაგების სიმკვრივის ანალიზით, ეს კვლევა ცდილობს გამოავლინოს იმუნური უჯრედების ლოკალიზაციის ნიმუშები, რომლებიც შეიძლება იყოს სიმსივნის პროგრესირებისა და მეტასტაზური ქცევის საფუძველი. გარდა ამისა, კვლევის ერთერთი მიზანია პასუხი გასცეს კითხვას, შეიძლება თუ არა მაკროფაგების სიმკვრივე იყოს განმსაზღვრელი პარამეტრი მოსაზღვრე, დაბალი ხარისხის და მაღალი ხარისხის დაზიანებებს შორის, რითაც ხელს უწყობს სიმსივნის ჰეტეროგენულობის უფრო დახვეწილ გაგებას.

## მასალები და მეთოდები

კვლევა წარმოადგენს რეტროსპექტულ, კოჰორტულ კვლევას, რომელიც ჩატარდა ფორმალინით ფიქსირებულ, პარაფინში ჩაყალიბებულ (FFPE) ქსოვილის ნიმუშებზე, რომლებიც მიღებული იქნა პაციენტებისგან, რომლებსაც დიაგნოსტირებული ჰქონდათ პერიტონური და/ან ომენტალური იმპლანტებით მიმდინარე საკვერცხის სეროზული სიმსივნეები. კვლევა ჩატარდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტში. ყველა პროცედურა განხორციელდა ინსტიტუციური კვლევის კომიტეტის ეთიკური სტანდარტებისა და ჰელსინკის დეკლარაციის პრინციპების შესაბამისად. კვლევის პროტოკოლი დამტკიცებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ინსტიტუციური მიმოხილვის საბჭოს - ეთიკის კომისიის მიერ.

**შემთხვევების შერჩევა და კვლევის დიზაინი:** კვლევაში ჩართული იყო სულ 42 შემთხვევა. შემთხვევები შეირჩა პათოლოგიის ლაბორატორიის საარქივო მასალებიდან განსაზღვრული კვლევის პერიოდის განმავლობაში, წარმომადგენლობითი პერიტონური ან ომენტალური იმპლანტის ქსოვილის ხელმისაწვდომობისა და იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზისთვის ადეკვატური შენახვის საფუძველზე. ჩართული იყო მხოლოდ შემთხვევები, რომლებსაც ჰქონდათ დადასტურებული საკვერცხის სეროზული სიმსივნის ჰისტოპათოლოგიური დიაგნოზი.

კოჰორტაში შედიოდა სამი დიაგნოსტიკური ჯგუფი: სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეები იმპლანტებით, დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა და მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა. ჰისტოლოგიური კლასიფიკაცია ჩატარდა თანამედროვე დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების მიხედვით, ჰემატოქსილინითა და ეოზინით (H&E) შეღებილი ანათლების საფუძველზე.

**ჰისტოპათოლოგიური შეფასება:** ყველა სლაიდი დამოუკიდებლად განხილულ იქნა ბრმად ორი დამოუკიდებელი პათოლოგანატომის მიერ დიაგნოზის დასადასტურებლად და იმპლანტების მორფოლოგიური მახასიათებლების შესაფასებლად. განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო იმპლანტის მახასიათებლებს, მათ შორის არქიტექტურულ ნიმუშს, სტრომულ რეაქციას და ინვაზიის მახასიათებლებს. შემდგომი იმუნოჰისტოქიმიური და ციფრული ანალიზისთვის საინტერესო რეგიონები შეირჩა მორფოლოგიური კრიტერიუმების საფუძველზე და მოიცავდა სიმსივნის ცენტრს, სტრომულ უბნებს, ინვაზიურ ფრონტს და სიმსივნე-სტრომას ინტერფეისს.

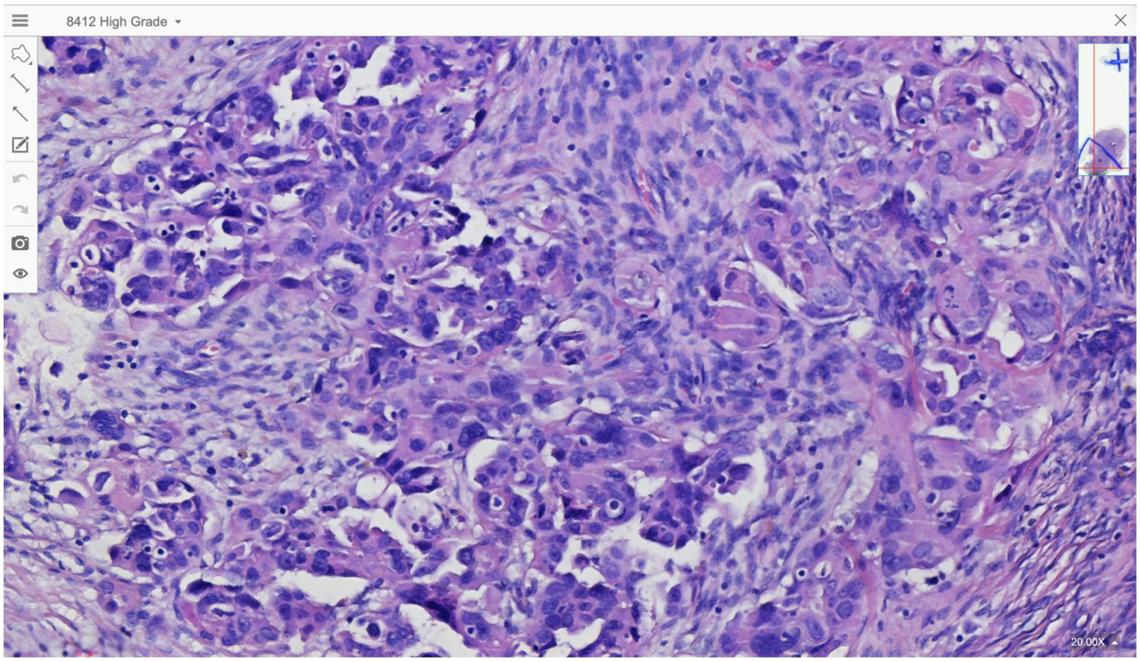
**იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა:** CD163-ის იმუნოჰისტოქიმიური შეღებვა ჩატარდა FFPE ქსოვილის ანათლებზე ავტომატური შეღებვის პლატფორმის გამოყენებით (Leica Bond-Max, Leica Biosystems, გერმანია). 3-4 μm სისქის ანათლები დაიჭრა პარაფინის ბლოკებიდან და ფიქსირება მოხტა დადებითად დამუხტულ სლაიდებზე. დეპარაფინიზაციისა და რეჰიდრატაციის შემდეგ, ანტიგენის აღდგენა ჩატარდა

შესაბამისი ბუფერული პირობების გამოყენებით, მწარმოებლის პროტოკოლის მიხედვით.

CD163-ის საწინააღმდეგო პირველადი ანტისხეული (კლონი 10D6, Leica Biosystems) გამოყენებული იქნა სტანდარტიზებული განზავებით, რასაც მოჰყვა ინკუბაცია და აღდგენა პოლიმერზე დაფუძნებული დეტექციის სისტემის გამოყენებით, დიამინობენზიდინის (DAB) ქრომოგენის სახით. ანათლები შეღებილი იქნა ჰემატოქსილინით. ანალიზის სანდოობის უზრუნველსაყოფად, თითოეულ შემთხვევაში ჩართული იყო შესაბამისი დადებითი და უარყოფითი კონტროლი.

CD163 ექსპრესია იდენტიფიცირებული იქნა, როგორც ციტოპლაზმური შეღებვა მაკროფაგებში. რაოდენობრივი ანალიზისთვის განხილული იქნა მხოლოდ უჯრედები მაკროფაგების მკაფიო მორფოლოგიური მახასიათებლებითა და დადებითი შეღებვით.

**სლაიდის ციფრული ანალიზი:** ყველა შეღებილი ანათალი ციფრული გახდა/დიგიტალიზდა მთელი სლაიდის სკანერის (Motic) გამოყენებით მაღალი გარჩევადობით. ციფრული სურათები გაანალიზდა გამოსახულების ანალიზის პროგრამული უზრუნველყოფის (QuPath/ImageJ) გამოყენებით, რაც საშუალებას იძლევა CD163-დადებითი უჯრედების სტანდარტიზებული და რეპროდუცირებადი რაოდენობრივი განსაზღვრის.




*სურათი 2. სურათზე ნაჩვენებია კვლევაში ჩართული შემთხვევის ციფრული გამოსახულება (WSI) H&E ტექნოლოგიით, საკვლევი ჯგუფი საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის იმპლანტი, 200X;*

თითოეული შემთხვევისთვის განისაზღვრა ინტერესის მრავალი რეგიონი (ROI), მათ შორის სიმსივნის ცენტრი, სტრომული კომპარტმენტი, ინვაზიური ფრონტი და

სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისი. გარდა ამისა, იდენტიფიცირებული იქნა ცხელი წერტილების არეალი CD163-დადებითი მაკროფაგების ყველაზე მაღალი სიმკვრივით.

რაოდენობრივი ანალიზი ჩატარდა თითოეულ კომპარტმენტში CD163-დადებითი უჯრედების რაოდენობის გამოთვლით კვადრატულ მილიმეტრზე (უჯრედები/მმ²). დაფიქსირდა შემდეგი ცვლადები:

- CD163_ST_უჯრედები_მმ² (სტრომული კომპარტმენტი)/ CD163_ST_cells_mm² (stromal compartment);
- CD163_ცხელი წერტილის_უჯრედები_მმ² (ყველაზე მაღალი სიმკვრივის რეგიონები)/ CD163_Hotspot_cells_mm² (highest-density regions);
- CD163_სიმსივნური ცენტრის_უჯრედები_მმ²/ CD163_TumorCenter_cells_mm²;
- CD163_ინვაზიური წინა ფრონტი_უჯრედები_მმ²/ CD163_InvasiveFront_cells_mm²;
- CD163_ინტერფეისის_უჯრედები_მმ² (სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისი)/ CD163_Interface_cells_mm² (tumor–stroma interface);

**მონაცემთა შეგროვება:** კლინიკოპათოლოგიური მონაცემები ამოღებული იქნა სამედიცინო ჩანაწერებიდან და პათოლოგიის მომართვის ფურცლებიდა/ანგარიშებიდან. ეს მოიცავდა პაციენტის ასაკს, ჰისტოლოგიურ დიაგნოზს და დამატებით კლინიკურ პარამეტრებს. თუმცა, ზოგიერთ შემთხვევაში არასრული კლინიკური მონაცემების გამო, ანალიზის ძირითადი აქცენტი იყო იმუნოჰისტოქიმიურ და სივრცულ რაოდენობრივ ცვლადებზე.

ყველა მონაცემი შეყვანილი იქნა სტატისტიკური ანალიზისთვის შექმნილ სტრუქტურირებულ მონაცემთა ნაკრებში, სადაც თითოეულ შემთხვევას მინიჭებული ჰქონდა უნიკალური იდენტიფიკატორი.

**სტატისტიკური ანალიზი:** სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით (ვერსია 26.0). უწყვეტი ცვლადები გამოიხატა მედიანებით და კვარტილთაშორისი დიაპაზონებით, CD163 სიმკვრივის მნიშვნელობების აბნორმალური განაწილების გათვალისწინებით.

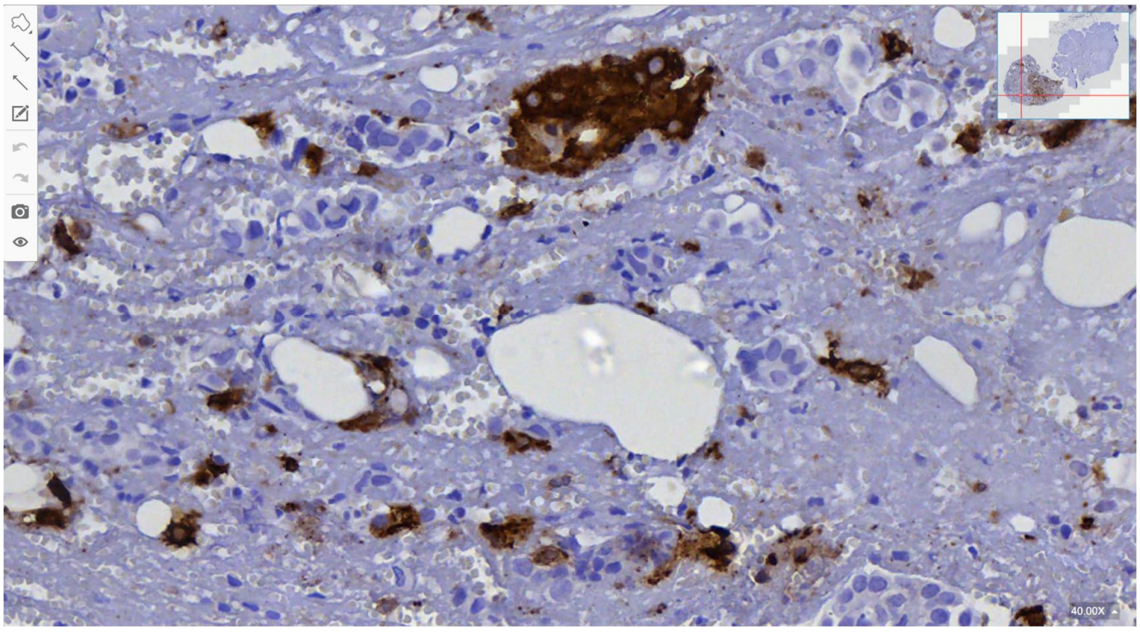
სამ დიაგნოსტიკურ ჯგუფს შორის შედარება ჩატარდა კრუსკალ-ვალის ტესტის გამოყენებით. როდესაც სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები გამოვლინდა, წყვილური შედარებები ჩატარდა მან-უიტნის U ტესტის გამოყენებით, მრავლობითი ტესტირებისთვის შესაბამისი კორექტირებით.

CD163 სიმკვრივეს შორის კორელაცია სხვადასხვა სივრცითი კომპარტმენტებში შეფასდა სპერმანის რანგის კორელაციის კოეფიციენტის გამოყენებით. 0.05-ზე ნაკლები p-მნიშვნელობა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ჩაითვალა.

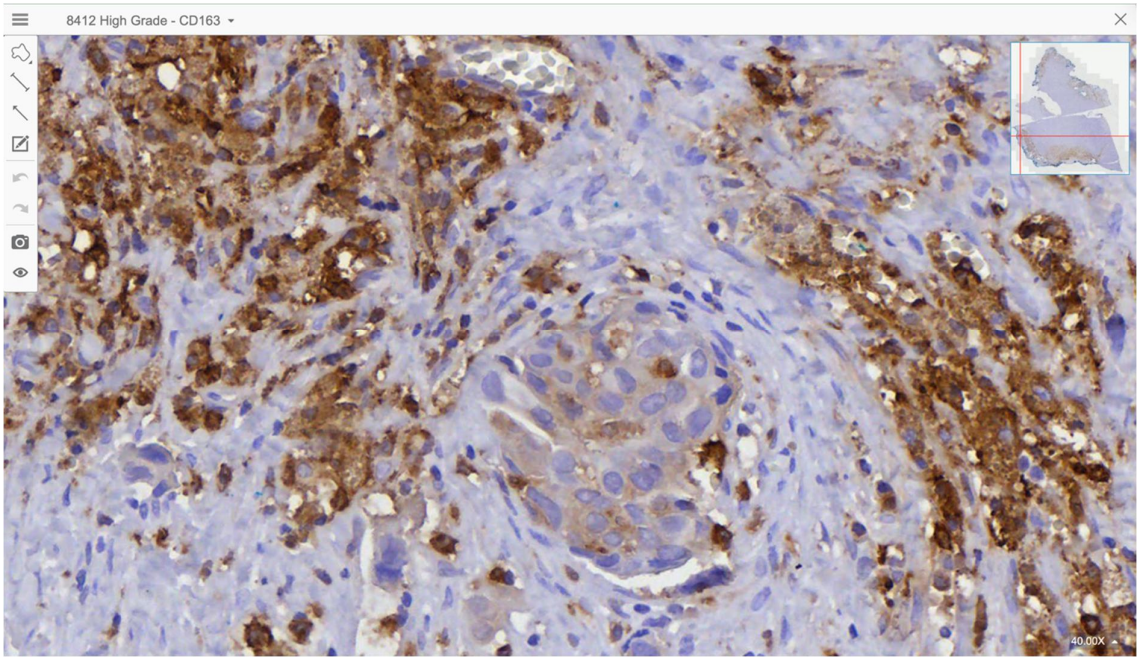
## კვლევის შედეგები

კვლევა მოიცავდა პერიტონური და ომენტალური იმპლანტების მქონეს საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების 42 შემთხვევს. კოჰორტაში შედიოდა სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეები, დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა და მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა, რაც საშუალებას იძლეოდა შეფასებულიყო CD163-დადებითი მაკროფაგების ინფილტრაცია სეროზული სიმსივნის პროგრესირების მთელ სპექტრში. რაოდენობრივი შეფასება ჩატარდა ციფრული გამოსახულების ანალიზის გამოყენებით, მაკროფაგების სიმკვრივე გამოითვალა უჯრედებით მმ²-ზე წინასწარ განსაზღვრული სივრცითი კომპარტმენტების ჩათვლით, მათ შორის სტრომული უბნები, სიმსივნის ცენტრი, ინვაზიური ფრონტი და სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისი.

ყველა შემთხვევაში, CD163-დადებითმა მაკროფაგებმა აჩვენეს არათანაბარი სივრცითი განაწილება, უპირატესი ლოკალიზაციით სტრომულ და **პერისიმსივნურ კომპარტმენტებ**ში, სიმსივნის უჯრედების სიმკვრივის რეგიონების ნაცვლად. მაკროფაგების ყველაზე მაღალი სიმკვრივე მუდმივად **დაფიქსირდა ინვაზიურ ფრონტზე** და სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისზე, ხოლო **ყველაზე დაბალი სიმკვრივეები გამოვლინდა სიმსივნის ცენტრში.**




*სურათი 3. სურათზე ნაჩვენებია საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომის პერიტონეუმის იმპლანტში CD163-ის ექსპრესია, IHC, 400X, WSI;*




*სურათი 4. სურათზე ნაჩვენებია საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომის პერიტონეუმის იმპლანტში CD163-ის ექსპრესია, IHC, 400X, WSI;*

CD163-დადებითი მაკროფაგების ინფილტრაციის მკაფიო და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გრადიენტი გამოვლინდა სამ ჰისტოლოგიურ ჯგუფში. სტრომულ კომპარტმენტში, CD163_ST_უჯრედების_მმ² საშუალო მნიშვნელობები აჩვენებდა პროგრესულ ზრდას დაახლოებით 82 უჯრედიდან/მმ²-დან სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნის იმპლანტებში 285 უჯრედამდე/მმ²-მდე დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში და 520 უჯრედამდე/მმ²-მდე მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში. ეს განსხვავება ძალიან მნიშვნელოვანი იყო (კრუსკალ-უოლისის $H = 38.59$, $p < 0.001$), რაც მიუთითებს მაკროფაგების სიმკვრივესა და სიმსივნის ხარისხს შორის ძლიერ კავშირზე.

ცხელი წერტილების ანალიზმა გამოავლინა მსგავსი ნიმუში, სადაც CD163_ცხელი წერტილების_უჯრედები_მმ² აჩვენებდა მნიშვნელოვან ზრდას ჯგუფებს შორის. მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომის იმპლანტანტებში გამოვლინდა ყველაზე მაღალი ცხელი წერტილების სიმკვრივე, რომელიც 900 უჯრედს/მმ²-ზე მეტ მნიშვნელობებს აღწევდა, ხოლო მოსაზღვრე იმპლანტები მნიშვნელოვნად დაბალი დარჩა. ეს დასკვნა ასახავს CD163-დადებითი მაკროფაგების ფოკალურ კლასტერიზაციას აგრესიულ სიმსივნის მიკროგარემოში.

სივრცითი კომპარტმენტის ანალიზმა კიდევ უფრო გამოავლინა მნიშვნელოვანი განსხვავებები მაკროფაგების განაწილებაში. CD163_InvasiveFront_cells_mm²-მა აჩვენა მკვეთრი ეტაპობრივი ზრდა მოსაზღვრედან მაღალი ხარისხის იმპლანტებამდე ($H = 37.49$, $p < 0.001$), მაღალი ხარისხის სიმსივნეებში კი აღინიშნა მაკროფაგების მკვრივი დაგროვება ინვაზიურ ფრონტზე. ანალოგიურად, CD163_Interface_cells_mm²-მა აჩვენა ძალიან მნიშვნელოვანი განსხვავებები ჯგუფებს შორის, საშუალო მნიშვნელობებით

დაახლოებით 165 უჯრედი/მმ² მოსაზღვრე იმპლანტებში, 470 უჯრედი/მმ² დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში და 995 უჯრედი/მმ² მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში ($H = 37.49$, $p < 0.01$).

ამის საპირისპიროდ, CD163_TumorCenter_cells_mm²-მა აჩვენა შედარებით დაბალი მნიშვნელობები ყველა ჯგუფში, თუმცა თანდათანობითი ზრდა მაინც დაფიქსირდა მოსაზღვრედან მაღალი ხარისხის სიმსივნეებამდე. ეს მიუთითებს, რომ მაკროფაგების ინფილტრაცია სივრცით ჰეტეროგენულია და უპირატესად ასოცირდება სტრომულ ურთიერთქმედების ზონებთან და არა სიმსივნური უჯრედებით მდიდარ უბნებთან.

კორელაციის ანალიზმა აჩვენა ძლიერი დადებითი კორელაცია CD163 სიმკვრივეებს შორის სხვადასხვა სივრცულ კომპარტმენტებში. კერძოდ, CD163_ST_cells_mm²-მა აჩვენა მნიშვნელოვანი კორელაცია CD163_InvasiveFront_cells_mm²-თან, ხოლო CD163_Interface_cells_mm²-მა აჩვენა ძლიერი კავშირი როგორც სტრომულ, ასევე ინვაზიურ წინა კომპარტმენტებთან, რაც მიუთითებს მაკროფაგების კოორდინირებულ მოზიდვასა და დაგროვებაზე სიმსივნის მიკროგარემოში.

საერთო ჯამში, ჰისტოლოგიურ ჯგუფებს შორის ყველაზე განმასხვავებელი ცვლადები იყო CD163_ST_cells_mm², CD163_InvasiveFront_cells_mm² და CD163_Interface_cells_mm², რომელთაგან ყველამ აჩვენა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები და თანმიმდევრული ბიოლოგიური გრადიენტები. ეს დასკვნები მიუთითებს CD163-დადებითი მაკროფაგების პროგრესულ გამდიდრებაზე მოსაზღვრედან მაღალი ხარისხის საკვერცხის სეროზულ სიმსივნის იმპლანტებამდე, უპირატესი ლოკალიზაციით სიმსივნის ინვაზიურ წინა ნაწილზე და სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისზე.

დაკვირვებული სივრცითი და რაოდენობრივი ნიმუშები ადასტურებს მოდელს, რომელშიც CD163-დადებითი მაკროფაგები ხელს უწყობენ სტრომის რემოდელირებას, სიმსივნის ინვაზიასა და საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების პერიტონურ იმპლანტებში მეტასტაზური მიკროგარემოს შექმნას.

| პარამეტრი | მოსაზღვრე (მედიანა [IQR]) | დაბალი ხარისხის (მედიანა [IQR]) | მაღალი ხარისხის (მედიანა [IQR]) | p-მნიშვნელობა |
|---|---|---|---|---|
| **CD163_ST_cells_mm² (სტრომა)** | 82 | 285 | 520 | <0.001 |
| **CD163_Hotspot_cells_mm²** | 170 | 410 | 920 | <0.001 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **CD163_TumorCenter_cells_mm²** | 45 | 160 | 340 | <0.001 |
| **CD163_InvasiveFront_cells_mm²** | 120 | 380 | 850 | <0.001 |
| **CD163_Interface_cells_mm²** | 165 | 470 | 995 | <0.001 |

*ცხრილი 6. CD163-პოზიტიური მაკროფაგების რაოდენობრივი შეფასება სხვადასხვა იმპლანტებში;*

## კვლევის შედეგების ანალიზი

კვლევის შედეგემა აჩვენა CD163-დადებითი მაკროფაგების მკაფიო და პროგრესული მატება საკვერცხის სეროზული სიმსივნური იმპლანტების მთელ სპექტრში, ყველაზე მაღალი სიმკვრივით აღინიშნება მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომა და ყველაზე დაბალი - მოსაზღვრე დაზიანებები. მნიშვნელოვანია, რომ ეს ზრდა არ არის ერთგვაროვანი, მაგრამ აჩვენებს მკაფიო სივრცულ ნიმუშს, უპირატესი აკუმულაციით სტრომულ კომპარტმენტში, ინვაზიურ ფრონტზე და სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისში. ეს დასკვნები ადასტურებს იმ კონცეფციას, რომ ქცევასთან პერიტონურ იმპლანტებში მაკროფაგებით განპირობებული მიკროგარემოს რემოდელირება მჭიდრო კავშირშია სიმსივნის პროგრესირებასთან და მეტასტაზურ.[18,19]

CD163 ფართოდ არის აღიარებული, როგორც M2-პოლარიზებული სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების მარკერი, რომლებიც მონაწილეობენ იმუნური სისტემის დათრგუნვაში, უჯრედგარე მატრიქსის რემოდელირებაში, ანგიოგენეზსა და სიმსივნის ინვაზიაში.[20–22] მოსაზღვრიდან მაღალი ხარისხის დაზიანებებამდე გამოვლენილი გრადიენტი მიუთითებს, რომ მაკროფაგების პოლარიზაცია იმუნოსუპრესიული ფენოტიპისკენ ძლიერდება სიმსივნის აგრესიულობის ზრდასთან ერთად. მოსაზღვრე იმპლანტებში, CD163-ის შედარებით დაბალი სიმკვრივე შეესაბამება შეზღუდულ ინვაზიურ პოტენციალსა და ნაკლებად ჰეტეროგენულ მიკროგარემოს. ამის საპირისპიროდ, მაღალი ხარისხის იმპლანტები ავლენენ მაკროფაგებით გამოხატულ გამდიდრებას, რაც მიუთითებს ბიოლოგიურად აქტიური მეტასტაზური ნიშის ჩამოყალიბებაზე.

CD163-დადებითი მაკროფაგების სივრცითი განაწილება დამატებით ინფორმაციას გვაწვდის მათი ფუნქციური როლის შესახებ. ინვაზიური ფრონტისა და სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისზე ყველაზე მაღალი სიმკვრივე მიუთითებს, რომ ეს რეგიონები სიმსივნე-მასპინძლის ურთიერთქმედების კრიტიკულ ზონებს წარმოადგენს. ამ კომპარტმენტებში მაკროფაგები, სავარაუდოდ, მონაწილეობენ სიმსივნური უჯრედების შეჭრის ხელშეწყობაში პროტეოლიზური ფერმენტების სეკრეციის, სტრომული ფიბრობლასტების მოდულაციისა და ანგიოგენეზის ხელშეწყობის გზით. სიმსივნის ცენტრში მაკროფაგების შედარებით დაბალი სიმკვრივე კიდევ უფრო ხაზს უსვამს იმას, რომ მათი ძირითადი როლი არ არის თავად სიმსივნური უჯრედების კლასტერებში,

არამედ მიმდებარე მიკროგარემოს ფორმირებაში სიმსივნის გაფართოებისა და გავრცელების მხარდასაჭერად.

სტრომულ, ინვაზიურ ფრონტსა და CD163 ინტერფეის სიმკვრივეს შორის დაფიქსირებული ძლიერი კორელაცია მიუთითებს მაკროფაგების კოორდინირებულ მოზიდვასა და გააქტიურებაზე სივრცულ კომპარტმენტებში. ეს ადასტურებს ჰიპოთეზას, რომ მაკროფაგების ინფილტრაცია არ არის შემთხვევითი, არამედ წარმოადგენს სიმსივნიდან მიღებული სიგნალებითა და სტრომული ურთიერთქმედებებით განპირობებულ რეგულირებად პროცესს. ასეთი კოორდინირებული სივრცითი ორგანიზაცია აღწერილია სხვა მყარ სიმსივნეებში და სულ უფრო მეტად აღიარებულია, როგორც სიმსივნის პროგრესირების დამახასიათებელი ნიშანი.[21,22]

კვლევას აქვს რამდენიმე შეზღუდვა. პირველ რიგში, ის რეტროსპექტულია დიზაინით და შემოიფარგლება ერთი მარკერის ანალიზით. მიუხედავად იმისა, რომ CD163 მაკროფაგების პოლარიზაციის შესახებ ღირებულ ინფორმაციას გვაწვდის, ის იმუნური მიკროგარემოს სრულ სირთულეს ვერ ასახავს. მეორეც, სრული კლინიკური დაკვირვების მონაცემების ნაკლებობა ზღუდავს გადარჩენის სანდო ანალიზის ჩატარების და მაკროფაგების სიმკვრივის პაციენტის შედეგებთან პირდაპირი კორელაციის შესაძლებლობას.

ამ შეზღუდვების მიუხედავად, კვლევას რამდენიმე ძლიერი მხარე აქვს. რაოდენობრივი ციფრული პათოლოგიის გამოყენება საშუალებას იძლევა მაკროფაგების სიმკვრივის ზუსტი და რეპროდუცირებადი გაზომვისა სივრცულ კომპარტმენტებში. სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ჯგუფის ჩართვა უზრუნველყოფს მკაფიო ბიოლოგიურ გრადიენტს, ხოლო პერიტონულ იმპლანტებზე ფოკუსირება ეხება საკვერცხის კიბოს ბიოლოგიის კლინიკურად მნიშვნელოვან, მაგრამ ნაკლებად შესწავლილ ასპექტს. ჯგუფებს შორის დაფიქსირებული თანმიმდევრული და მნიშვნელოვანი განსხვავებები მიუთითებს, რომ CD163-დადებითი მაკროფაგები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სიმსივნის პროგრესირებაში.

მომავალმა კვლევებმა უნდა გააფართოვოს ეს მიდგომა დამატებითი იმუნური მარკერების, როგორიცაა CD8 და FOXP3, ჩართვით, რათა უკეთ დახასიათდეს ბალანსი იმუნურ აქტივაციასა და დათრგუნვას შორის.

## დასკვნა

CD163-დადებითი მაკროფაგები ავლენენ პროგრესულ ინფილტრაციას საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების პერიტონეურ იმპლანტებში, ყველაზე მაღალი სიმკვრივე შეინიშნება მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში და ყველაზე დაბალი - მოსაზღვრე

დაზიანებებში. რაოდენობრივმა ციფრულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ მაკროფაგების სივრცითი ინფილტრაცია ჰეტეროგენულია და უპირატესად ლოკალიზებულია სტრომულ კომპარტმენტებში, ინვაზიურ ფრონტებსა და სიმსივნე-სტრომის ინტერფეისულ რეგიონებში, სიმსივნის ცენტრების ნაცვლად.

CD163-დადებითი მაკროფაგების სიმკვრივის გამოვლენილი ეტაპობრივი ზრდა ჰისტოლოგიურ სპექტრში მიუთითებს მაკროფაგებით განპირობებულ მიკროგარემოს რემოდელირებასა და სიმსივნის პროგრესირებას შორის მჭიდრო კავშირზე. ინვაზიურ ფრონტზე და ინტერფეისულ რეგიონებში მაკროფაგების განსაკუთრებით მაღალი დაგროვება ადასტურებს CD163-დადებითი მაკროფაგების როლს სტრომულ ურთიერთქმედებაში, ადგილობრივ ინვაზიასა და მეტასტაზურ დისემინაციაში.

ეს დასკვნები მიუთითებს, რომ CD163-დადებითი მაკროფაგების სივრცული რაოდენობრივი შეფასება შეიძლება წარმოადგენდეს სასარგებლო მიდგომას საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების პერიტონეური იმპლანტების ბიოლოგიური ქცევის დასახასიათებლად. კვლევა კიდევ უფრო ხაზს უსვამს სიმსივნის მიკროგარემოს მნიშვნელობას საკვერცხის კიბოს პროგრესირებაში და ადასტურებს საკვერცხის სეროზული ნეოპლაზიის შორსწასული სტადიის შემთხვევების დროს მაკროფაგებზე ორიენტირებული თერაპიული სტრატეგიების პოტენციურ მნიშვნელობას.

## გამოყენებული ლიტერატურა


1. Devadze R, Gvenetadze A, Burkadze G, Kepuladze S. Distribution of tumor-associated macrophages and M1/M2 polarization in different types and grades of ovarian tumors. Indian Journal of Pathology and Oncology Journal homepage: www.ijpo.co.in Original Research Article [homepage on the Internet] 2022 [cited 2026 Apr 30];9(4):318–321. Available from: https://doi.org/10.18231/j.ijpo.2022.076

2. Heidarpour M, Hoseini-Beheshti M-S, Id M, Derakhshan ID. Evaluation of the relationship between CD163 positive macrophages and prognostic factors in serous ovarian tumors. Immunopathol Persa [homepage on the Internet] 2020 [cited 2026 Apr 30];6(2):23. Available from: www.immunopathol.comm

3. Hagemann T, Wilson J, Burke F, et al. Ovarian Cancer Cells Polarize Macrophages Toward A Tumor-Associated Phenotype. The Journal of Immunology 2006;176(8):5023–5032.

4. Duluc D, Corvaisier M, Blanchard S, et al. Interferon-γ reverses the immunosuppressive and protumoral properties and prevents the generation of human tumor-associated macrophages. Int J Cancer 2009;125(2):367–373.

5. Alvero AB, Montagna MK, Craveiro V, Liu L, Mor G. Distinct Subpopulations of Epithelial Ovarian Cancer Cells Can Differentially Induce Macrophages and T Regulatory Cells Toward a Pro-Tumor Phenotype. American Journal of Reproductive Immunology 2012;67(3):256–265.

6. Alvero AB, Chen R, Fu HH, et al. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravel the mechanisms for repair and chemo-resistance. Cell Cycle 2009;8(1):158–166.

7. Biswas SK, Gangi L, Paul S, et al. A distinct and unique transcriptional program expressed by tumor-associated macrophages (defective NF-κB and enhanced IRF-3/STAT1 activation). Blood 2006;107(5):2112–2122.

8. Schutyser E, Struyf S, Proost P, et al. Identification of biologically active chemokine isoforms from ascitic fluid and elevated levels of CCL18/pulmonary and activation-regulated chemokine in ovarian carcinoma. Journal of Biological Chemistry 2002;277(27):24584–24593.

9. Kryczek I, Zou L, Rodriguez P, et al. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. Journal of Experimental Medicine 2006;203(4):871–881.

10. No JH, Moon JM, Kim K, Kim YB. Prognostic significance of serum soluble CD163 level in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Obstet Invest 2013;75(4):263–267.

11. Chen R, Alvero AB, Silasi DA, Mor G. Inflammation, cancer and chemoresistance: Taking advantage of the toll-like receptor signaling pathway. American Journal of Reproductive Immunology 2007;57(2):93–107.

12. Kulbe H, Chakravarty P, Leinster DA, et al. A dynamic inflammatory cytokine network in the human ovarian cancer microenvironment. Cancer Res 2012;72(1):66–75.

13. Reinartz S, Schumann T, Finkernagel F, et al. Mixed-polarization phenotype of ascites-associated macrophages in human ovarian carcinoma: Correlation of CD163 expression, cytokine levels and early relapse. Int J Cancer 2014;134(1):32–42.

14. Torroella-Kouri M, Silvera R, Rodriguez D, et al. Identification of a subpopulation of macrophages in mammary tumor-bearing mice that are neither M1 nor M2 and are less differentiated. Cancer Res 2009;69(11):4800–4809.

15. Zhang M, He Y, Sun X, et al. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients. J Ovarian Res 2014;7(1).

16. Robinson-Smith TM, Isaacsohn I, Mercer CA, et al. Macrophages mediate inflammation-enhanced metastasis of ovarian tumors in mice. Cancer Res 2007;67(12):5708–5716.

17. Neyen C, Plüddemann A, Mukhopadhyay S, et al. Macrophage Scavenger Receptor A Promotes Tumor Progression in Murine Models of Ovarian and Pancreatic Cancer. The Journal of Immunology 2013;190(7):3798–3805.

18. Tomšová M, Melichar B, Sedláková I, Šteiner I. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2008;108(2):415–420.

19. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. Trends Immunol 2002;23(11):549–555.

20. Zhorzholiani P, Bokhua Z, Kepuladze S, Burkadze G. The Role of M1 and M2 Macrophages in the Progression of Endometrial Hyperplasia to Endometrioid Adenocarcinoma. Georgian Scientists [homepage on the Internet] 2025 [cited 2026 Apr 30];7(1):24–37. Available from: https://journals.4science.ge/index.php/GS/article/view/3371

21. Takaishi K, Komohara Y, Tashiro H, et al. Involvement of M2-polarized macrophages in the ascites from advanced epithelial ovarian carcinoma in tumor progression via Stat3 activation. Cancer Sci 2010;101(10):2128–2136.

22. Kawamura K, Komohara Y, Takaishi K, Katabuchi H, Takeya M. Detection of M2 macrophages and colony-stimulating factor 1expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors. Pathol Int 2009;59(5):300–305.

# CD163-Positive Macrophage Enrichment in Peritoneal Implants of Serous Ovarian Tumors: A Quantitative Digital Pathology Study


## Abstract

Peritoneal dissemination is a defining feature of epithelial ovarian cancer and plays a central role in disease progression and poor clinical outcome. Increasing evidence suggests that the tumor microenvironment, particularly tumor-associated macrophages, contributes significantly to metastatic behavior. CD163 is a well-established marker of M2-polarized macrophages associated with immune suppression and tumor promotion. However, the spatial distribution and quantitative characteristics of CD163-positive macrophages in peritoneal implants of serous ovarian tumors remain insufficiently characterized.

This study aimed to evaluate CD163-positive macrophage infiltration across the spectrum of serous ovarian tumors and to analyze their spatial distribution within peritoneal implants. A total of 42 cases, including serous borderline tumors, low-grade serous carcinoma, and high-grade serous carcinoma, were retrospectively analyzed. Immunohistochemical staining for CD163 was performed on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections. Digital whole-slide imaging and quantitative analysis were used to assess macrophage density (cells/mm²) in predefined compartments, including stromal areas, tumor center, invasive front, and tumor–stroma interface.

A statistically significant increase in CD163-positive macrophage density was observed across the histological spectrum, with the lowest values in borderline tumors and the highest in high-grade serous carcinoma. The most pronounced differences were identified in the stromal compartment, invasive front, and tumor–stroma interface ($p < 0.001$). Spatial analysis demonstrated preferential accumulation of macrophages in peritumoral regions associated with invasion, while tumor center regions showed comparatively lower densities. Strong correlations were identified between macrophage densities in stromal and invasive compartments, indicating coordinated microenvironmental remodeling.

These findings demonstrate progressive enrichment and spatial redistribution of CD163-positive macrophages in peritoneal implants of serous ovarian tumors. The observed patterns support the role of macrophage-mediated immune modulation and stromal interaction in tumor progression and metastatic dissemination. Quantitative spatial assessment of CD163-positive macrophages may provide valuable insight into tumor biology and represents a potential approach for microenvironment-based stratification in ovarian cancer.



**Keywords:** CD163; tumor-associated macrophages; ovarian cancer; serous carcinoma; peritoneal implants; tumor microenvironment;



**ავტორთა შესახებ ინფორმაცია:**

**ნიკოლოზ სარაული** - თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; ექიმი; ქირურგი; გინეკოლოგი;
**Nikoloz Sarauli - PhD student at Tbilisi State Medical University; Doctor; Surgeon; Gynaecologist;**
nsarauli.mmc@gmail.com
+995 577 780 977

**რემა ღვამიჩავა** - თსსუ ონკოლოგიის დეპარტამენტის პროფესორი;
**Rema Ghvamichava -** Professor of the Department of Oncology, Tbilisi State Medical University;
r.gvamichava@tsmu.edu

**ნინო მუსერიძე** - თბილისის სამედიცინო აკადემიის პათოლოგიური ანატომიის მიმართულების ხელმძღვანელი; პროფესორი; პათომორფოლოგი, ემბრიოლოგი;
Nino Museridze - Head of the Pathological Anatomy Department of the Tbilisi Medical Academy; Professor; Pathomorphologist, Embryologist;
n_museridze@mail.ru
https://orcid.org/0009-0007-4526-2505

**გიორგი ბურკაძე** - თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი; პროფესორი;
Giorgi Burkadze - Head of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; Professor;
https://orcid.org/0000-0002-5028-4537
burkadze@yahoo.com

**შოთა კეპულაძე** - თსსუ მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი; ექიმი პათოლოგანატომი;
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
Shota Kepuladze - Associate Professor of the Department of Molecular Pathology, Tbilisi State Medical University; Doctor of Pathology;
Shota.kepuladze@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-5919-5581