© Коллектив авторов, 2020

Заботина Т.Н., Черткова А.И., Кадагидзе З.Г., Борунова А.А., Шоуа Э.К.,
Гордеева О.О., Мещеряков А.А.

Популяция CD8⁺-лимфоцитов периферической крови и ее значение для непосредственных и отдаленных результатов лечения больных трижды негативным раком молочной железы

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Трижды негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) характеризуется агрессивным течением и высокой вероятностью рецидивирования. Важную роль в регуляции роста злокачественных новообразований, а также в эффективности различных видов противоопухолевой терапии играет иммунная система. Определение взаимосвязи CD8⁺-популяций лимфоцитов периферической крови (ПК) с эффективностью лечения больных ТН РМЖ может помочь в установлении иммунологических предиктивных и прогностических факторов и в повышении эффективности лечения пациентов.

Цель настоящего исследования – определение значимости исходного количества клеток CD8⁺-популяций лимфоцитов периферической крови (CD8⁺, CD3⁺CD8⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻, CD3⁺CD8⁻) для непосредственных (степень лечебного патоморфоза опухоли) и отдаленных (прогрессирование заболевания и выживаемость) результатов лечения больных трижды негативным раком молочной железы.

Материал и методы. У больных со II–III стадиями ТН РМЖ ($n = 72$; медиана возраста 50 лет) до начала неoadъювантной химиотерапии (цисплатин + паклитаксел) определяли процентное содержание CD8⁺-, CD3⁺CD8⁺-, CD8⁺CD28⁺-, CD8⁺CD28⁻-, CD3⁺CD8⁻-лимфоцитов ПК с помощью многопараметрового цитометрического анализа. Исследовалась взаимосвязь исходного количества клеток данных популяций со степенью лечебного патоморфоза опухоли (ЛПО), прогрессированием заболевания и выживаемостью пациенток. Период наблюдения составил 60 мес.

Результаты. Процентное содержание CD8⁺CD28⁺-лимфоцитов и величина соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ до лечения были статистически значимо выше у больных с высокой степенью (IV) ЛПО, у пациенток без прогрессирования заболевания (ПЗ) и у выживших больных, по сравнению с пациентками с ЛПО I–III степени, больными с ПЗ и умершими пациентками. Повышение исходного количества CD8⁺CD28⁺-лимфоцитов ПК и величины соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ ассоциировалось с увеличением безрецидивной и общей выживаемости пациенток по сравнению с больными, у которых эти показатели были снижены. У пациенток, умерших в течение периода наблюдения, до начала химиотерапии было повышено количество CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов. Повышение числа этих клеток сочеталось также с уменьшением ОБ больных.

Заключение. Популяция CD8⁺CD28⁺-лимфоцитов периферической крови и величина соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ могут быть возможными предиктивными факторами у пациенток со II–III стадиями ТН РМЖ, получавших неoadъювантную химиотерапию цисплатином и паклитакселом.

Ключевые слова: трижды негативный рак молочной железы; популяции CD8⁺-лимфоцитов; неoadъювантная химиотерапия; степень лечебного патоморфоза опухоли; безрецидивная выживаемость; общая выживаемость

Статья поступила 06.06.2020. Принята в печать 16.07.2020.

Для корреспонденции
Заботина Татьяна Николаевна –
доктор биологических наук,
заведующая отделом
клинико-лабораторной диагностики
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва,
Российская Федерация
E-mail: tatzabotina@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0001-7631-5699>

Для цитирования: Заботина Т.Н., Чертова А.И., Кадагидзе З.Г., Борунова А.А., Шоуа Э.К., Гордеева О.О., Мещеряков А.А. Популяция CD8⁺-лимфоцитов периферической крови и ее значение для непосредственных и отдаленных результатов лечения больных трижды негативным раком молочной железы. Иммунология. 2020; 41 (4): 326–336. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-326-336>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Zabotina T.N., Chertkova A.I., Kadagidze Z.G., Borunova A.A., Shoua E.K.,
Gordeeva O.O., Meshcheryakov A.A.

Peripheral blood CD8⁺-lymphocytes populations and its value for direct and outlying treatment results in triple negative breast cancer patients

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of the Russian Federation, 115478,
Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Triple negative breast cancer (TN BC) is characterized by an aggressive course and a high likelihood of the disease recurrence. An important role in the regulation of the growth of malignant neoplasms, as well as in the effectiveness of various types of antitumor therapy, is played by the immune system. Establishing the relationship of some CD8-positive lymphocyte populations with the effectiveness of treating patients with breast cancer may help establish reliable immunological predictive and prognostic factors and increase the effectiveness of treatment for patients.

The aim of the study was to determine the value of the original number of CD8⁺ peripheral blood lymphocytes (CD8⁺, CD3⁺CD8⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻, CD3⁻CD8⁺) cells for immediate (degree of therapeutic tumor pathomorphosis) and distant (progression of disease and survival) of treatment results of patients with three-year negative breast cancer.

Material and methods. In patients with II–III stages of TN BC ($n = 72$, age median 50 years) before the start of neoadjuvant chemotherapy (NACT) (cisplatin + paclitaxel), the percentage of peripheral blood CD8⁺, CD3⁺CD8⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻, CD3⁻CD8⁺-lymphocytes was determined using a multi-parameter cytometric analysis. The relationship of the initial number of these cell populations with the degree of therapeutic pathomorphosis (TP), disease progression, and patient survival was studied. The observation period was 60 months.

Results. In patients with TP grade IV, in patients without disease progression and surviving patients, the percentage of CD8⁺CD28⁺-lymphocytes and the ratio of CD8⁺CD28/CD8⁺CD28⁻ were statistically significantly higher before treatment than in patients with TP grade I–III, recurrent patients and deceased patients. An increase of the initial number of CD8⁺CD28⁺-lymphocytes and the CD8⁺CD28/CD8⁺CD28⁻ ratio was associated with an increase in relapse-free (RFS) and overall survival (OS) of patients compared with patients in whom these showings were reduced. In patients who died during the observation period, the number of CD3⁻CD8⁺-lymphocytes was increased prior to chemotherapy. An increase in the number of these cells was also associated with a decrease in OS.

Conclusion. Populations of CD8⁺CD28⁺ peripheral blood lymphocytes and the ratio of CD8⁺CD28/CD8⁺CD28⁻ cells could be possible predictive factors for patients with II–III stages of TNBC receiving NACT (cisplatin and paclitaxel).

Keywords: TN breast cancer; CD8⁺-lymphocyte populations; neoadjuvant chemotherapy; degree of therapeutic pathomorphosis; relapse-free survival; overall survival

Received 06.06.2020. Accepted 16.07.2020.

For citation: Zabotina T.N., Chertkova A.I., Kadagidze Z.G., Borunova A.A., Shoua E.K., Gordeeva O.O., Meshcheryakov A.A. Peripheral blood CD8⁺-lymphocytes populations and its value for direct and outlying treatment results in triple negative breast cancer patients. *Immunologiya*. 2020; 41 (4): 326–36. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-326-336> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

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

For correspondence

Tatyana N. Zabotina – Dr.Sci.,
Head of the Department
of Clinical and Laboratory
Diagnostics,
«N.N. Blokhin NMRCO»,
Ministry of Health
of the Russian Federation,
Moscow,
Russian Federation
E-mail: tatzabotina@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0001-7631-5699>

Введение

Тройной негативный рак молочной железы (ТН РМЖ) составляет около 15–20 % случаев рака молочной железы (РМЖ) во всем мире, является гетерогенным заболеванием и отличается от других вариантов РМЖ отсутствием на опухолевых клетках экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и гиперэкспрессии ERBB2 (HER2⁺) [1]. Основным системным лечением этой формы РМЖ является химиотерапия [2]. ТН РМЖ характеризуется высокой вероятностью развития рецидива, плохим прогнозом, отсутствием молекулярных мишеней для таргетной терапии и нестабильным ответом на химиотерапию [3, 4]. Несмотря на интенсивные исследования, надежные предиктивные и прогностические биомаркеры при ТН РМЖ в настоящее время не установлены [5]. Важную роль в регуляции роста злокачественных новообразований, а также в эффективности различных видов противоопухолевой терапии, включая химиотерапию, играет иммунная система [6–10]. Предполагается, что детальное изучение взаимодействия иммунной системы с опухолью при РМЖ обеспечит выявление иммунологических маркеров, которые могут быть использованы в клинике [11]. В настоящее время в качестве одного из таких маркеров рассматриваются лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (ЛИО). Показано, что повышение числа ЛИО ассоциируется с уменьшением рисков развития рецидива и смертельного исхода у больных ТН РМЖ, а также с повышением частоты полного ответа на химиотерапию [12]. При этом CD8⁺-Т-клетки были определены как основная эффекторная популяция ЛИО [13, 14]. Однако расхождения между результатами различных исследований в значении ЛИО при РМЖ, в том числе при ТН РМЖ, все еще считаются слишком большими, что мешает использовать этот маркер в повседневной клинической практике [13, 15]. Следует учесть, что растущая опухоль индуцирует развитие не только локального, но и системного иммунитета. Индуцированные опухолью отдаленные изменения в лимфоузлах и периферической крови указывают на то, что рак является системным заболеванием, а эффективное функционирование системного иммунитета, как и локального, может ассоциироваться с благоприятным клиническим исходом и положительным ответом на иммунотерапию [16–18]. В ряде исследований было показано, что раз-

личные популяции циркулирующих лимфоцитов наряду с ЛИО могут рассматриваться как прогностические и предиктивные факторы при РМЖ [19–22]. Несомненно, установление специфических маркеров, которые могут использоваться для прогнозирования ответа на химиотерапию или служить мишенями специализированных методов лечения ТН РМЖ, включая иммунотерапию, имеет решающее значение. **Целью** настоящего исследования стало определение значения исходного количества клеток CD8⁺-популяций лимфоцитов периферической крови (CD8⁺, CD3⁺CD8⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻, CD3⁻CD8⁺) для непосредственных (степень лечебного патоморфоза опухоли) и отдаленных (прогрессирование заболевания и выживаемость) результатов лечения больных ТН РМЖ.

Материал и методы

Исследуемые пациенты. В исследование были включены пациентки со II–III стадиями ТН РМЖ ($n=72$), находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Участие в исследовании было добровольным, набор пациенток проводился в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА, 2000 г. Все пациентки дали информированное согласие на проведение иммунологического обследования. Медиана возраста составила 50 лет (от 26 до 76 лет). Лечение включало 4–6 курсов химиотерапии (паклитаксел 80 мг/м² 1, 8, 15-й дни + цисплатин 75 мг/м², 1 день, цикл 28 дней) с последующим хирургическим вмешательством. Период наблюдения составил 60 мес.

Исследование степени лечебного патоморфоза опухоли. Сведения о степени лечебного патоморфоза опухоли (ЛПО) были получены для 61 пациентки. Оценка степени вмешательства по Лавниковой: I степень – более 50 % опухолевой паренхимы сохранено; II степень – сохранено 20–50 % опухолевой паренхимы, III степень – до 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов; IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы. Больных включали в исследование строго на одном и том же этапе заболевания – непосредственно перед началом химиотерапии (х/т).

Исследование иммунофенотипа лимфоцитов. У всех пациенток определяли процентное содержание CD8⁺-, CD3⁺CD8⁺-, CD8⁺CD28⁺-, CD8⁺CD28⁻-, CD3⁻CD8⁺- и CD3⁻CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов периферической крови

Таблица 1. Взаимосвязь количества клеток CD8⁺-популяций лимфоцитов периферической крови со степенью лечебного патоморфоза опухоли

Показатель Me (квартили)	Степень лечебного патоморфоза опухоли		p
	IV (n = 38)	I–III (n = 23)	
CD8 ⁺	29,3 (23,5 и 33,4)	27,2(20,1 и 30,6)	0,250
CD3 ⁺ CD8 ⁺	22,7 (17,0 и 29,8)	17,8(13,7 и 25,1)	0,152
CD8 ⁺ CD28 ⁺	10,9 (6,8; 16,6)	6,8(5,9; 11,2)	0,021
CD8 ⁺ CD28 ⁻	14,2 (10,2 и 17,7)	15,6(12,6 и 20,2)	0,318
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	0,72 (0,43; 1,3)	0,41(0,28; 0,85)	0,025
CD3 ⁻ CD8 ⁺	5,6 (3,3 и 7,4)	5,0(4,0 и 8,1)	0,685

Таблица 2. Взаимосвязь исходного количества клеток CD8⁺-популяций лимфоцитов периферической крови с прогрессированием заболевания больных трижды негативным раком молочной железы

Показатель <i>Me</i> (квартили)	Больные без прогрессирования заболевания (<i>n</i> = 48)	Больные с прогрессированием заболевания, степень (<i>n</i> = 24)	<i>p</i>
		I–III	
CD8 ⁺ (%)	29,0 (23,6 и 33,7)	24,1 (19,9 и 35,4)	0,282
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	22,1 (16,2 и 29,8)	18,1 (12,0 и 27,2)	0,232
CD8 ⁺ CD28 ⁺ (%)	10,4 (6,4 и 14,4)	7,1 (5,9 и 10,2)	0,036
CD8 ⁺ CD28 ⁻ (%)	15,0 (11,2 и 21,0)	15,6 (10,7 и 24,5)	0,444
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	0,63 (0,43 и 1,3)	0,38 (0,2 и 0,71)	0,036
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	5,2 (3,2 и 7,9)	6,9 (4,2 и 8,7)	0,339

(ПК) с помощью многопараметрового цитометрического анализа на пятипараметровом проточном цитофлуориметре аналитического типа FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Лимфоциты выделялись по параметрам светорассеяния и экспрессии маркера CD45. Двух- и трехцветное окрашивание лимфоцитов проводили с использованием моноклональных антител, конъюгированных с FITC, PE, PC5 (Bekman Coulter США; «Сорбент», Россия).

Статистический анализ данных. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ «Статистика 7» и «SPSS 22». Характер распределения показателей определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде *Me* (Медианы) и квартилей (25 и 75 %). Различия между показателями определяли с помощью двустороннего *U*-критерия Манна–Уитни. Корреляционную взаимосвязь между показателями устанавливали с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена: коэффициент корреляции «*ρ*» и 95 % доверительный интервал *ρ* (95 % ДИ). Для анализа различия в частоте рецидива заболевания между группами с повышенным и сниженным уровнем показателя использовали двусторонний точный критерий Фишера (Fisher exact *p*, two-tailed). Кривые выживания (БРВ и ОВ) рассчитывались по методу Каплана–Мейера и сравнивались по логранговому критерию (Log-rank test) – наиболее эффективен для распознавания поздних различий в вероятностях выживания, и критерию Вилкоксона (Breslow Generalized Wilcoxon) – наиболее эффективен для распознавания ранних различий в вероятностях выживания. Цензурированные (censored) данные включали данные пациенток, которые

были живы на момент окончания исследования или не имели рецидива. Нецензурированные (complete) данные включали данные умерших пациенток и пациенток с рецидивом заболевания. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты

Определение взаимосвязи исходного количества клеток CD8⁺-популяций лимфоцитов периферической крови с непосредственными результатами лечения: степенью лечебного патоморфоза опухоли

Данные о степени ЛПО были доступны для 61 пациентки. Определение степени ЛПО показало, что у 38 из 61 пациентки ЛПО был высоким – IV степени, у 23 – I–III степени. Сравнение исходного количества клеток исследуемых популяций у больных с различной степенью ЛПО показало, что у больных с ЛПО IV степени процент CD8⁺CD28⁺-лимфоцитов и величина соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ были статистически значимо выше, чем у пациенток с ЛПО I–III степени. Различий в зависимости от степени ЛПО в исходном количестве клеток остальных популяций не наблюдалось (табл. 1).

Определение взаимосвязи исходного количества клеток CD8⁺-популяций лимфоцитов с отдаленными результатами лечения: прогрессированием заболевания и выживаемостью пациенток с трижды негативным раком молочной железы

За пятилетний период наблюдения данные о прогрессировании заболевания (ПЗ) были получены для

Таблица 3. Взаимосвязь исходного количества клеток CD8⁺-популяций лимфоцитов периферической крови с выживаемостью больных трижды негативным раком молочной железы

Показатель <i>Me</i> (квартили)	Выживаемость		<i>p</i>
	живы (<i>n</i> = 57)	умерли (<i>n</i> = 14)	
CD8 ⁺ (%)	29,1 (23,5 и 34,0)	22,1 (19,8 и 32,4)	0,144
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	22,8 (17,0 и 29,8)	18,1 (9,8 и 25,1)	0,111
CD8 ⁺ CD28 ⁺ (%)	9,9 (6,4 и 14,2)	6,6 (5,5 и 7,6)	0,041
CD8 ⁺ CD28 ⁻ (%)	15,6 (11,8 и 21,6)	15,1 (10,7 и 23,3)	0,971
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	0,61 (0,32 и 1,12)	0,23 (0,20 и 0,68)	0,036
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	5,0 (3,3 и 7,4)	7,5 (4,5 и 9,0)	0,014

Таблица 4. Значения медиан численного состава популяций CD8⁺-лимфоцитов, использованные для определения повышенного или сниженного уровня показателя у конкретного больного

Субпопуляция	Me, %
CD8 ⁺	29,0
CD3 ⁺ CD8 ⁺	22,0
CD8 ⁺ CD28 ⁺	9,0
CD8 ⁺ CD28 ⁻	15,6
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	0,6
CD3 ⁺ CD8 ⁺	5,7
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (НК-клетки)	12,0

72 пациенток (ПЗ наблюдалось у 24/72 – 33,3 %), данные о смерти от ТН РМЖ – для 71 пациентки (умерли 14/71 – 19,7 %). Полученные результаты показали, что до начала химиотерапии у больных без прогрессирования заболевания и у выживших больных процентное

содержание CD8⁺CD28⁺-Т-клеток и величина соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ были статистически значимо выше, чем у больных с ПЗ и умерших пациенток. В то же время у умерших пациенток было повышено исходное количество CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов (табл. 2 и 3).

Определение взаимосвязи исходного количества клеток CD8⁺-популяций с пятилетней безрецидивной и общей выживаемостью пациенток с трижды негативным раком молочной железы

Исходный уровень иммунологического показателя у конкретного больного определялся как «повышенный» или «сниженный» по отношению к значению медианы (на рисунках обозначена как *Me*) этого показателя для каждой изученной популяции (табл. 4).

Полученные результаты показали, что статистически значимых различий в безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) между группами пациенток с повышенным или сниженным исходным количеством клеток всей популяции CD8⁺-лимфоцитов (рис. 1А, Б), а также

Рис. 1. Взаимосвязь пятилетней безрецидивной (А, В) и общей (Б, Г) выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы с исходным количеством CD8⁺- (А, Б) и CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов (В, Г) до начала химиотерапии

Здесь и на рис. 2, 4: синяя линия – процент лимфоцитов $> Me$; красная линия – процент лимфоцитов $< Me$; L-R – логранговский критерий; WCX – критерий Вилкоксона. Медианы БРВ и ОВ в обеих группах не достигнуты.

Рис. 2. Взаимосвязь пятилетней безрецидивной (А, В) и общей (Б, Г) выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы с исходным количеством CD8⁺CD28⁺ (А, Б) и CD8⁺CD28⁻ (В, Г) лимфоцитов до начала химиотерапии

CD3⁺CD8⁺-Т-клеток (рис. 1В, Г) не наблюдалось. Однако у больных, у которых процент CD8⁺-лимфоцитов был повышен, отмечалась тенденция к более благоприятному течению заболевания, чем у пациенток со сниженным показателем. Так, в соответствии с кривыми БРВ, через 30 месяцев 75 % пациенток с повышенным показателем не имели рецидива, в то время как у больных с пониженными значениями уровня CD8⁺-клеток рецидив не развился только у 55 % больных. Частота развития рецидивов заболевания у пациенток с повышенной величиной этого показателя составляла 26,8 % (11/41), а с пониженным – 41,9 % (13/31), $p = 0,212$. Различия в БРВ и ОВ между группами пациенток с повышенным или сниженным количеством CD3⁺CD8⁺-Т-клеток также были статистически незначимыми (рис. 1В, Г). Максимальное различие в количестве больных с рецидивом в зависимости от уровня CD3⁺CD8⁺-Т-клеток наблюдались ближе к концу наблюдения (примерно после 42–43 мес): при количестве этих клеток $> Me$ ПЗ наблюдалось у 25,6 % больных, а при показателе $< Me$ – у 42,4 % больных (рис. 1В, Г).

Характер кривых БРВ и ОВ в зависимости от исходного процента CD8⁺CD28⁻-лимфоцитов представлен на рисунке 2 (рис. 2В, Г). Процент больных без ПЗ или живых пациенток практически не зависел от исходного уровня данного показателя. Статистически значимое увеличение частоты БРВ (по критерию Вилкоксона, выявляющему ранние различия в вероятностях выживания) и ОВ (по логранговому критерию, определяющему поздние различия в вероятностях выживания) было обнаружено у пациенток с повышенным до лечения процентом CD8⁺CD28⁺-Т-лимфоцитов ($> 9,0\%$) по сравнению с больными со сниженным показателем ($< 9,0\%$) (рис. 2А, Б). Максимальные различия в проценте больных без прогрессирования заболевания наблюдались на 28–30-е месяцы наблюдения: 80 и 53 % соответственно, а максимальные различия в частоте живых пациенток на более поздние сроки – после 46 мес наблюдения: 86 и 58 %, соответственно (рис. 2А, Б). Частота развития рецидивов заболевания у пациенток с повышенной величиной этого показателя составляла 22,2 % (8/36), а с пониженным – 44,4 % (16/36); $p = 0,079$.

Рис. 3. Взаимосвязь пятилетней безрецидивной (А) и общей (Б) выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы с величиной соотношения $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ до начала химиотерапии

Синяя линия – величина соотношения $> Me$; красная линия – величина соотношения $< Me$; L-R – логранговский критерий; WCX – критерий Вилкоксона. Медиана БРВ в группе со сниженным показателем 44,3 %. В группе с повышенным показателем не достигнута. Медианы ОВ в обеих группах не достигнуты.

Значительное увеличение частоты БРВ ассоциировалось также с повышенной величиной соотношения $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ (рис. 3А, Б). Частота развития рецидивов заболевания у пациенток с повышенной величиной этого показателя ($> 0,6$) составляла 18,9 % (7/37), а с пониженным – 48,6 % (17/35); $p = 0,012$. Статистически значимых различий в ОВ в течение пяти лет между пациентками с повышенной и сниженной величиной данного показателя не наблюдалось.

Отмечалась тенденция к уменьшению частоты развития рецидивов заболевания и увеличению частоты выживаемости больных со сниженным исходным количеством $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов (рис. 4А, Б). Частота развития рецидивов заболевания у пациенток с повышенной величиной этого показателя составляла 38,5 % (15/39), а с пониженным – 27,3 % (9/33); $p = 0,452$. Была обнаружена высокая положительная корреляция количества $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов с количеством $CD3^+CD16^+CD56^+$ -НК-клеток: r (95 % ДИ) = 0,715 (0,581–0,811), $p = 0,000$. В связи с этим определялось влияние исходного количества НК-клеток на БРВ и ОВ больных ТН РМЖ: отмечалась тенденция к неблагоприятному значению повышения исходного процента НК-клеток как для БРВ, так и для ОВ пациенток, хотя различия между сравниваемыми группами не были статистически значимы (рис. 4В, Г). Частота развития рецидивов заболевания у пациенток с повышенной величиной этого показателя составляла 40,0 % (16/40), а с пониженным – 25 % (8/32); $p = 0,215$.

Корреляционная зависимость между количеством $CD8^+CD28^+$ -лимфоцитов и стадией заболевания [$r = -0,183$ (95 % ДИ – 0,397–0,049); $p = 0,113$] была статистически незначимой. В то же время отмечалась слабая

отрицательная статистически значимая корреляция количества $CD8^+CD28^+$ -Т-клеток с возрастом [$r = -0,320$ (95 % ДИ – 0,097 и – 0,513), $p = 0,005$].

Обсуждение

ТН РМЖ является иммуногенной опухолью и индуцирует развитие как локального, так и системного врожденного и адаптивного иммунитета [23]. Основными клетками-эффекторами адаптивного противоопухолевого иммунного ответа являются цитотоксические $CD8^+$ -Т-лимфоциты (ЦТЛ) [24, 25]. Проведенный К. Wang и соавт. [26] метаанализ 23 исследований локального иммунного ответа у больных РМЖ, получавших химиотерапию, подтвердил, что наиболее значимым предиктором благоприятного клинического исхода был уровень $CD8^+$ -лимфоцитов в составе ЛИО, в особенности у пациенток с ТН РМЖ [26]. В настоящей работе у больных ТН РМЖ определялась значимость для клинической эффективности химиотерапии (цисплатин + паклитаксел) $CD8^+$ -популяций лимфоцитов-эффекторов системного иммунного ответа. Исследовалась взаимосвязь исходного уровня циркулирующих $CD8^+$ -клеток и их популяций ($CD3^+CD8^+$, $CD8^+CD28^+$, $CD8^+CD28^-$, $CD3^+CD8^+$) со степенью лечебного патоморфоза опухоли, прогрессированием заболевания и выживаемостью пациенток. Полученные результаты показали, что у пациенток с высокой степенью ЛПО, у больных без рецидива заболевания и у выживших больных количество $CD8^+CD28^+$ -Т-лимфоцитов и величина соотношения $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ -клеток были выше, чем у пациенток с низкой степенью ЛПО, с прогрессированием заболевания и у умерших больных. Позитивное значение этих иммунологических показателей подтвердило также их значение для БРВ и ОВ пациенток: повышен-

ное исходное количество CD8⁺CD28⁺-Т-лимфоцитов ассоциировалось с увеличением как БРВ, так и ОВ. Увеличение БРВ наблюдалось также при повышении величины соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻-клеток. Исходное количество CD8⁺-лимфоцитов и CD3⁺CD8⁺-Т-клеток не имело статистически значимого влияния на частоту БРВ и ОВ обследованных больных, что, скорее всего, связано с гетерогенностью этих популяций.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что повышенное исходное количество CD8⁺CD28⁺-Т-лимфоцитов и повышенная величина соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻-клеток являются положительными предиктивными факторами у больных ТН РМЖ, леченных цисплатином и паклитаксолом. CD8⁺CD28⁺-Т-лимфоциты включают в свой состав наивные клетки, клетки памяти и цитотоксические клетки-эффекторы [27, 28]. G. Song и соавт. [29] показали, что увеличение числа CD8⁺CD28⁺-Т-лимфоцитов коррелировало с увеличением выживаемости без прогрессирования (БРВ) больных метастатическим РМЖ, получавших химиотерапию. Хорошо известно, что ре-

цептор CD28 является незаменимой костимуляторной молекулой Т-клеток, играющей ключевую роль в полноценной активации CD8⁺-ЦТЛ [30]. Современные исследования показывают, что потеря экспрессии маркера CD8⁺CD28⁺-Т-лимфоцитами может ассоциироваться с приобретением ими иммуносупрессивных свойств. Все большее число данных свидетельствуют о том, что CD8⁺-Т-клетки, не экспрессирующие рецептор CD28 (CD8⁺CD28⁻), являются уникальной субпопуляцией регуляторных Т-клеток, которые оказывают прямое супрессивное воздействие на Т-клетки-эффекторы, и их супрессорная активность показана при различных вариантах рака [24, 31]. По данным G. Song и соавт., высокий уровень циркулирующих CD8⁺CD28⁻-Т-лимфоцитов ассоциировался с плохим прогнозом заболевания у больных метастатическим РМЖ, получавших химиотерапию [29] или адоптивную Т-клеточную терапию после адъювантной химиотерапии [32]. Однако эти клетки функционально неоднородны и могут проявлять не только регуляторную, но и цитотоксическую активность в зависимости от патологического состояния

Рис. 4. Взаимосвязь пятилетней безрецидивной (А, В) и общей (Б, Г) выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы с количеством CD3⁺CD8⁺ (А, Б) и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (НК) (В, Г) лимфоцитов до начала химиотерапии

и нозологического варианта опухоли. Например, у больных меланомой CD8⁺CD28⁻-Т-клетки экспрессируют перфорин и вносят вклад в противоопухолевый иммунный ответ [24]. В настоящем исследовании исходное количество клеток данной популяции не имело значимого влияния на БРВ и ОВ пациенток, однако повышение величины соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ в пользу CD8⁺-лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD28, имело позитивное значение для результатов лечения. Помимо Т-клеток с различной функциональной активностью, популяция CD8⁺-лимфоцитов включает в свой состав и НК-клетки, экспрессирующие этот маркер. Результаты показали, что количество CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов ПК было выше у умерших пациенток, по сравнению с живыми: 7,5 % (4,5 % и 9,0 %) и 5,0 % (3,3 % и 7,4 %) соответственно. Отрицательное значение повышенного процента этих клеток до лечения было выявлено также при изучении кривых выживания, хотя различия между группами больных с повышенными и пониженными показателями не были статистически значимы. Частота развития рецидивов была выше в группе с повышенным числом этих клеток. Обнаруженная в работе высокая положительная корреляция между CD3⁺CD8⁺-клетками и CD3⁺CD16⁺CD56⁺-НК-клетками послужила основанием для определения влияния исходного числа НК-клеток на БРВ и ОВ пациенток. Сравнение кривых безрецидивного и общего выживания, как и в случае CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, показало, что повышение процента НК-клеток до лечения имеет в основном неблагоприятное, хотя и статистически незначимое влияние на выживаемость больных ТН РМЖ. Частота развития рецидивов была в 1,6 раза меньше у больных со сниженным показателем, чем у больных с повышенным процентов НК-клеток. Можно

предположить, что обнаруженная в данном исследовании тенденция к отрицательному влиянию НК-клеток на результаты лечения больных ТН РМЖ во многом связана с наличием CD8⁺-популяции в их составе. Показано также, что НК-клетки могут оказывать не только положительное, но и отрицательное влияние на активность Т-клеток [33].

Обнаруженная в работе слабая отрицательная статистически значимая корреляция количества CD8⁺CD28⁺-Т-клеток с возрастом [$\rho = -0,320$ (95 % ДИ -0,097 и -0,513), $p = 0,005$] указывает на необходимость проведения подробного исследования взаимосвязи возраста с показателями иммунитета у больных ТН РМЖ с включением в него более значительного числа популяций лимфоцитов врожденного и адаптивного иммунитета.

Заключение

Полученные результаты позволяют предположить, что популяция CD8⁺CD28⁺-лимфоцитов ПК и величина соотношения CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ могут являться возможными иммунологическими предиктивными факторами у пациенток со II–III стадиями ТН РМЖ, получавших неoadъювантную химиотерапию цисплатином и паклитакселем.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Заботина Т.Н.; сбор и обработка материала – Гордеева О.О., Шоуа Э.К.; статистическая обработка – Черткова А.И., Борунова А.А.; написание текста – Черткова А.И., Заботина Т.Н.; редактирование – Кадагидзе З.Г.; утверждение окончательного варианта статьи – Заботина Т.Н., Кадагидзе З.Г., Мещеряков А.А.

Литература

1. Reis-Filho J.S., Tutt A.N.J. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology*. 2008; 52: 108–18.
2. Kumar P., Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293 (2): 247–69.
3. Bianchini G., Balko J.M., Mayer I.A., Sanders M.E., Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13 (11): 674–90.
4. Rivenbark A.G., O'Connor S.M., Coleman W.B. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. *Am. J. Pathol.* 2013; 183 (4): 1113–24.
5. Ali A.M., Ansari J.A.K., El-Aziz N.M.A., Abozeed W.N., Warith A.M.A., Alsaleh K. Triple negative breast cancer: a tale of two decades anticancer agents. *Med. Chem.* 2017; 17 (4): 491–9.
6. Voena C., Chiarle R. Advances in cancer immunology and cancer immunotherapy. *Discov. Med.* 2016; 21 (114): 125–33.
7. Wu J., Waxman D.J. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Lett.* 2018; 419: 210–21.
8. Emens L.A., Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol. Res.* 2015; 3 (5): 436–43.
9. Ye J.C., Formenti S.C. Integration of radiation and immunotherapy in breast cancer - treatment implications. *Breast.* 2018; 38: 66–74.
10. Zitvogel L., Kepp O., Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8 (3): 151–60.
11. Behren A., Thompson E.W., Anderson R.L., Ferraro P.T. Editorial: cancer plasticity and the microenvironment: implications for immunity and therapy response. *Front. Oncol.* 2019; 9: 276.
12. Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B., Heppner B.I., Weber K.E. et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (1): 40–50.
13. Stovgaard E.S., Nielsen D., Hogdall E., Balslev E. Triple negative breast cancer – prognostic role of immune-related factors: a systematic review. *Acta Oncol.* 2018; 57 (1): 74–82.
14. Vihervuori H., Autere T.A., Repo H., Kurki S., Kallio L., Lintunen M.M. Tumor-infiltrating lymphocytes and CD8⁺ T cells predict survival of triple-negative breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2019; 145 (12): 3105–14.
15. Baxevanis C.N., Sofopoulos M., Fortis S.P., Perez S.A. The role of immune infiltrates as prognostic biomarkers in patients with breast cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2019; 68: 1671–80.
16. McAllister S.S., Weinberg R.A. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat. Cell. Biol.* 2014; 16 (8): 717–27.
17. Spitzer M.H., Carmi Y., Reticker-Flynn N.E., Kwek S.S., Madhiredy D., Martins M.M. et al. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy. *Cell.* 2017; 168 (3): 487–502.
18. Wang L., Simons D.L., Lu X., Tu T.Y., Avalos C., Chang A.Y. et al. Breast cancer induces systemic immune changes on cytokine signaling in peripheral blood monocytes and lymphocytes. *EBioMedicine*. 2020; 52: 102631.

19. He Q., Li G., Ji X., Ma L., Wang X., Li Y. et al. Impact of the immune cell population in peripheral blood on response and survival in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Tumour Biol.* 2017; 39 (5): 1–8.
20. Lin K.R., Pang D.M., Jin Y.B., Hu Q., Pan Y.M., Cui J.H. et al. Circulating CD8⁺ T-cell repertoires reveal the biological characteristics of tumors and clinical responses to chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother.* 2018; 67 (11): 1743–52.
21. Zenan H., Zixiong L., Zhicheng Y., Mei H., Xiongbin Y., Tiantian W. et al. Clinical prognostic evaluation of immunocytes in different molecular subtypes of breast cancer. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234 (11): 20 584–602.
22. Péguillet L., Milder M., Louis D., Vincent-Salomon A., Dorval T., Piperno-Neumann S. et al. High numbers of differentiated effector CD4 T cells are found in patients with cancer and correlate with clinical response after neoadjuvant therapy of breast cancer. *Cancer Res.* 2014; 74 (8): 2204–16.
23. Disis M.L., Stanton S.E. Immunotherapy in breast cancer: an introduction. *Breast.* 2018; 37: 196–9.
24. Huff W.X., Kwon J.H., Henriquez M., Fetcko K., Dey M. The evolving role of CD8⁺CD28⁺ immunosenescent T cells in cancer immunology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): E2810.
25. Табаков Д.В., Заботина Т.Н., Захарова Е.Н., Борунова А.А., Короткова О.В., Чертова А.И. др. Субпопуляционный баланс эффекторных клеток периферической крови онкологических больных. *Иммунология.* 2019; 40 (3): 20–27. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-13002>
26. Wang K., Xu J., Zhang T., Xue D. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7 (28): 44288–98.
27. He J. Folate-modified chitosan nanoparticles containing the ip-10 gene enhance melanoma-specific cytotoxic CD8⁺CD28⁺ T lymphocyte responses. *Theranostics.* 2016; 6 (5): 752–61.
28. Fiorentini S., Licenziati S., Alessandri G., Castelli F., Caligaris S., Bonafede M. et al. CD11b expression identifies CD8⁺CD28⁺ T lymphocytes with phenotype and function of both naive/memory and effector cells. *J. Immunol.* 2001; 166 (2): 900–7.
29. Song G., Wang X., Jia J., Yuan Y., Wan F., Zhou X. et al. Elevated level of peripheral CD8⁺CD28⁺ T lymphocytes are an independent predictor of progression-free survival in patients with metastatic breast cancer during the course of chemotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013; 62 (6): 1123–30.
30. Wang S., Chen L. T lymphocyte co-signaling pathways of the B7-CD28 family. *Cell. Mol. Immunol.* 2004; 1 (1): 37–42.
31. Chen X., Liu Q., Xiang A.P. CD8⁺CD28⁺ T cells: Not only age-related cells but a subset of regulatory T cells. *Cell. Mol. Immunol.* 2018; 15: 734–6.
32. Song Q., Ren J., Zhou X., Wang X., Song G., Hobeika A. et al. Circulating CD8⁺CD28⁺ suppressor T cells tied to poorer prognosis among metastatic breast cancer patients receiving adoptive T-cell therapy: a cohort study. *Cytotherapy.* 2018; 20 (1): 126–33.
33. Crouse J., Xu H.C., Lang P.A., Oxenius A. NK cells regulating T cell responses: mechanisms and outcome. *Trends Immunol.* 2015; 36 (1): 49–58.

■ References

1. Reis-Filho J.S., Tutt A.N.J. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology.* 2008; 52: 108–18.
2. Kumar P., Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293 (2): 247–69.
3. Bianchini G., Balko J.M., Mayer I.A., Sanders M.E., Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2016; 13 (11): 674–90.
4. Rivenbark A.G., O'Connor S.M., Coleman W.B. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine. *Am. J. Pathol.* 2013; 183 (4): 1113–24.
5. Ali A.M., Ansari J.A.K., El-Aziz N.M.A., Abozeed W.N., Warith A.M.A., Alsaleh K. Triple negative breast cancer: a tale of two decades anticancer agents. *Med. Chem.* 2017; 17 (4): 491–9.
6. Voena C., Chiarle R. Advances in cancer immunology and cancer immunotherapy. *Discov. Med.* 2016; 21 (114): 125–33.
7. Wu J., Waxman D.J. Immunogenic chemotherapy: dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Lett.* 2018; 419: 210–21.
8. Emens L.A., Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol. Res.* 2015; 3 (5): 436–43.
9. Ye J.C., Formenti S.C. Integration of radiation and immunotherapy in breast cancer - treatment implications. *Breast.* 2018; 38: 66–74.
10. Zitvogel L., Kepp O., Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8 (3): 151–60.
11. Behren A., Thompson E.W., Anderson R.L., Ferraro P.T. Editorial: cancer plasticity and the microenvironment: implications for immunity and therapy response. *Front. Oncol.* 2019; 9: 276.
12. Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B., Heppner B.I., Weber K.E., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (1): 40–50.
13. Stovgaard E.S., Nielsen D., Hogdall E., Balslev E. Triple negative breast cancer – prognostic role of immune-related factors: a systematic review. *Acta Oncol.* 2018; 57 (1): 74–82.
14. Vihervuori H., Autere T.A., Repo H., Kurki S., Kallio L., Lintunen M.M. Tumor-infiltrating lymphocytes and CD8⁺ T cells predict survival of triple-negative breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2019; 145 (12): 3105–14.
15. Baxevanis C.N., Sofopoulos M., Fortis S.P., Perez S.A. The role of immune infiltrates as prognostic biomarkers in patients with breast cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2019; 68: 1671–80.
16. McAllister S.S., Weinberg R.A. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat. Cell. Biol.* 2014; 16 (8): 717–27.
17. Spitzer M.H., Carmi Y., Reticker-Flynn N.E., Kwek S.S., Madhiredy D., Martins M.M., et al. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy. *Cell.* 2017; 168 (3): 487–502.
18. Wang L., Simons D.L., Lu X., Tu T.Y., Avalos C., Chang A.Y., et al. Breast cancer induces systemic immune changes on cytokine signaling in peripheral blood monocytes and lymphocytes. *EBioMedicine.* 2020; 52: 102631.
19. He Q., Li G., Ji X., Ma L., Wang X., Li Y., et al. Impact of the immune cell population in peripheral blood on response and survival in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Tumour Biol.* 2017; 39 (5): 1–8.
20. Lin K.R., Pang D.M., Jin Y.B., Hu Q., Pan Y.M., Cui J.H., et al. Circulating CD8⁺ T-cell repertoires reveal the biological characteristics of tumors and clinical responses to chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother.* 2018; 67 (11): 1743–52.
21. Zenan H., Zixiong L., Zhicheng Y., Mei H., Xiongbin Y., Tiantian W., et al. Clinical prognostic evaluation of immunocytes in different molecular subtypes of breast cancer. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234 (11): 20 584–602.
22. Péguillet L., Milder M., Louis D., Vincent-Salomon A., Dorval T., Piperno-Neumann S., et al. High numbers of differentiated effector CD4 T cells are found in patients with cancer and correlate with clinical response after neoadjuvant therapy of breast cancer. *Cancer Res.* 2014; 74 (8): 2204–16.
23. Disis M.L., Stanton S.E. Immunotherapy in breast cancer: an introduction. *Breast.* 2018; 37: 196–9.
24. Huff W.X., Kwon J.H., Henriquez M., Fetcko K., Dey M. The evolving role of CD8⁺CD28⁺ immunosenescent T cells in cancer immunology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (11): E2810.
25. Табаков Д.В., Заботина Т.Н., Захарова Е.Н., Борунова А.А., Короткова О.В., Чертова А.И. et al. The subpopulation balance of effector cells in the peripheral blood of cancer patients. *Иммунология.* 2019; 40 (3): 20–7. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-13002> (in Russian)
26. Wang K., Xu J., Zhang T., Xue D. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7 (28): 44288–98.
27. He J. Folate-modified chitosan nanoparticles containing the ip-10 gene enhance melanoma-specific cytotoxic CD8⁺CD28⁺ T lymphocyte responses. *Theranostics.* 2016; 6 (5): 752–61.
28. Fiorentini S., Licenziati S., Alessandri G., Castelli F., Caligaris S., Bonafede M., et al. CD11b expression identifies CD8⁺CD28⁺ T

lymphocytes with phenotype and function of both naive/memory and effector cells. *J. Immunol.* 2001; 166 (2): 900–7.

29. Song G., Wang X., Jia J., Yuan Y., Wan F., Zhou X., et al. Elevated level of peripheral CD8(+)CD28(-) T lymphocytes are an independent predictor of progression-free survival in patients with metastatic breast cancer during the course of chemotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013; 62 (6): 1123–30.

30. Wang S., Chen L. T lymphocyte co-signaling pathways of the B7-CD28 family. *Cell. Mol. Immunol.* 2004; 1 (1): 37–42.

31. Chen X., Liu Q., Xiang A.P. CD8⁺CD28⁻ T cells: Not only age-related cells but a subset of regulatory T cells. *Cell. Mol. Immunol.* 2018; 15: 734–6.

32. Song Q., Ren J., Zhou X., Wang X., Song G., Hobeika A., et al. Circulating CD8⁺CD28⁻ suppressor T cells tied to poorer prognosis among metastatic breast cancer patients receiving adoptive T-cell therapy: a cohort study. *Cytotherapy.* 2018; 20 (1): 126–33.

33. Crouse J., Xu H.C., Lang P.A., Oxenius A. NK cells regulating T cell responses: mechanisms and outcome. *Trends Immunol.* 2015; 36 (1): 49–58.

Сведения об авторах

Заботина Татьяна Николаевна – д.б.н., заведующая отделом клинико-лабораторной диагностики, и.о. заведующего лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: tatzabotina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7631-5699>

Черткова Антонина Ивановна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: antcher@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9146-5986>

Кадагидзе Заира Григорьевна – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: kad-zaira@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0058-098>

Борунова Анна Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: borunova-a@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1854-3455>

Шоуа Эсма Константиновна – врач-онколог лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: essfires@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3937-474X>

Гордеева Ольга Олеговна – к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: helga.stolz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>

Мещеряков Андрей Альбертович – д.м.н., заведующий отделением химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; e-mail: a_meshcheryakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6009-653X>

Authors' information

Tatiana N. Zabolina – Dr.Sci., Head of the Department Clinical and Laboratory Diagnostics, Deputy Head of Clinical Immunology Laboratory of the «N.N. Blokhin NMRCO» MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: tatzabotina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7631-5699>

Antonina I. Chertkova – PhD, Senior researcher of Clinical Immunology Laboratory of the «N.N. Blokhin NMRCO» MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: antcher@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9146-5986>

Zaira G. Kadagidze – MD, Prof., Leader Researcher of Clinical Immunology Laboratory of the «N.N. Blokhin NMRCO» MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: kad-zaira@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0058-098>

Anna A. Borunova – PhD, Senior researcher of Clinical Immunology Laboratory of the «N.N. Blokhin NMRCO» MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: borunova-a@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1854-3455>

Esma K. Shoua – Physician-oncologist of Clinical Immunology Laboratory of the «N.N. Blokhin NMRCO» MOH of Russia, Moscow, Russia; e-mail: essfires@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3937-474X>

Olga O. Gordeeva – PhD, Physician-oncologist of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors of the «N.N. Blokhin NMRCO» MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: helga.stolz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8266-0218>

Andrey A. Meshcheryakov – MD, Head of Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors of the «N.N. Blokhin NMRCO» MOH of Russia, Moscow, Russian Federation; e-mail: a_meshcheryakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6009-653X>