

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НК-КЛЕТКАМИ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БИОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ОПУХОЛИ И ЭРИТРОПОЭЗОМ

В.А. Мкртчян, И.К. Воротников, О.А. Чернышева, А.Д. Палладина, Н.Н. Тупицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

Цель исследования. Целью работы явилось изучение НК-клеток костного мозга больных раком молочной железы и особенностей эритропоэза у этих больных.

Материалы и методы. В работе представлены данные о составе клеток врожденного иммунитета в костном мозге 64 больных операбельным раком молочной железы, а также 10 женщин с доброкачественными процессами в молочной железе.

Результаты. Достоверных различий в составе клеток врожденного иммунитета у больных раком в сравнении с группой пациенток с доброкачественными процессами не установлено. У больных раком молочной железы с низким уровнем пролиферативной активности опухоли Ki-67 (менее 20%) уровни НК-клеток (CD56+CD3- и CD16+CD3-) в костном мозге были достоверно более высокими, чем у больных с высоким индексом пролиферации опухолевых клеток. Именно эти популяции НК-клеток были взаимосвязаны с нарушениями эритропоэза у больных раком молочной железы и были достоверно более высокими в случаях сниженного содержания базофильных и полихроматофильных нормобластов.

Заключение. В целом наши данные указывают на существование взаимосвязи между НК-клетками костного мозга и биологическими особенностями опухоли, а также особенностями гемопоэза у больных раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, НК-клетки, эритропоэз.

BONE MARROW NK-CELLS IN BREAST CANCER PATIENTS ARE INTERDEPENDENT WITH BIOLOGICAL PECULIARITIES OF TUMOR AND PATIENT'S ERYTHROPOIESIS

V.A. Mkrtchyan, I.K. Vorotnikov, O.A. Chernysheva, A.D. Palladina, N.N. Tupitsyn

1Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Objective of the study. The aim of the work was to study bone marrow NK cells of patients with breast cancer and the features of erythropoiesis in these patients.

Materials and methods. In the article, we provide data of natural immunity cell content in bone marrow of 64 breast cancer patients and 10 women with non-malignant processes in breast.

Results. There were no significant differences in natural immunity cells between groups of patients with malignant and non-malignant processes in breast. NK-cell levels (CD56+CD3- and CD16+CD3-) in bone marrow were much higher in patients with low level of proliferative activity (Ki-67) of cancer cells than in a group of patients with high proliferative activity cancer cells. That NK-cell populations (CD56+CD3- and CD16+CD3-) were interdependent with the erythropoiesis disturbances in breast cancer patients and were significantly higher in cases with reduced content of basophilic and polychromatophylic normoblasts.

Conclusion. In general, our data indicate the existence of relations between bone marrow NK-cells and biological peculiarities of tumor as well as erythropoiesis in breast cancer patients.

Keywords: breast cancer, NK-cells, erythropoiesis.

Введение

В последние годы наряду с традиционными исследованиями адаптивного иммунитета все большее внимание уделяется врожденному иммунитету, так как доказана важная роль этого звена противоопухолевой защиты. Роль врожденного иммунитета доказана при саркомах [1, 2], раке желудка [3], меланоме и других опухолях. Ряд ведущих онкологов отводит ведущее место врожденному иммунитету при опухолях [4].

Клеточными лимфоидными эффекторами врожденного иммунитета являются NK-клетки, CD5+ B1-лимфоциты, продуцирующие естественные антитела, TCR $\gamma\delta$ - лимфоциты.

Специфическое распознавание опухолевых клеток антителами-эффекторами врожденного иммунитета, продуцируемыми B1-лимфоцитами, происходит при взаимодействии этих антител с опухоле-ассоциированными гликанами злокачественных клеток [5]. Описаны иммунодефициты, основанные на недостаточности в сыворотке крови больных раком молочной железы (РМЖ) антител к опухоле-ассоциированному гликану Le^C [6]. В механизме действия NK-клеток важную роль играет утрата молекул HLA-I класса на раковых клетках в процессе опухолевой прогрессии [7].

Изучению особенностей иммунитета при РМЖ уделяется достаточно большое внимание. Доказана роль интратуморальных лимфоцитов и, в частности, CD8+ клеток в прогнозе заболевания на ранних стадиях (N0) [7]. В костном мозге больных увеличено содержание ряда эффекторов противоопухолевого иммунитета [8].

Костный мозг является органом, в котором происходят генерация и созревание клеток врожденного и приобретенного иммунитета. Часть из них накапливается в костном мозге, и уровни, так же как и субпопуляционный состав этих клеток, при злокачественных опухолях имеют отличия от нормы. По нашим данным, как субпопуляционный состав клеток врожденного иммунитета в костном мозге, так и эритропоз у больных злокачественными опухолями имеют ряд особенностей [9, 10]. Вместе с тем клеточные показатели врожден-

ного иммунитета в костном мозге больных РМЖ практически не изучались. Их исследование является, несомненно, актуальной задачей, так как позволит глубже понять иммунные механизмы контроля длительного персистирования диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге этих больных. Это, в свою очередь, может служить основанием для разработки методов воздействия на иммунную систему костного мозга с целью эрадикации диссеминированных опухолевых клеток.

Материалы и методы

Исследование проведено у 64 больных операбельным РМЖ. Возраст женщин — от 28 до 77 лет, медиана — 56 лет. В табл. 1 представлено распределение больных по стадиям заболевания.

У всех больных проводилось морфологическое исследование костного мозга (миелограмма).

Имунологическое исследование субпопуляций костного мозга проводили методом многоцветной проточной цитометрии; панель антител для исследования представлена в табл. 2.

Исследования субпопуляций лимфоцитов костного мозга проводили в гейте CD45⁺⁺ клеток с низкими характеристиками бокового светорассеяния лазерного луча (SSC^{low}). Пробы 1 и 2 предназначены для изучения врожденного звена В-клеточного иммунитета (B1-клеток). Проба 3 — характеристика TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов. Пробы 4–6 — характеристика NK- и NKT-лимфоцитов. Проба 7 — оценка цитотоксического потенциала Т-клеток и NK-клеток. Проба 8 — дополнительные маркеры характеристики субпопуляций Т- и NK-клеток.

Сбор клеток и запись соответствующих файлов проводили на проточном цитометре FACSCANTO II. Анализ данных выполняли с помощью программы FCS 3.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS.

Результаты

Одной из главных задач работы явилось изучение показателей врожденного иммунитета на основании уровней субпопуляций

Распределение больных раком молочной железы по стадиям заболевания

Стадия	Количество больных	Процент больных
0 стадия TisN0M0	2	3,1
IA — T1N0M0	20	31,3
IIa — T1N1M0	10	15,6
IIa — T2N0M0	11	17,2
IIb — T2N1M0	8	12,5
IIb — T3N0M0	2	3,1
IIIa — T2N2M0	4	6,3
IIIa — T3N1M0	1	1,6
IIIa — T3N2M0	1	1,6
Не определена	3	4,7
IIIc — T2N3	2	3,1
Итого	64	100,0

лимфоидных клеток в костном мозге при РМЖ в сравнении с доброкачественными процессами, а также изучение этих субпопуляций при РМЖ в зависимости от клинических и биологических особенностей опухоли.

Из числа В-клеток врожденного иммунитета нами были изучены зрелые (CD45++) В1-лимфоциты (CD19+, CD20+) костного мозга, экспрессирующие на мембране молекулу CD5. Естественные киллерные клетки (NK-клетки), изученные в работе, включали

две субпопуляции (CD56+CD3- и CD16+CD3-); разумеется, наряду с этим были изучены и зрелые Т-клетки (CD3+), экспрессирующие эти рецепторы (CD16, CD56). Кроме того, из числа Т-клеток врожденного иммунитета были изучены TCR $\gamma\delta$ -лимфоциты.

Сравнение показателей при РМЖ и доброкачественных процессах в ней не выявило существенных различий. В качестве сравнения оценили уровни зрелых Т- и В-лимфоцитов костного мозга у больных РМЖ, которые также

Таблица 2

Специфичность антител и их флуоресцентная метка, использованные для изучения субпопуляций лимфоидных клеток у больных раком молочной железы

№ пробы	Флуорохромы и специфичность антител							
	FITC	PE	PerCP-Cy5	PerCP-Cy7	APC	APC-H7	V450	V500
1	CD20	CD95	CD27	CD5	CD3	CD19	CD4	CD45
2	CD22	CD38	CD27	CD5	CD3	CD19	–	CD45
3	CD4	CD25	CD3	TCR $\gamma\delta$	CD5	CD8	CD2	CD45
4	CD16	CD45RO	CD3	CD56	CD94	CD8	CD2	CD45
5	CD16	HLA-DR	CD3	CD56	CD94	CD8	CD2	CD45
6	CD16	CD7	CD3	CD56	CD94	CD8	CD2	CD45
7	Perforin	Granzyme	CD3	CD56	CD94	–	–	CD45
8	CD57	CD26	CD3	CD56	CD94	–	–	CD45

не различались. Из числа изученных субпопуляций только Т-клетки, экспрессирующие CD16, были несколько более высокими (различия близки к достоверным, $p = 0,055$) у больных РМЖ в сравнении с доброкачественными процессами в молочной железе: $3,4 \pm 0,89\%$ ($n = 49$) и $1,45 \pm 0,4\%$ ($n = 9$), $p = 0,055$. По остальным субпопуляциям различий не выявлено. Пример выраженной пропорции CD16+CD3+ клеток представлен на рис. 1.

Не установлено достоверных различий в уровне костномозговых субпопуляций клеток врожденного иммунитета у больных РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухолевых клеток (рецепторы эстрогенов, прогестерона, Her2/neu).

Интересные и достоверные связи показателей субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга были обнаружены в зависимости от уровней пролиферативной активности раковых клеток (Ki-67), эти данные представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, обе изученные субпопуляции NK-клеток (CD16+CD3-, CD56+CD3-) были достоверно более высокими у больных с низким пролиферативным индексом (менее 20% Ki-67+ опухолевых

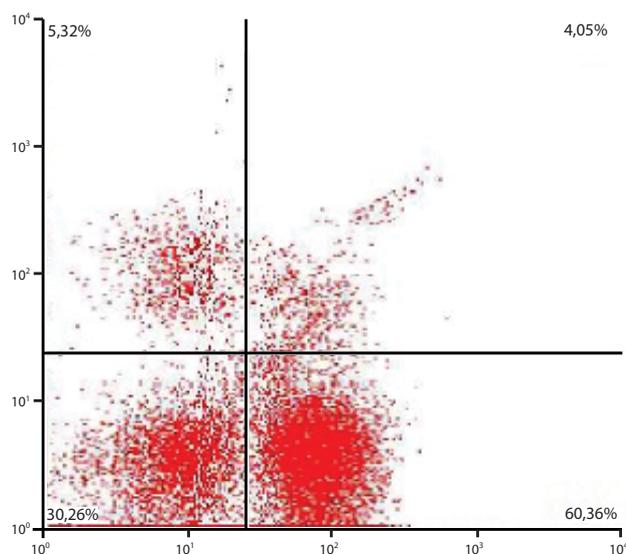


Рис. 1. Данные в гейте лимфоцитов (CD45++SSC^{low}) костного мозга больной раком молочной железы с выраженной пропорцией CD16+CD3+ клеток (4,05%). По оси абсцисс — экспрессия антигена CD3 (Т-клетки), по оси ординат — экспрессия антигена CD16

клеток). Особенно существенные различия отмечены по CD56+CD3- лимфоцитам: 9,4 и 14,6%, $p = 0,009$. Пример выраженной пропорции NK-клеток (CD56+CD3-) представлен на рис. 2.

Таблица 3

Субпопуляции клеток врожденного иммунитета в костном мозге, взаимосвязанные с уровнем пролиферативной активности (Ki-67) раковых клеток

Субпопуляция лимфоцитов	Ki-67, %	N	Среднее	Стд. ошибка среднего	p
CD56+CD16+ (%% среди NK-клеток)	≥ 20,00	6	77,4500	4,20894	0,021
	< 20,00	4	91,8000	2,59551	
CD16+CD3-	≥ 20,00	29	11,0890	1,20889	0,028
	< 20,00	17	15,8312	1,79148	
CD16+CD3+	≥ 20,00	18	2,4067	,37303	0,045
	< 20,00	6	6,4883	3,27183	
CD56+CD3-	≥ 20,00	30	9,4407	1,10127	0,009
	< 20,00	18	14,5806	1,60064	
CD3+	≥ 20,00	32	62,9394	2,04285	NS*
	< 20,00	19	62,0311	1,59818	
CD20+	≥ 20,00	32	16,7394	1,54649	NS
	< 20,00	21	13,1729	1,92918	

Примечание. NS — различия статистически не значимы.

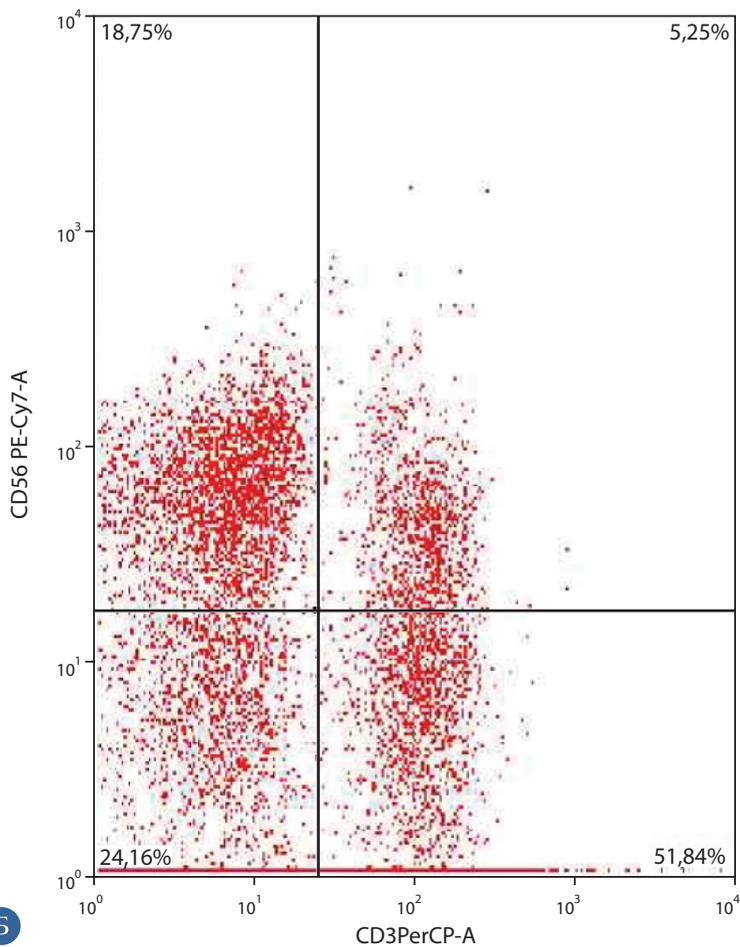
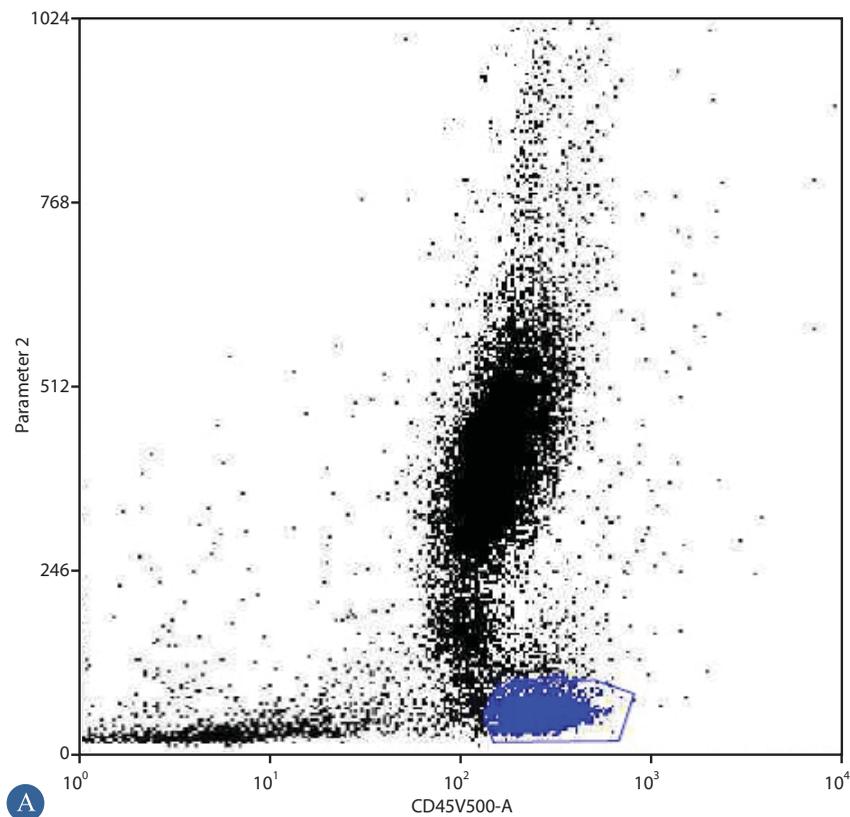


Рис. 2. Пример выраженной пропорции NK-клеток костного мозга (CD56+CD3- в костном мозге больной раком молочной железы: А — гейт лимфоцитов, Б — в гейте лимфоцитов в координатах CD56/CD3 NK-клетки (CD56+CD3-) составляют 18,75%

Интересно отметить, что популяция НК-клеток костного мозга, экспрессирующих оба маркера (CD16+CD56+CD3-), во всех случаях РМЖ была доминирующей среди НК-клеток, но достоверно преобладала при раке с низкой пролиферативной активностью (92% и 77%, $p = 0,021$). Это новая характеристика, которая ранее не была описана. Разумеется, количество наблюдений здесь невелико (6 и 4), и требуется продолжить набор материала для более достоверной информации. Пример коэкспрессии CD16 и CD56 на не-Т-клетках костного мозга больной приведен на рис. 3.

Важно подчеркнуть, что уровни Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD16-рецептор, были достоверно более высокими у больных с низкой пролиферативной активностью клеток РМЖ. В качестве сравнения в таблице приведены уровни зрелых Т- и В-лимфоцитов костного мозга у больных РМЖ, которые не различались в зависимости от пролиферативного индекса.

Одним из интересных и перспективных направлений исследований костного мозга в последние годы стало изучение показателей гемопоэза и в особенности эритропоэза при опухолях. Нами оценены показатели эритроидного роста.

Уровни базофильных нормобластов были повышены в сравнении с нормой лишь у одного больного (1,6%), в большинстве случаев (50 из 62, 80,7%) отмечалось снижение данного показателя, у 11 пациенток (17,7%) отмечен нормальный диапазон базофильных нормобластов. Полихроматофильные нормобласты были повышены у 4 больных (6,5%), снижены — в 53,2% случаев и находились в нормальных пределах у 25 больных (40,3%). Совершенно иная картина наблюдалась в отношении нормобластов оксифильных. Эти клетки были повышены у большинства больных (67,7%; 42 пациентки), а в остальных случаях находились в пределах нормы (у 20 больных, 32,3%). В целом сумма клеток эритроидного ряда была повышена в 8,1% случаев (5 больных), находилась в нормальных пределах у 36 больных (58,1%) и была снижена у 20 пациенток (32,3%).

Мы оценили, насколько изменения эритропоэза взаимосвязаны с уровнями клеток врожденного иммунитета, в первую очередь НК-клеток в костном мозге больных РМЖ.

Интересно отметить, что из оцениваемых маркеров с уровнями базофильных нормобластов были связаны лишь субпопуляции НК-клеток. Более высокие значения НК-клеток по обоим показателям были отмечены у больных со снижением базофильных нормобластов. Для популяции CD16+CD3- показатели в случаях снижения базофильных нормобластов составили $13,6 \pm 1,2\%$ ($n = 36$), в случаях с нормальным содержанием этих клеток — $7,9 \pm 1,6\%$ ($n = 8$), $p = 0,013$. Для популяции CD56+CD3-: $12,2 \pm 1,2\%$ ($n = 38$) и $7,5 \pm 1,2\%$ ($n = 8$), $p = 0,012$.

Аналогичным образом уровни полихроматофильных нормобластов были взаимосвязаны только с этими двумя популяциями НК-клеток. Более высокие уровни CD16+CD3- клеток отмечены при снижении полихроматофильных нормобластов в сравнении с показателями при нормальных уровнях этих клеток: $15,4 \pm 1,3\%$ ($n = 26$) и $9,1 \pm 1,6\%$ ($n = 16$), $p = 0,004$. Аналогичные цифры для популяции CD56+CD3- клеток: $13,7 \pm 1,3\%$ ($n = 27$) и $8,5 \pm 1,4\%$ ($n = 17$), $p = 0,013$.

Для оксифильных нормобластов достоверных различий по НК-клеткам не получено. Популяция с коэкспрессией CD16 и CD56 на НК-клетках преобладала у больных с нормальными уровнями оксифильных нормобластов в сравнении с группой больных с повышенными уровнями этих клеток, однако количество наблюдений невелико: $89,7 \pm 2,9\%$ ($n = 4$) и $75,4 \pm 4,3\%$ ($n = 5$), $p = 0,036$.

Таким образом, наши данные указывают на то, что НК-клетки обеих субпопуляций (CD56+ CD3- и CD16+ CD3-), а также Т/НК-лимфоциты с фенотипом CD16+ CD3+ преобладают у больных РМЖ с низкой пролиферативной активностью; по мере нарастания уровней пролиферативной активности содержание этих субпопуляций в костном мозге пациенток снижается.

Интересен факт взаимосвязи ядродержащих клеток эритроидного ряда с уровнями

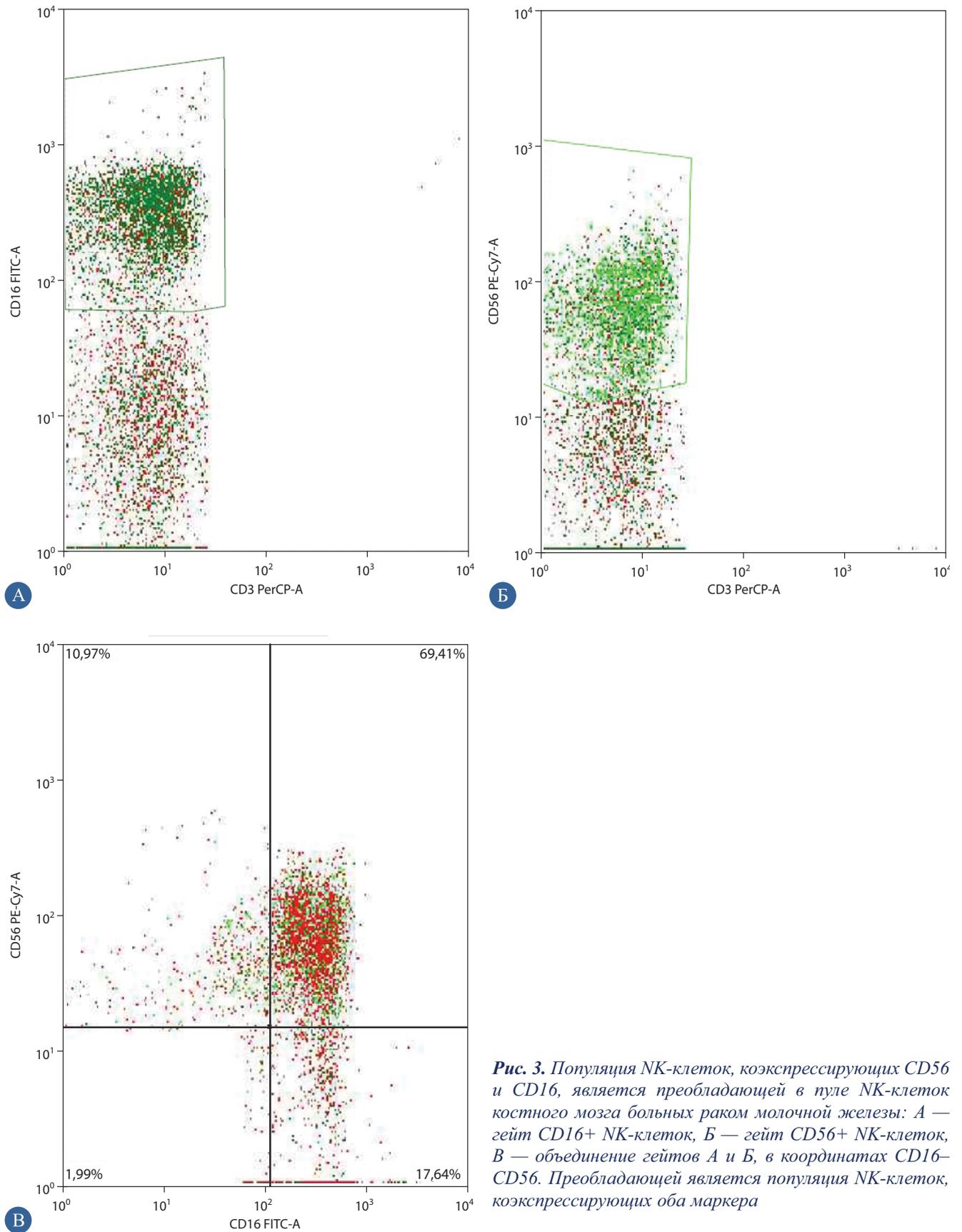


Рис. 3. Популяция NK-клеток, коэкспрессирующих CD56 и CD16, является преобладающей в пуле NK-клеток костного мозга больных раком молочной железы: А — гейт CD16+ NK-клеток, Б — гейт CD56+ NK-клеток, В — объединение гейтов А и Б, в координатах CD16–CD56. Преобладающей является популяция NK-клеток, коэкспрессирующих оба маркера

НК-клеток костного мозга больных РМЖ. При сниженных уровнях базофильных и полихроматофильных нормобластов содержание НК-клеток было достоверно более высоким.

Обсуждение

Роли НК-клеток при опухолях посвящено большое количество публикаций. В контексте иммунофенотипических характеристик описаны некоторые отличия субпопуляций НК-клеток у онкологических больных. В целом выраженная НК-клеточная инфильтрация опухоли ассоциирована, как правило, с лучшим прогнозом. Это продемонстрировано в отношении опухолей легкого и желудка, колоректального рака и опухолей головы и шеи. Однако имеются данные об отсутствии корреляции уровней НК-клеток с прогнозом или, напротив, об ассоциации НК-клеточной инфильтрации с более агрессивной, продвинутой стадией опухолевого процесса, в частности при РМЖ [11–14]. Очевидно, что данные противоречия вполне могут объясняться различиями в рецепторном репертуаре опухоль-инфильтрирующих НК-клеток, влияющем кардинально на их функции.

Функциональная неполноценность НК-клеточных субпопуляций, выявленная у онкологических больных, закономерно находит отражение в изменении иммунофенотипических характеристик субпопуляций НК-клеток. Так, опухоль-инфильтрирующие НК-клетки немелкоклеточного рака легкого демонстрируют особый иммунофенотип и характеризуются слабой экспрессией или полным отсутствием антигенов CD57, DNAM, NKp30 NKG2A. В то время как экспрессия CD127 была отчетливой и увеличение пропорции данных клеток ассоциировалось с прогрессией опухоли [15]. Выявлены также определенные особенности иммунофенотипа НК-клеток, выделенных из плеврального выпота у онкологических больных [16, 17]. Единой концепции относительно опухоль-инфильтрирующих НК-клеток нет, и их биологические особенности, равно как и прогностическая значимость, требуют детального изучения.

Незрелые НК-клетки возникают из предшественника в костном мозге и характеризуются экспрессией CD56+CD94+/-NKG2A/C-KIR-. Дальнейшая дифференцировка заключается в нарастании уровней экспрессии CD56++. На этом этапе клетки еще не экспрессируют CD16, характеризуются как NKG2A+, NKG2C+/-, KIR-. Далее уровни экспрессии CD56 становятся слабыми, появляется CD16; NKG2A+NKG2C+/-KIR+/- . Следующий этап дифференцировки — это возникновение разнообразия KIR: клетки по-прежнему экспрессируют CD16, утрачивается NKG2A; NKG2C+/-, KIR-рецепторы стабильно экспрессированы (KIR+). На терминальном этапе дифференцировки НК-клеток возникают адаптивные NKG2C++ клетки, подобные клеткам памяти. На них сохраняется экспрессия CD16, отсутствуют NKG2A, клетки являются iKIR+. Это этап клональной экспансии и выживания НК-клеток [18].

НК-клетки костного мозга, охарактеризованные нами в данной работе у больных РМЖ, были в основном достаточно зрелыми клетками, коэкспрессирующими CD56 и CD16, причем эта фракция была во всех случаях преобладающей среди НК-клеток и значительно более выраженной у больных с низким индексом пролиферации опухолевых клеток. Означает ли это, что по мере прогрессии РМЖ уровни эффекторных (CD16-позитивных) НК-клеток снижаются, на сегодняшний день не совсем понятно.

В целом НК-клетки обеих субпопуляций (CD56+ CD3- и CD16+ CD3-) снижались по мере нарастания пролиферативной активности клеток РМЖ, и такой параллелизм, возможно, объясняется именно коэкспрессией данных молекул на НК-клетках костного мозга больных.

Иные закономерности отмечены в отношении T/НК-лимфоцитов. Здесь снижение отмечено только для клеток с фенотипом CD16+CD3+ (но не CD56+CD3+), которые преобладали у больных РМЖ с низкой пролиферативной активностью, а по мере нарастания уровней пролиферативной активности снижались.

Исследование гемопоэза у больных РМЖ выявило ряд закономерностей, которые были

отмечены нами в более ранних исследованиях при плоскоклеточном раке головы и шеи, меланоме, а также при лимфомах [9, 10]. Установлены снижение популяций базофильных и полихроматофильных нормобластов и нарастание оксифильных форм. Важно отметить, что подобные наблюдения часто имели место в случаях вовлечения костного мозга в опухолевый процесс, например при меланоме [9]. В данном исследовании нами не представлены данные о наличии микрометастазов РМЖ в костном мозге, на морфологическом уровне поражение во всех случаях отсутствовало. Совершенно новым фак-

том, описанным в данной работе, явилось установление взаимосвязи измененного эритропоэза с уровнями НК-клеток в костном мозге.

Заключение

Завершая статью, отметим, что проведенный нами анализ субпопуляций НК-клеток костного мозга позволил установить важную роль и значимые изменения субпопуляции эффекторных зрелых НК-клеток, их снижение при опухолях с высокой пролиферативной активностью, а также взаимосвязь с нарушениями эритропоэза у больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дейчман Г.И., Кашкина Л.М., Ключарева Т.Е., Матвеева Т.А., Вендров Е.Л. Влияние клеток костного мозга, селезенки и перитонеального экссудата на метастазирование опухолевых клеток в легкие у сирийских хомячков // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. — 1982. — Т. XCIV. — № 10. — С.102–105.
2. Горбунова Т.В., Поляков В.Г., Шведова Т.В., Серебрякова И.Н., Тимошенко В.В., Тупицын Н.Н. Анализ клинически значимых субпопуляций лимфоцитов костного мозга у детей при рабдомиосаркоме и ОССЮ // Иммунология гемопоза. — 2013. — Т. 11. — № 1–2. — С. 32–71.
3. Hensel F, Timmerman W, von Rahden B.H., Rosenwald A., Brandlein S, Illert B. Ten-year follow up of a prospective trial for the targeted therapy of gastric cancer with the human monoclonal antibody PAT-SC1 // *Oncol. Rep.* 2014;31(3):1059–1066.
4. Давыдов М.И. Иммунологии рака нет, есть инфекционная иммунология // Иммунология гемопоза. — 2017. — Т. 15. — № 1. — С. 12–14.
5. Brandlein S, Pohle T, Ruoff N, Wozniak E, Muller-Hermelink H.K., Vollmers H.P. Natural IgM antibodies and immunosurveillance mechanisms against epithelial cancer cell in humans // *Cancer Res.* 2003;63(22):7995–8005.
6. Tupitsyn N.N., Udalova Y.A., Galanina O.E. et al. Tumor-associated glycan Lewis^c in breast cancer // *Haematopoiesis Immunology.* 2009;6(2):45–55.
7. Артамонова Е.В., Огнерубов Н.А., Тупицын Н.Н., Лелягин В.П. Рак молочной железы: иммунологические факторы прогноза. — Воронеж: Изд-во Воронежского гос. ун-та, 2005. — 236 с.
8. Feuerer M., Rocha M., Bai M. et al. Enrichment of memory T-cells and the profound immunological changes in the bone marrow from untreated breast cancer patients // *Int. J. Cancer.* 2001;92(1):96–103.
9. Chernysheva O., Markina I., Demidov L., Kupryshina N., Chulkova S., Palladina A., Antipova A., Tupitsyn N. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry // *Cells.* 2019;8(6):627.
10. Палладина А.Д., Чэн Ц., Зейналова П.А., Тимонина Е.В., Подвязников С.О., Фалалеева Н.А., Мудунов А.М., Френкель М.А., Тупицын Н.Н. Особенности эритропоэза у онкологических больных // Иммунология гемопоза. — 2018. — № 2; 2019. — № 1. — Т. 16–17. — С. 66–78.
11. Coca S., Perez-Piqueras J., Martinez D. et al. The prognostic significance of intratumoral natural killer cells in patients with colorectal carcinoma // *Cancer.* 1997;79:2320–2328.
12. Fridman W.H., Galon J., Pages F, Tartour E., Sautes-Fridman C., Kroemer G. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates // *Cancer Res.* 2011;71:5601–5605.
13. Lefebvre S., Antoine M., Uzan S. et al. Specific activation of the non-classical class I histocompatibility HLA-G antigen and expression of the IL-T2 inhibitory receptor in human breast cancer // *J Pathol.* 2002;196(3):266–274.
14. Carrega P., Morandi B., Costa R. et al. Natural killer cells infiltrating human nonsmall-cell lung cancer are enriched in CD56 bright CD16(–) cells and display an impaired capability to kill tumor cells // *Cancer.* 2008;112(4):863–875.
15. Jin J., Fu B., Mei X., Yue T. et al. CD11b(–)CD27(–) NK cells are associated with the progression of lung carcinoma // *PLoS One.* 2013;8(4):1024.

16. Terme M., Fridman W.H., Tartour E. NK cells from pleural effusions are potent antitumor effector cells // Eur. J. Immunol. 2013;43:331–334.
17. Vacca P., Martini S., Mingari M.C., Moretta L. NK cells from malignant pleural effusions are potent antitumor effectors: A clue for adoptive immunotherapy? // Oncoimmunology. 2013;2(4):e23638.
18. Lopez-Botet M., Vilches C., Redondo-Pachon D. et al. Dual role of natural killer cells on graft rejection and control of cytomegalovirus infection in renal transplantation // Frontiers Immunol. 2017;8:1–11.

АВТОРЫ

Мкртчян Вануи Артаковна, аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: mkrтчyan.vanui@yandex.ru

Mkrтчyan Vanui A. PhD student of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: mkrтчyan.vanui@yandex.ru

Воротников Игорь Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургическим № 5 опухолей молочных желез Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

Vorotnikov Igor K., M.D., Professor, head of surgical department №5 of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: i.vorotnikov@mail.ru

Чернышева Ольга Алексеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза отдела клинико-лабораторной диагностики Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: dr.chernysheva@mail.ru

Chernysheva Olga A., PhD, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: dr.chernysheva@mail.ru

Палладина Александра Дмитриевна, врач лаборатории иммунологии гемопоэза отдела клинико-лабораторной диагностики Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: alexandra.93@mail.ru

Palladina Alexandra D., Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: alexandra.93@mail.ru

Тупицын Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза отдела клинико-лабораторной диагностики Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: nntca@yahoo.com

Tupitsyn Nikolay N., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, head of hematopoiesis immunology department of Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, e-mail: nntca@yahoo.com