

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОСТНОМОЗГОВЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА (TCR $\gamma\delta$ -КЛЕТКИ, B1 (CD5+)-ЛИМФОЦИТЫ) У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ И ГЕМОПОЭЗОМ

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

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

Цель работы. Оценка взаимосвязи костномозговых эффекторов врожденного иммунитета и клинических параметров при операбельном раке молочной железы, а также доброкачественных опухолях молочной железы.

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

Результаты. Выявлена достоверная корреляция между молекулярным подтипом рака и уровнем B1-лимфоцитов. Для TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов такой закономерности не отмечено. Также выявлена зависимость между плазматическими клетками и B1-лимфоцитами.

Заключение. Взаимосвязь эффекторных субпопуляций клеток врожденного иммунитета в костном мозге с течением и прогнозом рака молочной железы существует и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, TCR $\gamma\delta$ -клетки, B1(CD5+)-лимфоциты, гемопоэз.

THE RELATIONSHIP BETWEEN BONE MARROW CELL POPULATIONS OF INNATE IMMUNITY (TCR $\gamma\delta$ -CELLS, B1 (CD5+)-LYMPHOCYTES) OF PATIENTS WITH BREAST CANCER AND CLINICAL PARAMETERS AND HAEMATOPOIESIS.

N.N. Tupitsyn, V.A. Mkrtychyan, A.D. Palladina, I.K. Vorotnikov

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology»

Objective of the study is to assess the relationship between bone marrow effectors of innate immunity and clinical parameters in operable breast cancer as well as in benign breast tumor diseases.

Materials and methods. The paper presents the data on the composition of cells of innate immunity in bone marrow of 64 patients with operable breast cancer and 10 women with benign breast diseases.

Results. Reliable correlation between molecular subtypes of cancer and the level of B1-lymphocytes was revealed. No such pattern was observed for TCR $\gamma\delta$ -lymphocytes. A relationship between plasma cells and B1-lymphocytes was also identified.

Conclusion. The relationship between effector subpopulations of innate immunity in bone marrow and the course and prognosis of breast cancer exists and requires further investigation.

Keywords: breast cancer, TCR $\gamma\delta$ -cells, B1(CD5+)-lymphocytes, haematopoiesis.

Введение

Система врожденного иммунитета играет важную роль в противоопухолевом иммунитете, и в последние годы ее исследованию уделяется все большее внимание. Однако взаимосвязь эффекторных субпопуляций клеток врожденного

иммунитета в костном мозге с течением и прогнозом онкологических заболеваний изучена мало. Значимость врожденного иммунитета доказана при саркомах [1, 2], раке желудка [3], меланоме и других опухолях. В настоящее время именно врожденному иммунитету отводится

ведущее значение при онкологических заболеваниях [4].

Изучению особенностей иммунитета при раке молочной железы (РМЖ) посвящено значительное число работ. Доказана роль туморинфильтрирующих 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].

Клеточными лимфоидными эффекторами врожденного иммунитета являются NK-клетки, V1(CD5⁺)-лимфоциты, TCR $\gamma\delta$ -лимфоциты.

V1-лимфоциты в нормальном костном мозге могут составлять 5% от лимфоцитов и менее. Они вырабатывают пентамерные (IgM) антитела, которые распознают опухолевые клетки при взаимодействии с их опухолеассоциированными гликанами, транспортируют в опухолевые клетки липиды и выполняют, таким образом, роль антител-эффекторов врожденного иммунитета, приводящих к апоптозу [5, 13].

TCR $\gamma\delta$ -лимфоциты считаются одной из самых «загадочных» субпопуляций в иммунологии. Они участвуют во множестве процессов в ходе иммунного ответа, причем как врожденного, так и приобретенного, однако для однозначного определения механизма их действия и клинической роли все еще нужны дальнейшие исследования. Показано, что они продуцируют множество цитокинов, хемокинов, способны как к презентации антигена, так и к цитотоксичности. Известно, что изменение количества TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов имеет диагностическую и прогностическую значимость при распространенных стадиях рабдомиосаркомы у детей [2]. В работах последних десяти лет было показано, что к повышению концентрации TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов приводят антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты), обуславливая этим дополнительный противоопухолевый эффект [9, 17].

В костном мозге образуются предшественники лимфоцитов, которые созревают в полноценные эффекторы врожденного и приобретенного иммунитета. Соотношение субпопуляций этих эффекторных клеток имеет

отличия от нормы в костном мозге больных онкологическими заболеваниями. Также были отмечены изменения соотношений эритропоэтических клеток в костном мозге у больных злокачественными опухолями [10, 11]. Изменения клеточного состава костного мозга при онкологических заболеваниях обуславливают необходимость дальнейшего пристального их изучения, так как они являются результатом не до конца изученных иммунных процессов, запускаемых опухолью. Также исследование показателей врожденного иммунитета в костном мозге необходимо для изучения феномена персистенции диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге онкологических больных [12]. Это, в свою очередь, может служить основанием для разработки методов селективного воздействия на иммунную систему с целью эрадикации диссеминированных опухолевых клеток.

Материалы и методы

Исследование проведено у 64 больных операбельным РМЖ и 10 женщин с доброкачественными процессами в ткани молочной железы. Возраст женщин — от 28 до 77 лет, медиана — 56 лет. Участвовали две женщины с опухолями *in situ*, 20 — с IA стадией, 21 — с ПА стадией, 10 — со ПВ, шесть — с ША, две — с ШС стадией, и у трех пациенток стадия не была определена (обращение в НМИЦ онкологии после нерадикальных операций в других учреждениях; при пересмотре гистологических препаратов диагноз был подтвержден, однако надежных сведений о первичной распространенности не было).

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

Иммунологическое исследование субпопуляций костного мозга проводили методом многоцветной проточной цитометрии. Исследования субпопуляций лимфоцитов костного мозга проводили в гейте CD45⁺⁺ клеток с низкими характеристиками бокового светорассеяния лазерного луча (SSC^{low}). Для оценки содержания V1-лимфоцитов использовались антитела к CD20, CD5, CD19, CD38, CD22, CD45. При

Таблица 1

Взаимосвязь между размером первичной опухоли молочной железы (pT) и уровнями TCRγδ- и B1-лимфоцитов

Показатель	Размер опухоли (pT)	n	M±m	p
TCRγδ	T1	22	4,3±0,7	0,98
	T2	17	2,3±0,6	
B1	T1	22	7,3±2,7	0,88
	T2	19	6,8±1,97	

характеристике TCRγδ-лимфоцитов использовались антитела к CD4, CD3, TCRγδ, CD5, CD8, CD2, CD45.

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

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы SPSS.

Результаты

Авторы изучили следующие популяции: TCRγδ-лимфоциты и B1-лимфоциты (CD19 или CD20) + CD5+.

При анализе клинических характеристик опухоли и костномозговых субпопуляций TCRγδ-лимфоцитов и B1-лимфоцитов (CD19

или CD20)+ CD5+ нами не установлено взаимосвязи показателей врожденного клеточного иммунитета с размером опухоли (табл. 1).

Какая-либо взаимосвязь показателей врожденного клеточного иммунитета с индексом N также отсутствовала (табл. 2).

Характеристика уровней клеток врожденного иммунитета на различных стадиях РМЖ представлена в табл. 3.

Некоторое преобладание TCRγδ-лимфоцитов отмечено при IIb стадии (T2N1M0), однако в целом взаимосвязь уровней костномозговых TCRγδ-лимфоцитов со стадией РМЖ не выявлена.

Аналогичные сопоставления проведены для B1-лимфоцитов, здесь преобладание B1-клеток наблюдалось при IIa стадии (табл. 4).

Таблица 2

Взаимосвязь между индексом N и уровнями TCRγδ- и B1-лимфоцитов

Показатель	Индекс N	n	M±m	p
TCRγδ	N0	31	4,0±0,5	0,9
	N+	17	4,1±0,5	
B1	N0	30	5,9±1,5	0,88
	N+	19	6,9±2,9	

Таблица 3

Уровни костномозговых TCRγδ-клеток (M±m) при различных стадиях РМЖ

Стадия	Уровень	M±m
0 — TisN0M0	2	2,7±1,7
IA — T1N0M0	18	4,3±0,8
IIa — T1N1M0	4	4,1±1,1
IIa — T2N0M0	9	3,97±0,73
IIb — T2N1M0	4	5,3±1,6
IIb — T3N0M0	2	2,6±0,44

Уровни костномозговых В1-клеток (M±m) при различных стадиях РМЖ

Стадия	Уровень	M±m
0 — TisN0M0	2	1,86±0,44
IA — T1N0M0	17	5,75±1,87
IIa — T1N1M0	5	12,4±10,7
IIa — T2N0M0	9	6,85±3,7
IIb — T2N1M0	6	4,9±2,5
IIb — T3N0M0	2	6,2±0,2

Нами не выявлена взаимосвязь TCRγδ-лимфоцитов и В1-лимфоцитов с рецепторным статусом опухоли, экспрессией Her2/neu и индексом пролиферации опухоли.

Не установлена связь с гистологическим типом опухоли, $p = 0,82$ (для TCRγδ-лимфоцитов) и $p = 0,44$ (для В1-лимфоцитов).

Не отмечено связи с количеством опухолевых узлов и их максимальным размером.

Не установлена связь с фактом поражения лимфатических узлов, а также с локализацией метастазов (подмышечные, подключичные, парастернальные).

Максимальные уровни клеток врожденного иммунитета в костном мозге отмечены при наличии двух пораженных лимфатических узлов. Так, для TCRγδ-лимфоцитов соответствующие значения составили: $6,0 \pm 0,84\%$ ($n = 4$) и $3,8 \pm 0,5\%$ ($n = 31$), $p = 0,075$. Для В1-лимфоцитов различия являются еще более впечатляющими: $16,0 \pm 10,2\%$ ($n = 5$) и $5,8 \pm 1,6\%$ ($n = 29$), $p = 0,07$. Хотя количество больных с поражением двух лимфатических узлов невелико, совпадение данных по двум субпопуляциям клеток врожденного иммунитета и близкие

к достоверным уровни значимости различий с пациентами, не имеющими метастазов в лимфатических узлах, позволяют задуматься о возможном напряжении врожденного иммунитета на этапе явного лимфогенного распространения опухоли за пределы первичного очага.

Молекулярные подтипы РМЖ различались по уровням клеток врожденного иммунитета в костном мозге. Достоверные различия получены при сравнении уровней В1-лимфоцитов при люминальном В Her2-негативном и люминальном В Her2-позитивном типах, $p = 0,032$. Максимальные уровни В1-клеток отмечены в этих случаях при наличии рецептора Her2 (табл. 5).

При сравнении люминального В Her2-позитивного подтипа с Her2-позитивным подтипом, не имеющим экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, сохраняется та же тенденция для В1-лимфоцитов, однако данные недостоверны ($p = 0,066$) из-за малого числа наблюдений в Her2+ рецептор-негативной группе ($n = 2$).

Таким образом, имеет место явная избирательность в костномозговых показателях врож-

Таблица 5

Уровни клеток врожденного иммунитета при молекулярных подтипах люминальных В опухолей молочной железы

	Молекулярный подтип	N	Среднее	Стандартная ошибка среднего	p
CD5+B-клетки	Люминальный В (Her2-негативный)	20	4,0030	0,79890	0,032
	Люминальный В (HER2-позитивный)	10	10,2170	3,60638	
TCRγδ-клетки	Люминальный В (Her2-негативный)	17	4,0147	0,52155	0,57
	Люминальный В (HER2-позитивный)	12	4,6567	1,11408	

денного иммунитета в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ. Процент В1-лимфоцитов является максимальным при люминальном В Her2-позитивном подтипе.

При оценке корреляционных связей TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов с остальными субпопуляциями лимфоцитов костного мозга достоверные связи установлены только с CD5+ В-клетками: $R = 0,28$; $p = 0,044$; $n = 52$. Эта субпопуляция, так же как и TCR $\gamma\delta$ -лимфоциты, относится к врожденному иммунитету, что представляет несомненный интерес. Эти данные были получены при анализе всей популяции пациентов — больных РМЖ и больных с доброкачественными изменениями ткани молочной железы. Поэтому представило интерес оценить отдельно наличие корреляций в этих двух группах. Действительно, у больных РМЖ корреляция между CD5+ В-лимфоцитами и TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитами отсутствовала ($p > 0,05$). У больных с доброкачественными заболеваниями, напротив, корреляционные связи между этими двумя субпопуляциями были очень высокими: $R = 0,757$; $p = 0,03$; $n = 8$. Таким образом, при РМЖ происходит своего рода «разбалансировка» между клетками врожденного иммунитета в костном мозге, и высокая корреляция TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов с CD5+ В-лимфоцитами утрачивается. Вместе с тем важно иметь в виду, что, несмотря на высокие коэффициенты корреляции и достоверность взаимосвязи, количество больных в группе сравнения с доброкачественными процессами невелико (10 пациенток), поэтому необходимо продолжить исследование.

Корреляционные связи TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов с клеточными типами и индексами, выделяемыми в миелограмме, в целом по группе изученных пациенток отсутствовали. Аналогичным образом отсутствовали соответствующие связи у больных РМЖ. Интересно отметить, что при доброкачественных заболеваниях молочной железы установлена обратная достоверная корреляционная связь TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов с индексом созревания эритроидных клеток: $R = -0,688$; $p = 0,04$; $n = 9$.

В целом по обследованной группе наблюдалась достоверная корреляционная связь В1(CD5+)-лимфоцитов с эозинофильными мие-

лоцитами ($R = 0,331$; $p = 0,012$; $n = 57$), а также с плазматическими клетками ($R = 0,399$; $p = 0,002$; $n = 57$). У пациенток со сниженным или нормальным содержанием сегментоядерных нейтрофилов отмечены достоверно более высокие уровни этих клеток (CD5+ В-лимфоцитов) в сравнении со случаями повышения сегментоядерных нейтрофилов: $8,1 \pm 1,8\%$ ($n = 39$) и $2,0 \pm 0,5\%$ ($n = 19$); $p = 0,002$. У больных РМЖ отмечены те же взаимосвязи: для эозинофильных миелоцитов $R = 0,365$; $p = 0,011$; $n = 48$; для плазматических клеток — $R = 0,409$; $p = 0,004$; $n = 48$. Средние уровни CD5-позитивных В-лимфоцитов также были достоверно более высокими при нормальных или сниженных значениях сегментоядерных нейтрофилов в сравнении со случаями повышения этих клеток: $8,5 \pm 2,0\%$ ($n = 33$) и $1,7 \pm 0,47\%$ ($n = 16$), $p = 0,003$. Указанные корреляции не наблюдались у пациенток с доброкачественными заболеваниями; единственная обратная корреляционная связь популяции CD5+ В-лимфоцитов установлена с количеством моноцитов: $R = -0,953$; $p = 0,002$; $n = 9$.

Подводя итог по данной субпопуляции лимфоцитов костного мозга, можно отметить, что при РМЖ в сравнении с доброкачественными заболеваниями наблюдается достоверная взаимосвязь CD5+ В-лимфоцитов с клетками миелоидного ряда — эозинофильными миелоцитами и сегментоядерными нейтрофилами. При нарастании пропорции последних в костном мозге уровни CD5+ В-лимфоцитов достоверно снижаются. Особый интерес представляет возникновение высокой ассоциации CD5+ В-лимфоцитов с плазматическими клетками, что у пациенток с доброкачественными заболеваниями полностью отсутствует. Кроме того, при РМЖ в сравнении с доброкачественными заболеваниями утрачивается высокодостоверная обратная корреляция с процентом моноцитов костного мозга.

Обсуждение

В последние годы врожденный иммунитет привлекает большое внимание онкологов. Открытие специфического механизма уничтожения опухолевых клеток — липоаптоза —

ознаменовало новый этап в развитии иммуноонкологии [13]. Это можно назвать поворотом к гуморальному иммунитету, а точнее, к врожденной составляющей этого звена иммунитета — В1-лимфоцитам. Именно естественные пентамерные IgM-антитела способны специфически связываться с опухоле-ассоциированными гликанами раковых клеток и транспортировать в них липиды, что ведет к гибели злокачественных клеток. Врожденные IgM-антитела характеризуются не столь высокой вариабельностью, как антитела адаптивного иммунитета.

Доказано наличие дефицита антител к опухоле-ассоциированным гликанам при РМЖ примерно в 35% случаев [14]. Рак молочной железы с экспрессией некоторых опухоле-ассоциированных углеводов на мембране (например, Le^c) характеризуется плохим прогнозом на ранних стадиях [15, 16].

Естественные IgM-антитела продуцируются CD5+ В-лимфоцитами. По этой причине авторы уделили значительное внимание в работе именно данной популяции костномозговых лимфоцитов. Уровни этих лимфоцитов достоверно коррелировали с другой популяцией клеток врожденного иммунитета — TCRγδ-лимфоцитами. Однако взаимосвязи В1-лимфоцитов с клиническими и гематологическими характеристиками больных РМЖ отличались от таковых у TCRγδ-лимфоцитов.

Следует отметить, что выраженной связи с клиническими, морфологическими, рецепторными характеристиками больных РМЖ ни для одной из этих двух популяций не выявлено.

Отмечено максимальное возрастание популяций этих клеток при наличии двух пораженных лимфатических узлов (данные близки к достоверным). Однако особое значение, на наш взгляд, имеет достоверное возрастание популяции В1-лимфоцитов при люминальном Her2-позитивном молекулярном подтипе РМЖ. Для TCRγδ-лимфоцитов такой закономерности не отмечено.

По данным В. Fisher [18], около 35% больных РМЖ во время выявления первичной опухоли имеют клинически определяемые метаста-

зы, кроме того, еще 30–35% больных имеют микрометастазы, которые в дальнейшем клинически манифестируют. Поэтому растет количество исследований и публикаций, посвященных макро- и микрометастазам рака: обнаружению и изучению их корреляций с клиническими параметрами. Для этого используются новые методы, значительно более чувствительные, чем обследования, входящие в «золотой стандарт»: от ПЭТ-КТ и МРТ-исследований [19–21] до изучения аспиринов костного мозга с помощью многоцветной проточной цитометрии, иммуноцитохимических [22] и других цитологических методов [23, 24]. Костный мозг — один из тех органов, где единичные опухолевые клетки и микрометастазы обнаруживаются чаще всего, причем как в активном, так и в «дремлющем» состоянии. Это обусловлено интенсивностью кровоснабжения костного мозга и его компонентами — иммунными, стромальными, гемопоэтическими клетками разных степеней зрелости, множеством различных факторов роста и другими цитокинами [12]. Поэтому представляется необходимым изучение популяций костномозговых клеток у онкологических пациентов и при наличии, и при отсутствии микрометастазов.

Заключение

В данной работе при РМЖ была показана достоверная обратно пропорциональная связь CD5+ В-лимфоцитов с клетками миелоидного ряда — эозинофильными миелоцитами и сегментоядерными нейтрофилами.

При повышенном уровне В1-лимфоцитов в костном мозге достоверно чаще обнаруживалось повышение уровня плазматических клеток по данным миелограммы. Прежде было установлено, что к наиболее раннему проявлению присутствия опухолевых клеток в костном мозге можно отнести наличие скоплений плазматических клеток: у 100% больных, в пунктах которых регистрировались скопления плазматических клеток, иммуноцитологически были определены микрометастазы в костный мозг [25]. Таким образом, можно предположить, что рост уровня В1-лимфоцитов связан с большей вероятностью микрометастатического поражения костного мозга опухолью.

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 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1982. — Т. XCIV. — № 10. — С. 102–105.
2. Горбунова Т.В. Сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга у детей при мелкоклочечных саркомах / Т.В. Горбунова, В.Г. Полякова, Т.В. Шведова, И.Н. Серебрякова, В.В. Тимошенко, Н.Н. Тупицын // Иммунология. — 2012. — № 1. — С. 37–45.
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 гемопозеза. — 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., Летагин 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. Maniar A., Zhang X., Lin W., Gastman B.R., Pauza C.D., Strome S.E., Chapoval A.I. Human gammadelta T-lymphocytes induce robust NK cell-mediated antitumor cytotoxicity through CD137 engagement // *Blood.* 2010 Sep 9; 116(10):1726–1733.
10. 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.
11. Палладина А.Д., Чэн Ц., Зейналова П.А., Тимонина Е.В., Подвизников С.О., Фалалеева Н.А., Мудунов А.М., Френкель М.А., Тупицын Н.Н. Особенности эритропоза у онкологических больных // Иммунология гемопозеза. — 2018. — № 2; 2019. — № 1. — Т. 16–17. — С. 66–78.
12. Pantel K, Alix-Panabières C. Bone marrow as a reservoir for disseminated tumor cells: a special source for liquid biopsy in cancer patients // *Bonekey Rep.* 2014 Nov 19;3:584.
13. Татарский В.В. Липоапоптоз: механизм программируемой гибели клеток при действии липидов // Иммунология гемопозеза. — 2017. — № 2. — С. 42–51.
14. Тупицын Н.Н., Галанина О.Е., Бовин Н.В. и соавт. Снижение уровня специфических антител к углеводному антигену Лес у больных раком молочной железы // Иммунология. — 2008. — Т. 29. — № 2. — С. 94.
15. Rye P.D., Walker R.A. Prognostic value of a breast cancer-associated glycoprotein detected by monoclonal antibody LU-BCRU-G7 // *Eur. J. of Cancer.* 1994;30A(7):1007–1012.
16. Новые иммунологические маркеры (CD71, LUBCRUG7), взаимосвязанные с прогнозом рака молочной железы / Н.Н. Тупицын, В.П. Летагин, А.В. Паниченко, М.Б. Васильев, С.А. Шинкарев, Е.В. Артамонова, Н.А. Огнерубов, В.Д. Ермилова, С.Н. Рязанцева // Современная онкология. — 2001. — Т. 3. — № 4. — С. 161–163.
17. Rogers D., et al. Ranitidine inhibition of breast tumor growth is B cell dependent and associated with an enhanced antitumor antibody response // *Frontiers in Immunology.* 2018;9:1894.
18. Fisher B. Neoplasms of the breast / B. Fisher, K. Osborn, R. Margolese [et al.] // *Cancer medicine.* — 3d edition. — Ed. by J. Holland [et al.], 1993. — P. 1706–1774.
19. Al-Muqbel K.M. Bone marrow metastasis is an early stage bone metastasis in breast cancer detected clinically by F18-FDG-PET/CT imaging // *Biomed Res Int.* 2017;2017:9852632.
20. Minamimoto R., Loening A., Jamali M., Barkhodari A., Mosci C., Jackson T., et al. Prospective comparison of 99mTc-MDP Scintigraphy, combined 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT, and whole-body MRI in patients with breast and prostate cancer // *J Nucl Med.* 2015;56(12):1862–1868.

21. *Qu X., Huang X., Yan W., Wu L., Dai K.* A meta-analysis of 18FDGPET-CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer // *Eur J Radiol.* 2012;81(5):1007–1015.
22. *Савостикова М.В., Фомина Л.Я., Федосеева Е.С., Фурминская Е.Ю.* Цитоморфологическое и иммуноцитохимическое исследование ликвора при первичных и метастатических поражениях головного мозга // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* — 2018. — Т. 7. — № 1. — С. 28–33.
23. *Савостикова М.В., Фурминская Е.Ю., Федосеева Е.С., Кудайбергенова А.Г., Сметанина С.В., Зиновьев С.В., Уткин О.В.* Цитоморфологическая диагностика клеток рака в выпотах и смывах с органов брюшной полости на биочипах // *Злокачественные опухоли.* — 2017. — Т. 7. — № 3-S1. — С. 114–115.
24. *Савостикова М.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Гокадзе Н.Н.* Новый взгляд на цитоморфологическую диагностику рака яичников // *Злокачественные опухоли.* — 2017. — Т. 7. — № 3-S1. — С. 115–116.
25. Иммуноцитологическая диагностика микрометастазов рака молочной железы в костный мозг / *О.В. Крохина, В.П. Летягин, Н.Н. Тупицын, В.Н. Блиндарь, В.Д. Ермилова* // *Иммунология гемопоэза.* — 2007. — Т. 4. — С. 116–131.

АВТОРЫ

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

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

Mkrtyan 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 sh., 24, e-mail: mkrtyan.vanui@yandex.ru

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

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