

T- И НК-КЛЕТОЧНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ КОСТНОГО МОЗГА В ПРОГНОЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ф.К. Бердова, И.К. Воротников, Н.Н. Тупицын

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Спонтанные T-клеточные реакции на опухоль стали определяющим фактором в формировании понимания прогноза заболевания. Выраженная инфильтрация эффекторных T-клеток и клеток памяти во многих опухолях, включая рак молочной железы, коррелируют с улучшением клинических результатов и чувствительностью к лечению, особенно в опухолях, где произошла экспансия клональных T-клеток. Важным местом активации и накопления опухолеспецифичных T-клеток является костный мозг.

Цель — изучить T- и NK-клеточные субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы и оценить их прогностическое значение.

Материалы и методы. Детальные исследования костного мозга проведены 107 больным, прошедшим лечение в отделении опухолей молочных желез в период 2013–2016 гг. Таким образом, длительность периода наблюдения после оперативного лечения в основном составила от 5 до 8 лет. При диагностике больным проводилось стандартное исследование рецепторного статуса, Her2/неи, экспрессии Ki-67 и т.д. Морфологическое исследование костного мозга (миелограмма) проведено всем больным. Уточнение длительности жизни больных проводилось путем персональных опросов или через бюро ЗАГС. По возможности были уточнены длительность жизни больных, длительность периода без прогрессирования, длительность безметастатического периода и т.д.

Результаты. Роль уровней T- и NK-лимфоцитов костного мозга в прогнозе рака молочной железы изучена у 107 больных на основании показателей выживаемости при сроках наблюдения от 5 до 8 лет. Изучены T-лимфоциты (CD3), T-хелперы (CD4), T-цитотоксические лимфоциты (CD8), соотношение CD4/CD8, активированные T-клетки и их субпопуляции (HLA-DR-позитивные), а также NK-клетки (CD3-негативные CD56+ или CD16+). Установлена прогностическая роль CD4-лимфоцитов, их взаимосвязь с общей выживаемостью была достоверной и реализовалась, главным образом, в сроки наблюдения до 105 мес после операции. Зрелые T-клетки негативно влияли на прогноз (выживаемость без прогрессирования) в ранние сроки (до 70 мес после операции). Активированные CD8-лимфоциты (HLA-DR+) были ассоциированы с благоприятным прогнозом (выживаемость без прогрессирования), что наиболее достоверно реализовывалось в сроки до 9 лет после операции.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогноз, костный мозг, T-клетки, NK-клетки.

T- AND NK-CELL SUBPOPULATIONS OF BONE MARROW LYMPHOCYTES IN THE PROGNOSIS OF BREAST CANCER

F.K. Berdova, I.K. Vorotnikov, N.N. Tupitsyn

Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Introduction. Spontaneous T-cell reactions to tumor became a major determinant in understanding prognosis of the disease. Pronounced infiltration of effector T-cells and memory cells in many tumors, including breast cancer, correlate with improved clinical results and sensitivity to the treatment, particularly in tumors, in which clonal T-cell expansion has occurred. Bone marrow serves as an important site for activation and accumulation of tumor-specific T-cells.

Objective of the work is to study T- and NK-cell subpopulations of bone marrow lymphocytes of patients with breast cancer and to evaluate their prognostic value.

Materials and Methods. The detailed examinations of bone marrow of 107 patients, who underwent treatment in the Breast Medical Oncology Department in the period 2013–2016, were performed. Thus, the duration of follow-up after the surgical treatment was mostly from 5 to 8 years. At diagnosis patients underwent standard receptor status testing, examination of

Her2/neu, Ki-67 expression etc. All patients underwent morphologic examination of the bone marrow (myelogram). Information on the patients' length of life was collected through individual interviews and requests to civil registration offices. Wherever possible, specific inquiries were made regarding the patients' length of life, as well as periods of progression-free survival and metastasis-free survival etc.

Results. *The role of T- and NK-bone marrow lymphocytes in the prognosis of breast cancer was investigated in 107 patients based on survival indicators at the follow-up period from 5 to 8 years. T-lymphocytes (CD3), T-helper cells (CD4), T-cytotoxic lymphocytes (CD8), CD4/CD8 ratio, activated T-cells and their subpopulations (HLA-DR-positive), as well as NK-cells (CD3-negative CD56+ or CD16+) were examined. The prognostic significance of CD4-lymphocytes, their relationship with overall survival was reliable and was observed predominantly within a follow-up period for up to 105 months after surgery. Mature T-cells negatively affected the prognosis (progression-free survival) during a shorter follow-up period (up to 70 months after surgery). Activated CD8-lymphocytes (HLA-DR+) were associated with a favorable prognosis (progression-free survival) that was observed most consistently in the follow-up period for up to 9 years after surgery.*

Keywords: *breast cancer, prognosis, bone marrow, T-cells, NK-cells.*

Введение

Рак молочной железы является самой частой нозологической единицей в онкологии [1]. В последние годы использование антител к ингибиторам контрольных точек определило прорыв технологий, позволив улучшить результаты лечения многих онкологических заболеваний [2]. Однако при раке молочной железы использование данной тактики пока не дало каких-либо значимых результатов.

В клиническую практику внедрена молекулярная классификация рака молочной железы, основанная на экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER2/neu, пролиферативного индекса Ki-67 и т.д., что позволило выделить пять молекулярных типов с различным прогнозом и ответом на лечение. Несмотря на большое внимание к иммунологии молекулярной биологии рака молочной железы, результаты лечения этого грозного недуга все еще оставляют желать лучшего, т.к. процесс часто возобновляется.

Одной из причин отсутствия прорывов в улучшении результатов лечения рака молочной железы можно считать отсутствие должного внимания к иммунной системе костного мозга. А ведь хорошо известно, что костный мозг является своего рода неводом для рассеянных в кровотоке циркулирующих опухолевых клеток. Попадая в костный мозг, эти клетки могут годами и десятилетиями там находиться в спящем или дремлющем состоянии, а затем под действием не всегда известных факторов активизироваться и давать рост отдаленным метастазам [3, 4].

Способность костного мозга очень длительное время сдерживать рассеянные в нем опухолевые клетки — это хорошо известный факт. Однако механизмы этого явления не известны [3, 5]. Костный мозг является резервуаром для эффекторных клеток памяти, и в этом смысле исследование Т-клеточного звена иммунитета в костном мозге могло бы пролить свет на роль Т-клеток в сдерживании прогрессирования опухоли [5]. Известны особенности ряда звеньев врожденного Т-клеточного иммунитета при опухолях. И, наконец, роль NK-клеток костного мозга также нельзя приуменьшать, о чем свидетельствуют многочисленные данные литературы.

Материалы и методы

Детальные исследования костного мозга проведены 107 больным, проходившим лечение в отделении опухолей молочных желез в период 2013–2016 гг. (2013 г. — 32 больных, 2014 г. — 19, 2015 г. — 28, 2016 г. — 18), единичные больные обследованы в более ранние и более поздние сроки: 1990, 2001, 2003, 2008, 2012, 2018 гг. — по одной пациентке. Таким образом, длительность периода наблюдения после оперативного лечения в основном составила от 5 до 8 лет.

При диагностике больным проводилось стандартное исследование рецепторного статуса, Her2/neu, экспрессии Ki-67 и т. д.

Распределение больных по стадиям, индексу T, N, M приведено в табл. 1, результаты исследований рецепторного статуса, экспрессии

Таблица 1

**Некоторые клинические признаки
больных раком молочной железы,
включенных в исследование**

Показатель	Частота	Процент
Размер опухоли (Т) Tumor Size (T)		
In situ	2	1,9
T1	54	50,5
T2	48	44,9
T3	3	2,8
Индекс N Index N		
N0	75	70,1
N1	32	29,9
Индекс М Index M		
M0	107	100
Стадия Stage in situ		
1	2	1,9
2a	38	35,5
2б	48	44,9
итого	19	17,8
	107	100,0

Her2/neu, уровней пролиферативной активности (Ki-67) представлены в табл. 2, особенности лечения больных представлены в табл. 3.

Морфологическое исследование костного мозга (миелограмма) проведено всем больным.

Исследование субпопуляций костного мозга в различные годы претерпевало изменения. Наиболее многочисленные группы: CD3 (95 больных), CD4 — 90, CD8 — 90, CD4/CD8 — 89, CD8+HLA-DR+/- — 83, CD4+CD25+/- — 80, CD19 — 80, CD19+CD10+/- — 81, CD19+CD38+/- — 88, CD19+CD5+/- — 87. Остальные субпопуляции (указаны в тексте) изучены у меньшего количества больных.

Уточнение длительности жизни больных проводилось путем персональных опросов или через бюро ЗАГС. По возможности были уточнены длительность жизни больных, длительность периода без прогрессирования, длительность безметастатического периода и т.д.

Сравнение кривых выживаемости (по Каплан-Майер) проводили статистическими методами с оценкой достоверности различий по Лог-ранк, Бреслоу, Тарон-Уоре. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 2

**Данные по экспрессии Her2/neu,
рецепторному статусу, уровням
пролиферативной активности (Ki-67)**

Показатель	Частота	Процент
РЭ ER		
отр. (до 3 баллов) neg. (up to 3 points)	25	23,4
положительно (3 и более баллов) positive (3 or more points)	82	76,6
Итого Total	107	100
РП PR		
отр. (до 3 баллов) neg. (up to 3 points)	35	32,7
положительно (3 и более баллов) positive (3 or more points)	72	67,3
Итого Total	107	100
Her2neu.ball		
0/1+	54	50,5
2+	37	34,6
3+	16	15,0
Итого Total	107	100
K67		
низкая (до 20%) low (up to 20%)	32	29,9
высокая (20% и более) high (20% or more)	75	70,1
Итого Total	107	100

Результаты

Нами изучены следующие субпопуляции: CD3-лимфоциты, субпопуляции CD4 и CD8-лимфоцитов, соотношение или так называемый иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), активированные Т-клетки — CD3+HLA-DR+, CD45RO-лимфоциты, Т-регуляторные клетки (CD4+CD25+), CD16+CD56+ — лимфоциты и 2 субпопуляции NK-клеток — CD 16+ CD3-CD56+ CD 3-.

Зрелые Т-лимфоциты (CD3+)

Общее содержание зрелых Т-лимфоцитов в костном мозге изучено у 95 больных раком молочной железы, к положительным случаям отнесены 53 пациентки, к отрицательным — 42. Сравнение показателей выживаемости в этих двух группах не выявило достоверных различий: ОВ — $p = 0,388$; БРВ — $p = 0,453$, ВБМ —

Таблица 3

Типы операции, проведение лучевой, химио- или гормонотерапии

$p = 0,311$. Выживаемость без прогрессирования не достоверно различалась между группами ($p = 0,198$), причем, начиная с 70 мес, в группе с низкими показателями CD3 прогрессирования заболевания не наблюдалось (рис. 1).

Если проанализировать показатели выживаемости без прогрессирования при сроках наблюдения более 70 мес, то они близки к достоверным, $p = 0,08$; в группах сравнения 22 (уровни CD3 ниже 60%) и 32 больных (уровни CD3 $\geq 60\%$). Интересно отметить, что более высокие уровни выживаемости отмечены при низких уровнях CD3 (рис. 2).

CD8-лимфоциты

CD8-субпопуляция лимфоцитов костного мозга изучена у 90 больных раком молочной железы. У 72 больных уровни CD8-клеток были достаточно высокими (более 30%), у 18 — низкими (менее 30%).

Уровни CD8-лимфоцитов не влияли на оцененные нами показатели выживаемости — ОВ ($p = 0,747$), БРВ ($p = 0,363$), ВБП ($p = 0,921$) и ВБМ ($p = 0,611$).

CD4-лимфоциты костного мозга

Эта популяция костномозговых лимфоцитов изучена у 90 больных. Нормальные и повышенные значения отмечены в 61 случае, сниженные — в 29.

Показатели безрецидивной выживаемости не различались в зависимости от уровней CD4+ лимфоцитов (БРВ $p = 0,223$). Выживаемость без прогрессирования была практически одинаковой в двух группах ($p = 0,86$). Сходными были показатели безметастатической выживаемости ($p = 0,719$).

Общая выживаемость больных была более продолжительной в случаях более высокого содержания CD4-лимфоцитов, и по ряду статистических тестов различия были достоверными (лог ранк — $p = 0,128$; Бреслоу — $p = 0,028$; Тарон-Уоре — $p = 0,032$). Кривые общей выживаемости приведены на рис. 3.

Важно отметить, что в сроки до 105 мес общая выживаемость еще более достоверно различается между группами больных с высокими (более 30%) и более низкими уровнями

Вид лечения	Частота	Процент
Хирургическое лечение Surgical treatment		
радикальная резекция radical resection	41	38,3
радикальная мастэктомия radical mastectomy	62	57,9
радикальная мастэктомия +реконструкция radical mastectomy +reconstruction	4	3,7
итого total	107	100
ЛТ radiation therapy		
не проводилось not carried out	58	54,2
проводилось was carried out	49	45,8
итого total	107	100,0
ХТ Chemotherapy		
не проводилась not carried out	37	34,6
4АС Paclitoxel + Transtuzumab	34	31,7
АС +Транстузумаб +Пакли- таксел AC + Transtuzumab + Paclitaxel	3	2,8
АС + Транстузумаб +Пакли- таксел AC + Transtuzumab + Paclitaxel	1	0,9
Таксотер + Циклофосфан Taxotere + Cyclophosphamide	3	2,8
4АС+4таксаны 4AC + 4 taxanes	19	17,8
4 АТ 4 Capecitabine	4	3,7
6 Капецитабин 6 Capecitabine	1	0,9
Доцетаксел+карбоплатин Docetaxel + carboplatin	3	2,8
2 АС+3 таксаны 2 AC + 3 taxanes	2	1,9
Итого Total	107	100,0
Гормонотерапия Hormone therapy		
не проводилась not carried out	28	26,2
антиэстрогены antiestrogen	49	45,8
ингибиторы ароматазы aromatase inhibitors	30	28,0
итого total	107	100,0

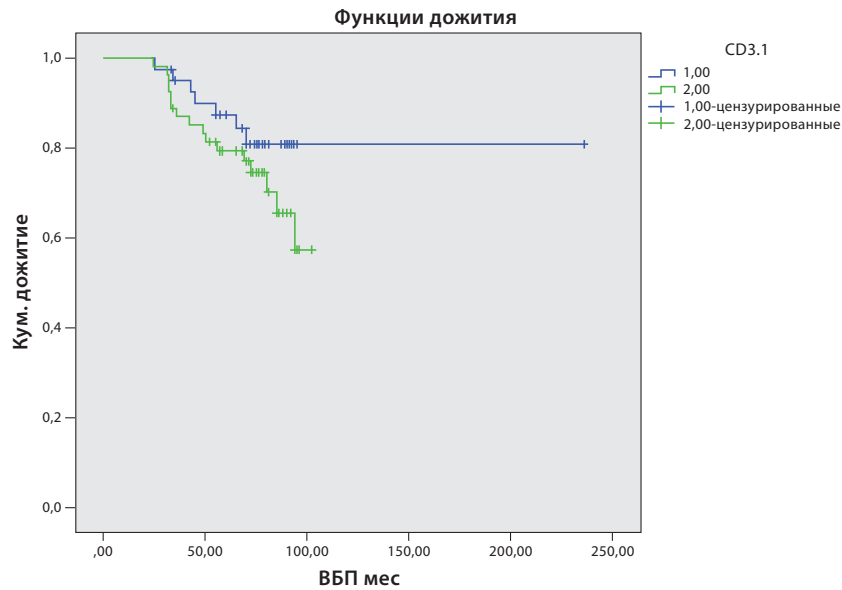


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования больных раком молочной железы в зависимости от уровней CD3+ лимфоцитов в костном мозге, $p = 0,198$. Кривая синего цвета — случаи с уровнями CD3 менее 60%. Кривая зеленого цвета — уровни CD3 $\geq 60\%$

(менее 30%) CD4-лимфоцитов в костном мозге: тест лог-ранк — 0,021; Бреслоу — 0,026; тарон-Уоре — 0,024. Данные представлены на рис. 4.

В 60 случаях значения расценены как нормальные или повышенные, в 29 — как более низкие.

Соотношение CD4/CD8

Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 изучен у 89 больных раком молочной железы.

Ни по одному из показателей выживаемости различия не были достоверными: ОВ ($p = 0,78$), БРВ ($p = 0,272$), ВБП ($p = 0,319$), ВБМ ($p = 0,543$).

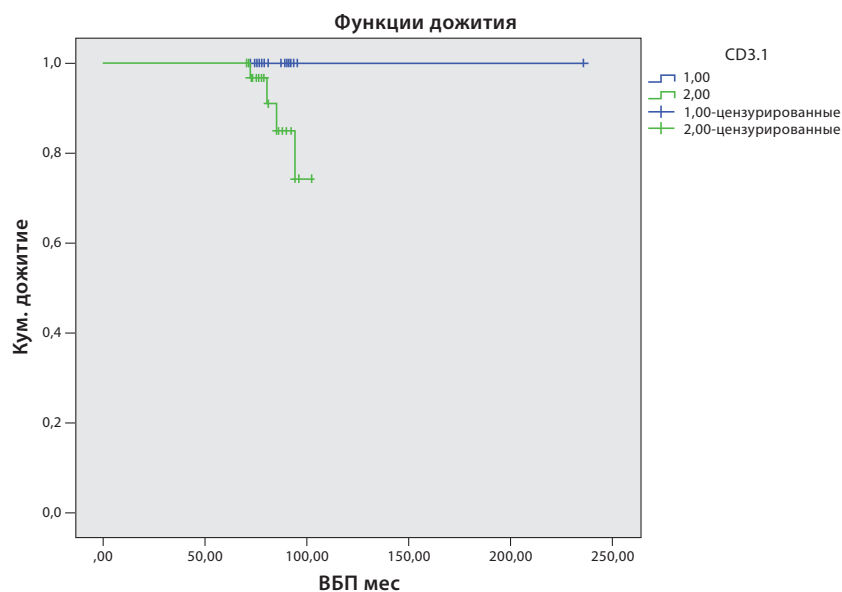


Рис. 2. При сроках наблюдения более 70 мес выживаемость без прогрессирования в группе больных раком молочной железы с низкими уровнями костномозговых CD3-лимфоцитов более высокая, $p = 0,08$

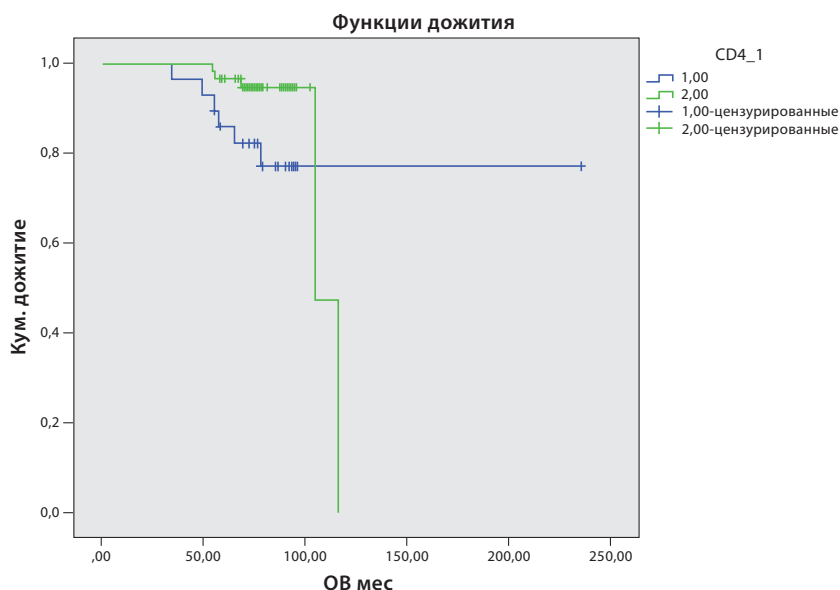


Рис. 3. Общая выживаемость больных раком молочной железы в зависимости от уровней CD4-позитивных лимфоцитов костного мозга. Кривая зеленого цвета — пациентки с уровнями CD4+ клеток выше 30%, синяя кривая — уровни ниже 30%, $p = 0,028-0,128$

Субпопуляция активированных CD8-лимфоцитов (CD8+HLA-DR+)

Эта субпопуляция изучена у 83 больных. В 58 случаях данные расценены как отсутствие активации (менее 10% CD8+HLA-DR+ клеток), в 25 — с наличием активации (более 10% CD8+HLA-DR+ клеток).

Не было различий между группами по общей выживаемости ($p = 0,353$), безрецидивной выживаемости ($p = 0,256$) и безметастатической выживаемости ($p = 0,146$).

Различия в выживаемости без прогрессирования были близки к достоверным: тест лог-ранк $p = 0,064$; Бреслоу — 0,121; Тарон-Уоре —

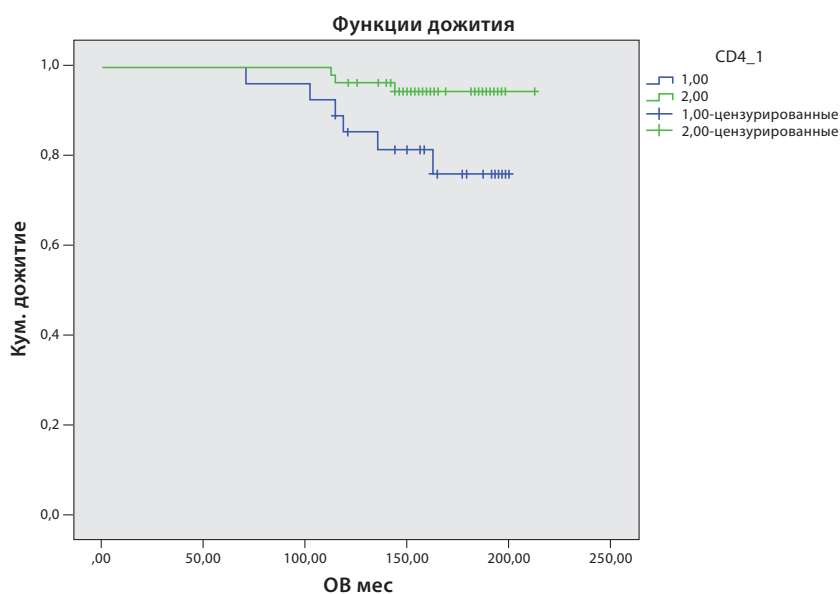


Рис. 4. Общая выживаемость больных раком молочной железы достоверно более высокая при наличии выраженного количества CD4-лимфоцитов в костном мозге (более 30%), чем в случаях с более низким содержанием этих клеток. Сроки наблюдения до 105 мес

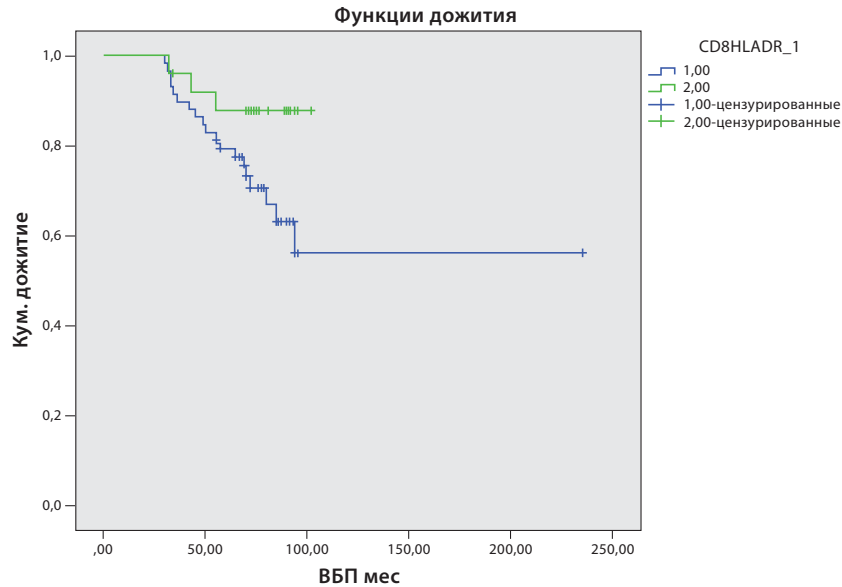


Рис. 5. Сравнение кривых выживаемости без прогрессирования у больных раком молочной железы в зависимости от уровней активированных CD8+HLA-DR+ лимфоцитов костного мозга. При наличии активированных клеток показатели выживаемости без прогрессирования выше ($p = 0,06$)

0,091. Кривые выживаемости без прогрессирования представлены на рис. 5.

Следует отметить, что реализация прогностической роли активированных цитотоксических лимфоцитов происходит в сроки наблюдения до 9 лет после операции (108 мес), где достоверность достигает уровня $p = 0,057$ (рис. 6).

Активированные CD3+HLA-DR+ лимфоциты

Данная субпопуляция изучена всего лишь у 41 больной. Активированные Т-клетки установлены в 13 случаях.

Ни по одному из показателей выживаемости достоверных различий не установлено:

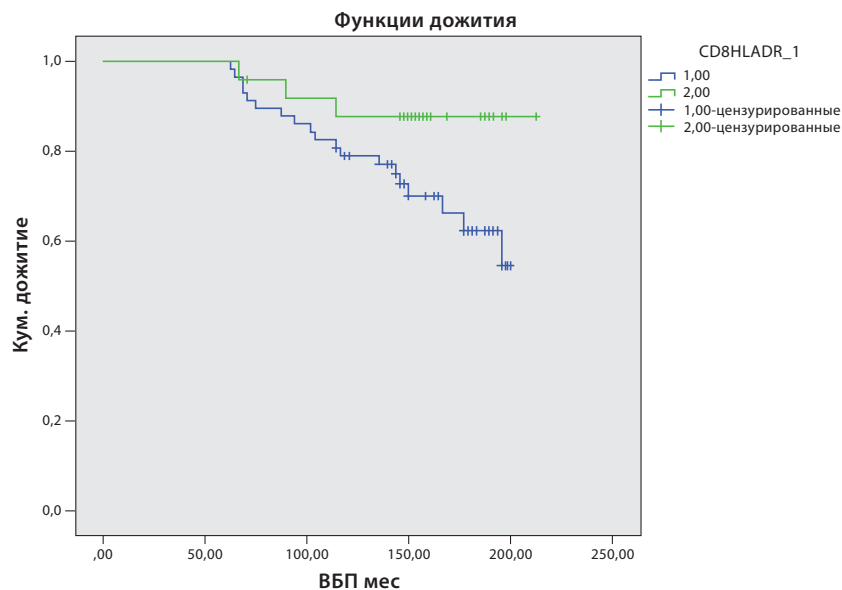


Рис. 6. Кривые выживаемости без прогрессирования больных раком молочной железы в сроки наблюдения до 8 лет, $p = 0,057$

ОВ ($p = 0,909$); БРВ ($p = 0,157$); ВВП ($p = 0,78$); ВБМ ($p = 0,44$).

Популяция Т-регуляторных клеток изучена у 80 больных. Однако отчетливые уровни CD4+CD25+ лимфоцитов имели место лишь в двух случаях, что не позволило провести статистический анализ.

Популяция CD45RO-позитивных Т-лимфоцитов костного мозга изучена у 71 больной раком молочной железы. Низкие значения установлены в восьми случаях.

Ни по одному из показателей выживаемости (ОВ, БРВ, ВВП, ВБМ) достоверной разницы между группами не установлено, p в диапазоне от 0,35 до 0,779.

Популяции НК-клеток CD16+CD3-

К положительным случаям отнесены 23, к отрицательным — 21.

Различий между группами не установлено: ОВ ($p = 0,727$), БРВ ($p = 0,083$), ВВП ($p = 0,342$), ВБМ ($p = 0,96$).

CD56+CD3-

Анализ был проведен всего лишь у 20 больных — 9 с наличием НК-клеток, 11 — с их отсутствием. Статистический анализ был невозможен.

Обсуждение

При оценке влияния на выживаемость больных раком молочной железы состояния Т- и НК-клеточных субпопуляций костного мозга выявлен ряд интересных фактов.

Основная связь с прогнозом продемонстрирована для CD4-лимфоцитов — наличие оптимального числа этих клеток в костном мозге ассоциировалось с благоприятным прогнозом: более продолжительной общей выживаемостью. Наиболее четко показатели выживаемости различались в сроки наблюдения менее 105 мес от постановки диагноза.

Общее содержание Т-клеток (CD3), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) и соотношение CD4/CD8 не влияли на прогноз, так же как и субпопуляции активированных CD3+Т-клеток (HLA-DR+), CD45RO+. Не установлено

влияния на прогноз CD16+CD56+ лимфоцитов, а также НК-клеток (CD16+CD3-).

Активированные CD8+ лимфоциты (HLA-DR+) могут быть взаимосвязаны с лучшими показателями выживаемости без прогрессирования (данные близки к достоверным), что наиболее четко реализуется в сроки наблюдения до 9 лет (108 мес), однако для доказательства данного факта потребуются дополнительные исследования на большем числе больных.

Прогностически неблагоприятная роль высокого содержания Т-клеток в костном мозге (CD3) наиболее четко прослеживается при сроках наблюдения более 6 лет, $p = 0,08$ (выживаемость без прогрессирования). Важно подчеркнуть, что ни один из больных CD3-негативной группы в эти сроки не прогрессировали. Таким образом, роль Т-клеток и их субпопуляции в костном мозге больных раком молочной железы неоднозначна. Отмечено влияние Т-клеток как на показатели общей выживаемости, так и на показатели выживаемости без прогрессирования. Как было показано нами ранее [6], на показатели общей выживаемости влияет уровни В-лимфоцитов и их субпопуляции в костном мозге.

Из числа Т-клеток только уровни CD4-лимфоцитов были взаимосвязаны с ОВ. Высокие уровни этих клеток были характерны для групп больных с более благоприятным прогнозом. Поскольку эти факты совпадают по прогностической роли с таковыми для В-клеток, то не исключено, что в данном случае речь может идти о хелперной роли CD4-лимфоцитов для В-клеток костного мозга больных РМЖ.

Что касается зрелых Т-клеток (CD3) и популяции активированных Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+HLA-DR+), то их роль не столь однозначна, как CD4-популяции Т-клеток. Общее содержание зрелых Т-клеток (CD3) было взаимосвязано с выживаемостью без прогрессирования, причем при сроках наблюдения более 70 мес эти различия были близки к достоверным, $p = 0,08$. Важно то, что в эти сроки прогностическая роль зрелых Т-лимфоцитов (CD3) была негативной, точнее, именно в случаях низкого содержания Т-клеток прогноз был наиболее благоприятным: ни одна из больных

этой группы не прогрессировала в сроки наблюдения более 6 лет. Это очень важно, т.к. именно в эти сроки реализуется неблагоприятная роль целого ряда факторов, в частности наличия диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге [7]. По-видимому, (это, конечно, только предположение) зрелые Т-клетки не участвуют в процессах элиминации диссеминированных опухолевых клеток. В целом роль зрелых Т-клеток более соответствует негативной роли ряда молекулярно-биологических факторов прогноза, которые также взаимосвязаны с выживаемостью без прогрессирования.

Чрезвычайно интересно обсудить роль активированных CD8+HLA-DR+ костного мозга в прогнозе больных раком молочной железы. Эти клетки взаимосвязаны с благоприятным прогнозом, что реализуется в сроки до 9 лет после операции. Нет ли здесь какого-то противоречия с данными по зрелым CD3+ Т-клеткам? Ведь зрелые CD3+ Т-клетки оказывают неблагоприятную роль — снижают выживаемость без прогрессирования, а активированные CD8+HLA-DR+ лимфоциты, напротив, взаимосвязаны с благоприятным прогнозом по данному показателю. По-видимому, здесь следует учитывать сроки реализации прогностического эффекта Т-клеток. В более ранние сроки после

операции (до 9 лет) активация цитотоксических CD8-лимфоцитов играет благоприятную роль. Это хорошо известный в онкологии факт. Если действие этих лимфоцитов оказалось недостаточным, то на более поздних сроках наблюдения они уже не препятствуют прогрессированию, и могут включаться другие защитные механизмы противоопухолевого иммунитета.

Заключение

Зрелые Т-клетки, а точнее, их значительное количество в костном мозге, является фактором неблагоприятного прогноза при раке молочной железы. Прогностическая роль зрелых Т-клеток костного мозга у больных раком молочной железы, вероятно, реализуется при оценке показателей выживаемости без прогрессирования) в сроки более 70 мес после операции. Активированные CD8-лимфоциты (HLA-DR+) были ассоциированы с благоприятным прогнозом (выживаемость без прогрессирования), что наиболее достоверно реализовывалось в сроки до 9 лет после операции. Для окончательного суждения на этот счет необходимы дополнительные исследования. CD4- лимфоциты костного мозга оказывают благоприятное влияние на прогноз больных РМЖ, более продолжительной общей выживаемостью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adrienne G Waks, Eric P Winer.*, Breast Cancer Treatment: A Review 2019 Jan 22;321(3):288–300. doi: 10.1001/jama.2018.19323.
2. *Artamonova E.V., Zabolina T.N., Korotkova O.V., Chertkova A.I.* et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer. Association with Clinical and Pathological Parameters 2018;166(2):241–244. doi: 10.1007/s10517-018-4323-3.
3. *Feuerer M., Rocha M., Bai L., Umansky V., Solomayer E.F.* et al. Enrichment of memory T cells and other profound immunological changes in the bone marrow from untreated breast cancer patients 2001;92(1):96–103. PMID: 11279612
4. *Григорьева, Т.А., Безнос О.А., Тупицын Н.Н.* Субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы 2015; 11(2):52–55. [Grigorieva T.A., Tupitsyn N.N., Beznos O.A.. Bone marrow lymphocyte subpopulations of breast cancer patients 2015; 11(2):52–55. (In Russ.)]
5. *Yingzi Ge, Hans-Henning Böhm, Anchana Rathinasamy, Maria Xydia* et al. Tumor-Specific Regulatory T Cells from the Bone Marrow Orchestrate Antitumor Immunity in Breast Cancer 2019 Dec;7(12):1998–2012. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0763. Epub 2019 Oct 31.
6. *Бердова Ф.К., Воротников И.К., Тупицын Н.Н.* Субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы в прогнозе заболевания // Журнал биотерапии. 2022.
7. *Thomas T. Su, Beichu Guo, Bo Wei, Jonathan Braun, David J Rawlings.* Signaling in transitional type 2 B cells is critical for peripheral B-cell development Immunol Rev. 2004 Feb;197:161–78. doi: 10.1111.

АВТОРЫ

Тупицын Николай Николаевич, руководитель лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, Москва, nntca@yahoo.com

Tupitsyn Nikolay N., MD, Phd, Professor, Head of the Laboratory of Haematopoiesis Immunology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, nntca@yahoo.com

Бердова Фарангиз Карамшоевна, аспирант хирургического отделения № 15 НИИ клинической онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, nntca@yahoo.com

Berdova Farangiz K., PhD, student, surgical department № 15, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, nntca@yahoo.com

Воротников Игорь Константинович, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 15 НИИ клинической онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, Москва, nntca@yahoo.com

Vorotnikov Igor K., MD, Phd, Professor, leading researcher of surgical department № 15, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, nntca@yahoo.com