

Молекулярные подтипы и иммунная система костного мозга в прогнозе рака молочной железы

Ф.К. Бердова, Т.А. Григорьева, И.К. Воротников, Н.Н. Тупицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Николай Николаевич Тупицын nntca@yahoo.com

Введение. Молекулярные подтипы рака молочной железы в настоящее время служат базисом для комбинированного лечения данного заболевания. Хорошо известно, что некоторые из них, например базальноподобный, являются чрезвычайно неблагоприятными даже при проведении современного лечения. Ранее нами была показана роль В-клеток костного мозга в прогнозе рака молочной железы. Взаимосвязь между этими параметрами (молекулярные подтипы и субпопуляции костномозговых лимфоцитов) до настоящего времени не анализировалась.

Цель исследования – изучить прогностическую роль молекулярных подтипов рака молочной железы в современной терапии и оценить взаимосвязь между этими подтипами и субпопуляционным составом лимфоцитов костного мозга пациентов.

Материалы и методы. Детальные исследования костного мозга проведены 107 больным, проходившим лечение в отделении опухолей молочных желез ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в основном в период 2013–2016 гг. Распределение больных по молекулярным подтипам было следующим: люминальный А – 36 (33,6 %) больных, люминальный В HER2-отрицательный – 38 (35,5 %), люминальный В HER2-положительный – 15 (14 %), с гиперэкспрессией Erb-B2 – 5 (4,4 %), трижды негативный – 13 (12,1 %). Сопоставление молекулярных подтипов с иммунологическими показателями проведено для следующих субпопуляций костномозговых лимфоцитов: CD19⁺, CD19⁺CD10⁺, CD19⁺CD38⁺, CD19⁺CD5⁺. Информацию о продолжительности жизни больных получали путем персональных опросов или через бюро записи актов гражданского состояния, по возможности уточняя длительность жизни больных, периода без прогрессирования, безметастатического периода и т. д.

Результаты. Молекулярные подтипы рака молочной железы не были взаимосвязаны с общей выживаемостью больных, однако они влияли на безрецидивную выживаемость, выживаемость без прогрессирования и безметастатическую выживаемость с высокой степенью достоверности. Не установлено связи молекулярных подтипов рака молочной железы с субпопуляциями В-лимфоцитов костного мозга CD19, CD19⁺CD10⁺, CD19⁺CD38⁺. Связь молекулярных подтипов с уровнем В1-лимфоцитов костного мозга была близка к достоверной, а при сравнении трижды негативного подтипа с Erb-B2-гиперэкспрессирующим – достоверной ($p = 0,039$), причем наиболее низкая частота В1-лимфоцитов отмечена при трижды негативном подтипе.

Заключение. Молекулярные подтипы рака молочной железы различаются по прогнозу безрецидивной выживаемости, выживаемости без прогрессирования и безметастатической выживаемости. Наиболее неблагоприятным остается трижды негативный подтип. Молекулярные подтипы имеют определенную связь с иммунологическими субпопуляциями лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы: уровни В1-лимфоцитов наиболее высокие при Erb-B2-варианте и наиболее низкие при трижды негативном подварианте ($p = 0,039$).

Ключевые слова: рак молочной железы, костный мозг, В-лимфоциты, молекулярные подтипы

Для цитирования: Бердова Ф.К., Григорьева Т.А., Воротников И.К., Тупицын Н.Н. Молекулярные подтипы и иммунная система костного мозга в прогнозе рака молочной железы. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(2):40–6. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-40-46

Breast cancer molecular subtypes and bone marrow immune system in patient's prognosis

Farangiz K. Berdova, Tatiana A. Grigorieva, Igor K. Vorotnikov, Nikolay N. Tupitsyn

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Nikolay Nikolaevich Tupitsyn nntca@yahoo.com

Background. Breast cancer molecular subtypes serve as a basis for combined treatment of the disease. Some of them (e. g. triple negative subtype) are prognostically unfavorable. Recently, we've demonstrated role of bone marrow B-cells in breast cancer prognosis. Correlation between these parameters (molecular subtypes and bone marrow lymphocyte subpopulations) have not yet studied.

Aim. To investigate prognostic role of breast cancer molecular subtypes and to see the relationships between these subtypes and subpopulational composition of bone marrow lymphocytes.

Materials and methods. Detailed study of bone marrow has been performed in all 107 patients treated in breast cancer department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2013–2016 years. Distribution of patients according to molecular subtypes were as follows: Luminal A – 36 (33.6 %) pts, Luminal B HER2-negative – 38 (35.5 %), Luminal B HER2-positive – 15 (14 %), subtype with Erb-B2 hyper-expression – 5 (4.4 %), triple negative – 13 (12.1 %). Comparison of molecular subtypes with immunological parameters was done for the following bone marrow B-lymphocyte subpopulations: CD19⁺, CD19⁺CD10⁺, CD19⁺CD38⁺, CD19⁺CD5⁺. The following survival data were analyzed: overall survival, relapse-free survival, progression-free survival, metastasis-free survival.

Results. Breast cancer molecular subtypes were not related to overall survival of patients but influenced relapse-free survival, progression-free survival and metastasis-free survival. There were no correlation between molecular subtypes and bone marrow B-lymphocyte subpopulations CD19, CD19⁺CD10⁺, CD19⁺CD38⁺. B1-lymphocytes were related to molecular subtypes, the levels of B1 cells were significantly higher in Erb-B2 subtype compared to triple-negative subtype ($p = 0.039$).

Conclusion. Breast cancer molecular subtypes are different in prognosis – relapse-free survival, progression-free survival and metastasis-free survival. The most prognostically unfavorable is triple-negative subtype. There are some relationships of bone marrow subpopulations and molecular subtypes of breast cancer: levels of B1-cells are much higher in Erb-B2 subtype compared to triple negative subtype ($p = 0.039$).

Keywords: breast cancer, bone marrow, B-lymphocytes, breast cancer molecular subtypes

For citation: Berdova F.K., Grigorieva T.A., Vorotnikov I.K., Tupitsyn N.N. Breast cancer molecular subtypes and bone marrow immune system in patient's prognosis. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(2):40–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-40-46

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – самое частое злокачественное заболевание у женщин. Ежегодно РМЖ диагностируют у 1,5 млн женщин. За 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано около 70 тыс. новых случаев, что составляет 20 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований в стране.

В настоящее время стандартом в диагностике больных РМЖ является выделение молекулярных подтипов заболевания [1]. Эти подтипы отражают степень дифференцировки клеток и требуют дифференцированного лечебного подхода, что обусловлено их различной чувствительностью к химио-, гормоно- и таргетной терапии.

Из числа иммунологических факторов прогноза важную роль играют интратуморальные лимфоциты. С благоприятным прогнозом ассоциирована выраженная инфильтрация опухоли CD8-лимфоцитами. Экспрессия на опухолевых клетках трансферринового рецептора (CD71), напротив, ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [2]. В работе И.А. Новиковой и соавт. показано, что уровни NK-лимфоцитов при люминальном раке были выше, чем при других молекулярных подтипах РМЖ [3]. В последнее время большое внимание уделяется исследованию иммунологических субпопуляций костного мозга, их клиническому значению при РМЖ [4, 5]. Вместе с тем иммунологические показатели костного мозга

во взаимосвязи с молекулярными подтипами опухоли изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить прогностическую роль молекулярных подтипов РМЖ в современной терапии и оценить взаимосвязь между этими подтипами и субпопуляционным составом лимфоцитов костного мозга пациенток.

Материалы и методы

Детальные исследования костного мозга проведены 107 больным, проходившим лечение в отделении опухолей молочных желез ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в основном в период 2013–2016 гг.: 2013 г. – 32 больные, 2014 г. – 19, 2015 г. – 28, 2016 г. – 18. Некоторые больные обследованы ранее или позднее: 1990 г. – 1, 2001 г. – 1, 2003 г. – 1, 2008 г. – 1, 2012 г. – 1, 2018 г. – 1. 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 в зависимости от стадии заболевания, критериев TNM, рецепторного статуса, видов лечения отражено в работе Ф.К. Бердовой и соавт. [5]. Морфологическое исследование костного мозга (миелограмма) выполнено всем больным.

Распределение больных по молекулярным подтипам РМЖ представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных по молекулярным подтипам рака молочной железы

Table 1. Distribution of patients by molecular subtypes of breast cancer

Молекулярный подтип рака молочной железы Molecular subtype of breast cancer	n	%
Люминальный А, Ki-67 <20 % Luminal A, Ki-67 <20 %	36	33,6
Люминальный В HER2-отрицательный, Ki-67 >20 % Luminal B HER2-negative, Ki-67 >20 %	38	35,5
Люминальный В HER2-положительный Luminal B HER2-positive	15	14,0
Erb-B2-сверхэкспрессирующий Erb-B2-overexpressing	5	4,8
Трижды негативный Triple negative	13	12,1
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>107</i>	<i>100</i>

С точки зрения иммунологических показателей наиболее многочисленными изученными группами были: 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.

Информацию о продолжительности жизни больных получали путем персональных опросов или через бюро записи актов гражданского состояния. По возможности была уточнена длительность жизни больных, периода без прогрессирования, безметастатического периода и т. д.

Сравнение кривых выживаемости (по Каплану–Майеру) проводили с помощью статистических методов с оценкой достоверности различий по *log-rank*-тесту, Бреслоу, Тарон–Уоре. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Молекулярные подтипы РМЖ являются важным ориентиром при выборе тактики лечения больных. Это обусловлено различным прогнозом и чувствительностью к гормональной терапии, а также возможностью и необходимостью назначения таргетных препаратов (трастузумаб) в случаях экспрессии рецептора HER2/neu.

Сравнение показателей общей выживаемости при различных молекулярных подтипах РМЖ не выявило достоверных различий ($p = 0,84$, *log-rank*-тест, 4 степени свободы). Наилучшие показатели выживаемости получены при Erb-B2-сверхэкспрессирующем

подтипе: ни одна из больных не погибла в сроки наблюдения до 75 мес.

Мы сопоставили Erb-B2-сверхэкспрессирующий подтип с другими подтипами РМЖ попарно по показателям общей выживаемости. Не выявлено достоверных различий с люминальным А подтипом ($p = 0,52$), люминальным В HER2-отрицательным подтипом ($p = 0,61$) и люминальным В HER2-положительным подтипом ($p = 0,61$). Сравнение Erb-B2-сверхэкспрессирующего подтипа с базальноклеточным (трижды негативным) подтипом РМЖ также не выявило различий в общей выживаемости ($p = 0,42$).

Таким образом, молекулярный подтип РМЖ в условиях современного лечения не влияет на общую выживаемость больных. Наиболее благоприятным с точки зрения общей выживаемости при сроках наблюдения до 75 мес оказался Erb-B2-гиперэкспрессирующий подтип. Вероятно, это связано с эффективностью терапии с применением таргетного препарата трастузумаб.

Показатели безрецидивной выживаемости были оценены также у 107 больных. При сравнении всех 5 подтипов (4 степени свободы) различия в показателях выживаемости были близки к достоверным ($p = 0,09$).

Достоверных различий в показателях выживаемости при сравнении Erb-B2-гиперэкспрессирующего подтипа с люминальным В HER2-отрицательным подтипом и трижды негативным подтипом выявлено не было ($p = 0,603$ и $p = 0,397$ соответственно). Сравнение трижды негативного подтипа с люминальным А подтипом выявило достоверные различия ($p = 0,005$) (рис. 1).

Аналогичным образом сравнили безрецидивную выживаемость при люминальном В HER2-положительном подтипе и трижды негативном подтипе. В данном случае различия были близки к достоверным ($p = 0,08$).

Таким образом, люминальный А подтип РМЖ характеризуется лучшими показателями безрецидивной выживаемости в сравнении с трижды негативным подтипом.

При сравнении всех 5 молекулярных вариантов РМЖ по выживаемости без прогрессирования (4 степени свободы) получены достоверные различия по всем статистическим тестам: $p = 0,002$ (*log-rank*), $p = 0,005$ (Бреслоу), $p = 0,003$ (Тарон–Уоре).

В результате сравнения показателей выживаемости без прогрессирования при подварианте с гиперэкспрессией Erb-B2 и люминальным В HER2-положительном подварианте получены недостоверные данные ($p = 0,293$). Следовательно, различия в безрецидивной выживаемости наблюдаются между люминальными подтипами и базальноподобным подтипом.

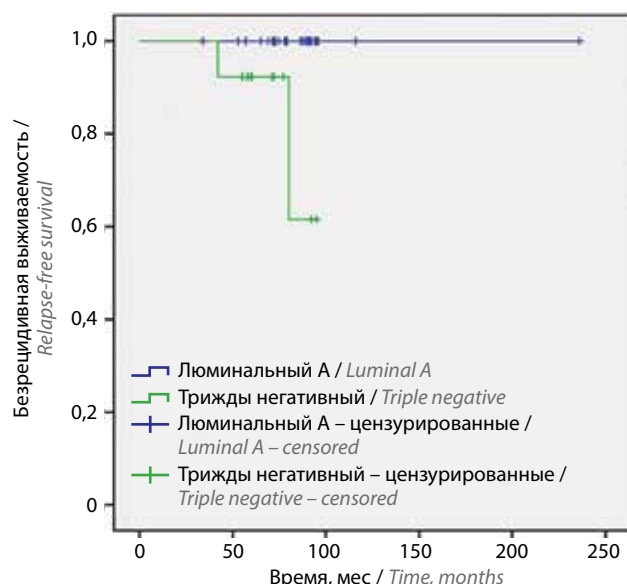


Рис. 1. Сравнение безрецидивной выживаемости при трижды негативном и люминальном А подтипах рака молочной железы. Безрецидивная выживаемость при люминальном А подтипе достоверно более продолжительная, $p = 0,005$

Fig. 1. Comparison of relapse-free survival in triple negative and luminal A subtypes of breast cancer. Relapse-free survival in luminal A subtype is significantly longer, $p = 0.005$

Сравнение базальноподобного подтипа с люминальным А подтипом выявило высокодостоверные различия ($p = 0,000$, *log-rank-тест*) (рис. 2).

Также выявлены достоверные различия в показателях выживаемости без прогрессирования при сравнении базальноподобного подтипа с люминальным В HER2-отрицательным подтипом ($p = 0,007$, *log-rank-тест*) (рис. 3) и с люминальными В HER2-положительным подтипом ($p = 0,021$, *log-rank-тест*) (рис. 4).

Важным показателем в прогнозе РМЖ является безметастатическая выживаемость. Оценка этого показателя в целом по группе выявила достоверные различия ($p = 0,038$) между молекулярными вариантами РМЖ.

Как и при анализе других показателей выживаемости, лучшим оказался рецептор-негативный вариант с гиперэкспрессией HER2/неу, а наиболее неблагоприятным — базальноподобный. Остальные варианты были примерно одинаковыми по безметастатической выживаемости.

Ранее нами было продемонстрировано, что В-лимфоцитные субпопуляции костного мозга также имеют связь с прогнозом РМЖ (общей выживаемостью) [5]. Интересной показалась возможность оценить взаимосвязь прогностически значимых иммунологических показателей костного мозга с молекулярными типами РМЖ. Мы проанализировали соответствующие связи с CD19-лимфоцитами, а также субпопуляциями CD19⁺CD10⁺ и CD19⁺CD38⁺. Ни с одной

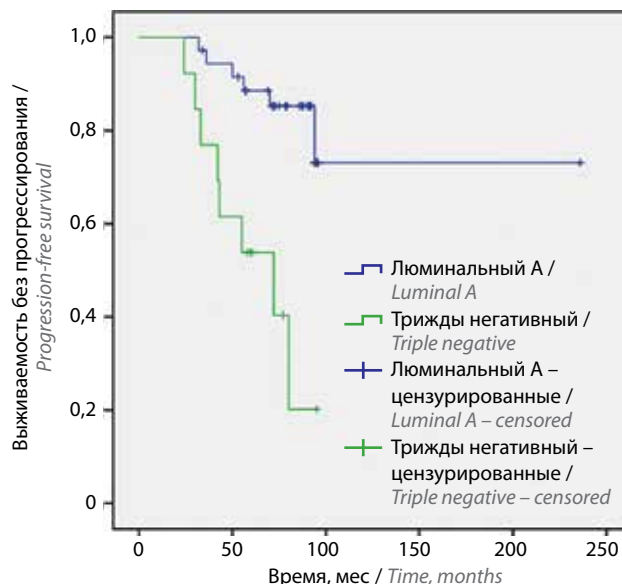


Рис. 2. Сравнение показателей выживаемости без прогрессирования при люминальном А и трижды негативном (базальноподобном) подтипах рака молочной железы. Люминальный А подтип характеризуется достоверно лучшим прогнозом, $p = 0,000$

Fig. 2. Comparison of progression-free survival rates in luminal A and triple negative (basal-like) subtypes of breast cancer. Luminal A cancer is characterized by a significantly better prognosis, $p = 0.000$

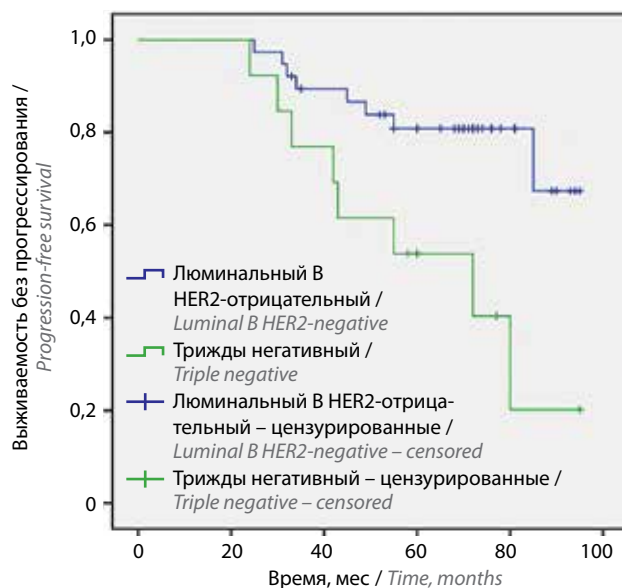


Рис. 3. Сравнение показателей выживаемости без прогрессирования при трижды негативном (базальноподобном) и люминальном В HER2-отрицательном подтипах рака молочной железы, $p = 0,007$ (*log-rank-тест*)

Fig. 3. Comparison of progression-free survival rates in triple negative (basal-like) and luminal B HER2-negative subtypes of breast cancer, $p = 0.007$ (*log-rank test*)

из указанных субпопуляций молекулярные варианты не были связаны (p по таблицам сопряженности признаков, $p = 0,3-0,52$).

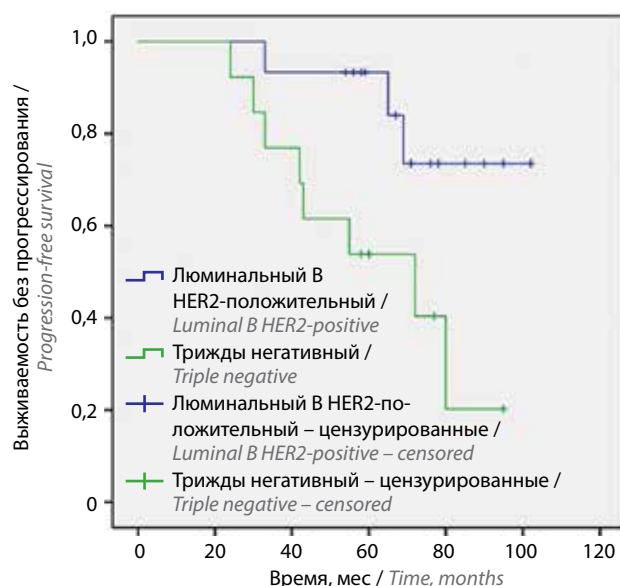


Рис. 4. Сравнение показателей выживаемости без прогрессирования при трижды негативном (базальноподобном) и люминальном В HER2-положительном подтипах рака молочной железы, $p = 0,021$ (log-rank-тест)

Fig. 4. Comparison of progression-free survival rates in triple negative (basal-like) and luminal B HER2-positive subtypes of breast cancer, $p = 0,021$ (log-rank test)

При сопоставлении популяции В1-лимфоцитов (CD19⁺CD5⁺) с молекулярными подтипами РМЖ отмечены более низкая частота значимых уровней В1-лимфоцитов при базальноподобном раке (18,2 %) и максимальная – при Erb-B2-сверхэкспрессирующем варианте (75 %), $p = 0,114$ (табл. 2).

Учитывая более низкие показатели популяции В1-лимфоцитов костного мозга при трижды негатив-

ном молекулярном подтипе РМЖ, мы сравнили средние значения В1-лимфоцитов костного мозга при трижды негативном и остальных молекулярных подтипах. Средние уровни В1-лимфоцитов при трижды негативном РМЖ были значительно более низкими, чем при прочих подтипах, – $8,97 \pm 4,6$ % ($n = 11$) и $19,31 \pm 2,9$ % ($n = 76$) соответственно, однако различия недостоверны ($p = 0,07$).

Уровни В1-лимфоцитов костного мозга при наиболее благоприятном подтипе РМЖ (с гиперэкспрессией HER2/neu) были более чем в 3 раза выше, чем при наименее благоприятном (базальноподобном), – $27,6 \pm 15,5$ % ($n = 4$) и $8,97 \pm 4,6$ % ($n = 11$) соответственно ($p = 0,136$).

В группе больных с высоким уровнем пролиферативной активности взаимосвязь уровней В1-лимфоцитов с молекулярным подтипом (с гиперэкспрессией Erb-B2, базальноподобным) была достоверной ($p = 0,039$).

Таким образом, молекулярные подтипы РМЖ имеют определенную взаимосвязь с уровнями В1-лимфоцитов костного мозга: для прогностически неблагоприятного базальноподобного подтипа характерны наиболее низкие уровни В1-клеток в костном мозге.

Обсуждение

Молекулярные подтипы РМЖ существенно различаются по прогнозу. Общая выживаемость больных достоверно не различается при различных молекулярных подтипах, однако выживаемость без прогрессирования и другие показатели возобновления болезни зависят от молекулярного подтипа. Наихудшим оказался трижды негативный подтип, а лучшие характеристики выживаемости отмечены

Таблица 2. Сопряженность уровней В1-лимфоцитов костного мозга с молекулярными подтипами рака молочной железы, n (%)

Table 2. Conjugation of the levels of В1-lymphocytes of the bone marrow with molecular subtypes of breast cancer, n (%)

Молекулярный подтип рака молочной железы Molecular subtype of breast cancer	Уровень CD19 ⁺ CD5 ⁺ -лимфоцитов <10 % Population of CD19 ⁺ CD5 ⁺ <10 %	Уровень CD19 ⁺ CD5 ⁺ -лимфоцитов ≥10 % Population of CD19 ⁺ CD5 ⁺ ≥10 %	Всего Total
Люминальный А Luminal A	14 (45,2)	17 (54,8)	31 (100)
Люминальный В HER2-отрицательный Luminal B HER2-negative	21 (65,6)	11 (34,4)	32 (100)
Люминальный В HER2-положительный Luminal B HER2-positive	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100)
Erb-B2-сверхэкспрессирующий Erb-B2-overexpressing	1 (25,0)	3 (75,0)	4 (100)
Трижды негативный Triple negative	9 (81,8)	2 (18,2)	11 (100)
Всего Total	51 (58,6)	36 (41,4)	87 (100)

при подварианте с гиперэкспрессией Erb-B2. Все это свидетельствует о том, что возобновление процесса при РМЖ в условиях современного лечения не является фатальным и может успешно купироваться, что приводит к выравниванию показателей выживаемости у больных.

Ранее нами было показано, что В-клеточные субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных РМЖ тесно взаимосвязаны с общей выживаемостью пациенток [5]. Вместе с тем они не взаимосвязаны с показателями выживаемости, ассоциированными с прогрессированием. Это весьма интересный факт, который сложно интерпретировать.

Определенные данные для понимания роли костномозговых В-клеток дает анализ популяции В1-лимфоцитов (CD19⁺CD5⁺). Это единственный тип В-клеток костного мозга, который был связан с показателями выживаемости, ассоциированной с РМЖ. Интересно, что именно данный тип лимфоцитов костного мозга был значительно более низким при наиболее неблагоприятном подварианте РМЖ — трижды негативном. Этот факт (установленный в настоящей работе) дает основание для продолжения исследований с целью ответа на вопрос, обусловлен ли неблагоприятный прогноз при трижды негативном раке иммунодефицитом врожденного В-клеточного иммунитета.

В связи с этим интересно вспомнить одно наблюдение, сделанное у больной трижды негативным

РМЖ. После верификации диагноза методом кор-биопсии больной был назначен полиоксидоний в предоперационном режиме. На операции опухоль не была обнаружена, патоморфоз IV степени [6]. Иными словами, вполне возможно, что мишень терапевтического воздействия при трижды негативном раке следует искать не в злокачественных клетках РМЖ, а в В-линейном звене врожденного иммунитета. Для ответа на этот вопрос потребуются дополнительные исследования. В последнее время исследованию механизмов действия полиоксидония при раке уделяется большое внимание, и установленное влияние препарата на созревание дендритных клеток [7] может косвенно подтверждать высказанное предположение.

Заключение

Молекулярные подтипы РМЖ существенно различаются по прогнозу. Показатели общей выживаемости не различаются между этими подтипами. Наиболее благоприятным с точки зрения показателей выживаемости является рецептор-негативный вариант с гиперэкспрессией Erb-B2, а наименее благоприятным — трижды негативный подвариант. Остальные варианты примерно одинаковы в отношении прогноза: по показателям безрецидивной выживаемости, безметастатической выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Данилова Г.В. Подтипы рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(3–4):13–8. DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-3-4-13-18
Pak D.D., Rasskazova E.A., Danilova G.V. Subtypes of breast cancer. Oukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2012;3–4:13–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-3-4-13-18
2. 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.
Artamonova E. V., Ognerubov N.A., Tupitsyn N.N., Letyagin V.P. Breast cancer: immunological prognostic factors. Voronezh: Izd-vo Voronezhskogo gos. un-ta, 2005. 236 p. (In Russ.).
3. Новикова И.А., Шатова Ю.С., Златник Е.Ю. и др. Пролiferативные и иммунологические характеристики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы. Международный журнал фундаментальных и прикладных исследований 2014;11(1):116–9.
Novikova I.A., Shatova Yu.S., Zlatnik E.Yu. et al. Proliferative and immunological characteristics of molecular biological subtypes of breast cancer. Mezhdunarodniy zhurnal fundamentalnykh y prikladnykh issledovaniy = International Journal of Fundamental and Applied Research 2014;11(1): 116–9. (In Russ.).
4. Tupitsyn N.N., Mkrtchan V.A., Palladina A.D., Vorotnikov I.K. Bone marrow lymphocyte populations of innate immunity in breast cancer patients. Global Journal of Medical Research: F disease 2020;20(2-F):20–7. DOI: 10.34257/GJMRFVOL20IS2PG21
5. Бердова Ф.К., Воротников И.К., Тупицын Н.Н. Субпопуляции лимфоцитов костного мозга больных раком молочной железы в прогнозе заболевания. Российский биотерапевтический журнал 2020;21(1):50–6.
DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-50-56
Berdova F.K., Vorotnikov I.K., Tupitsyn N.N. Bone marrow B-lymphocyte subpopulations of breast cancer patients in the prognosis of the disease. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2020;21(1):50–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-50-56
6. Шамилов Ф.А., Тупицын Н.Н., Воротников И.К. и др. Полиоксидоний в предоперационном лечении рака молочной железы. Полная регрессия опухоли в процессе неoadъювантной иммунотерапии. Иммунология гемопоза 2015;13(1):101–12.
Shamilov F.A., Tupitsyn N.N., Vorotnikov I.K. et al. Polyoxidonium in the preoperative treatment

of breast cancer. Complete regression of the tumor during neoadjuvant immunotherapy. *Immunologia gemopoeza = Haematopoiesis Immunology* 2015;13(1):101–12 (In Russ.).

7. Alexia C., Crew M., Louis-Plence P. et al. Polyoxidonium activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: clinical effects in breast cancer. *Frontiers in immunology* 2019;10:2693. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02693

Вклад авторов

Ф.К. Бердова, Т.А. Григорьева: сбор и анализ клинического и иммунологического материала, обзор публикаций по теме статьи, написание и оформление рукописи;

И.К. Воротников: анализ рукописи;

Н.Н. Тупицын: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, анализ данных.

Authors' contributions

F.K. Berdova, T.A. Grigorieva: review of publications, analysis of clinical and immunological material, manuscript writing;

I.K. Vorotnikov: manuscript analysis;

N.N. Tupitsyn: research design, data analysis, manuscript writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.К. Бердова / F.K. Berdova: <https://orcid.org/0000-0003-3867-0408>

И.К. Воротников / I.K. Vorotnikov: <https://orcid.org/0000-0003-2212-0102>

Н.Н. Тупицын / N.N. Tupitsyn: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 30.01.2022. Принята к публикации: 16.05.2022.

Article submitted: 30.01.2022. Accepted for publication: 16.05.2022.