

С.Н. Кукушкина, Ф.В. Фильчаков

Клетки адаптивного иммунитета: возможность использования в качестве прогностических факторов в клинических исследованиях рака грудной железы (обзор литературы)

Национальный институт рака, Киев

Получено 10.11.2017

Принято в печать 29.01.2018

В обзоре приведены данные научной литературы о состоянии эффекторных и регуляторных клеток адаптивного иммунитета в периферической крови при раке грудной железы и прогностической значимости иммунологических показателей периферической крови у данной категории больных.

Ключевые слова: рак грудной железы; иммунитет; периферическая кровь; прогностические факторы.

ВВЕДЕНИЕ

Рак грудной железы (РГЖ) является одной из основных причин смерти женщин от злокачественных новообразований. Планирование лечения больных затруднено вследствие многообразия клинических вариантов РГЖ. Установление молекулярных подтипов РГЖ на основе экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), HER2/neu, Ki-67 способствовало, в определенной мере, решению этого вопроса [1]. На долю больных с опухолью, экспрессирующей ER и/или PR, приходится около 70% всех заболевших РГЖ. В комплексном лечении таких больных одно из центральных мест занимает гормонотерапия, к которой в большинстве случаев со временем развивается устойчивость, что влечет за собой необходимость применения альтернативных методов лечения. Предполагают, что в патогенезе эндокринной резистентности, в основе которой лежат адаптивное нарастание экспрессии HER2, активация mTOR-пути, гиперактивация циклинзависимых киназ 4 и 6 [2], участвуют также механизмы, обусловленные нарушением регуляции иммунного ответа [3]. Во многочисленных исследованиях проиллюстрирована зависимость характера течения РГЖ от особенностей клеточного состава воспалительного инфильтрата опухоли [4–6]. Так, лучшая выживаемость больных РГЖ ассоциируется с высоким уровнем инфильтрации опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) [4]. Такая закономерность, как показано в исследовании с участием 3992 больных РГЖ, прослеживается, прежде всего, при базальноподобном и отсутствует при люминальном А и В подтипах РГЖ [5], отражая тем самым разную степень иммуногенности молекулярных подтипов опухоли. Большое число работ также демонстрируют существование взаимосвязи между результатами лечения, выживаемостью и содержанием иммунокомпетентных клеток в периферической крови (ПК) больных РГЖ.

Эффекторные цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы. Ключевую роль в способности организма развивать эффективный антигенспецифический иммунный ответ против опухоли играет адаптивная иммунная система, представителями которой являются ЦТЛ. Эти клетки, обладая большим цитолитическим потенциалом, после распознавания антигена, рестриктивного молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), осуществляют специфический лизис опухолевых клеток путем перфоринзависимого механизма, посредством запуска запрограммированной клеточной смерти с участием системы Fas/FasL и TRAIL/TRAIL-Rs, продуцируя фактор некроза опухоли (ФНО) и гамма-интерферон (ИФН) [7].

ЦТЛ способны секретировать широкий спектр цитокинов, в связи с чем среди них выделяют, подобно номенклатуре Т-хелперов (Тх), субпопуляции ЦТЛ1, ЦТЛ2 и ЦТЛ17. Последние характеризуются низким уровнем секреции гранзима/перфорина и не проявляют *in vitro* цитотоксической активности. Развитие РГЖ сопровождается изменением соотношения субпопуляций ЦТЛ. Так, у больных местнораспространенным РГЖ в пуле Т-лимфоцитов, активированных через Т-клеточный рецептор (TCR), регистрируется повышенный процент ЦТЛ, экспрессирующих интерлейкин (ИЛ)-4 и ИЛ-17 [8]. Установлено также, что в сторожевых лимфатических узлах при формировании микрометастазов РГЖ увеличивается содержание ЦТЛ2 и ЦТЛ17 и уменьшается число ЦТЛ1 [9].

Важную роль в инициации и регуляции противоопухолевого иммунитета играют Тх, имеющие решающее значение для праймирования опухоль-специфических ЦТЛ [10] и индуцирующие дифференцировку опухоль-специфических клеток памяти в эффекторные CD8⁺-лимфоциты [7]. Некоторые Тх, используя различные механизмы цитотоксичности, способны без участия ЦТЛ осуществлять лизис опухолевых клеток, не экспрессирующих ГКГ II класса [7]. В популяции Тх эту функцию выполняют прежде всего Тх1. Показано, что секреция Тх1 таких цитокинов, как ИЛ-2 и ИФН- γ , способствует усилению цитолитической активности ЦТЛ и естественных киллерных клеток (ЕКК), активации антигенпрезентирующих клеток (АПК), индукции экспрессии молекул ГКГ II класса на трансформированных клетках [11]. В свою очередь, Тх2, основными цитокинами которых являются ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, обуславливают развитие гуморального иммунного ответа и способны ингибировать Тх1-зависимый клеточный иммунный ответ.

У больных РГЖ, в частности у первично-операбельных, популяционный состав лимфоцитов ПК, как показано в ряде работ, характеризуется отсутствием нарушений в содержании Т-лимфоцитов и их отдельных субпопуляций (ЦТЛ и Тх) [12, 13]. Вместе с тем опубликованы данные, согласно которым у больных с узловой и отечно-инфильтративной формой РГЖ среди циркулирующих лимфоцитов наблюдается уменьшение относительного количества Т-клеток и Тх на фоне повышения процента ЦТЛ [14]. Такие изменения популяционного состава лимфоцитов ПК более выражены при отечно-инфильтративной форме РГЖ, а прогрессирующее снижение уровня Тх при одновременном возрастании процентного содержания ЦТЛ у больных с узловой формой РГЖ ассоци-

ируется с развитием метастазов в регионарных лимфатических узлах [14, 15]. Другие авторы указывают на уменьшение содержания Тх в популяции Т-лимфоцитов при III стадии РГЖ на фоне нормальных [16] или повышенных значений относительного количества ЦТЛ [17].

Согласно данным J.S. Blake-Mortimer и соавторов [18], низкое содержание ЦТЛ в ПК больных РГЖ предполагает высокий риск прогрессирования заболевания. В то же время O. Tredan и соавторы сообщают [19], что ухудшение общей выживаемости отмечается у больных с дефицитом циркулирующих Тх. Изучение прогностической значимости иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 продемонстрировало, что низкие значения этого иммунологического показателя, определяемого у больных РГЖ до лечения, ассоциируются с полной регрессией опухоли после неoadъювантной химиотерапии (ХТ) [20]. J.K. Bailur и соавторами [21, 22] установлена связь лучшей выживаемости больных РГЖ с большим числом циркулирующих HER2-реактивных ЦТЛ, отвечающих на активацию продукцией ФНО. Исключением являются случаи, когда у пациенток параллельно выявляют HER2-реактивные Тх, продуцирующие ИЛ-5 и/или ИЛ-17. По данным M. Mego и соавторов [23], самые низкие значения общей выживаемости отмечаются у больных с высоким содержанием циркулирующих опухолевых клеток в сочетании с малым количеством ИФН- γ -продуцирующих ЦТЛ.

Изучение иммунологического профиля у больных РГЖ в зависимости от молекулярных особенностей опухоли продемонстрировало следующее. При HER2-позитивном РГЖ относительное содержание Т-клеток в ПК регистрируется в пределах нормальных значений, а при HER2-негативном подтипе существенно снижено [24]. При этом, согласно Y.T. Nap и соавторам [25], у больных с ER-, HER-2-негативным РГЖ процент ЦТЛ превышает таковой у пациентов с ER-, HER-2-позитивной опухолью. Прогрессирование заболевания у больных с HER2-позитивным РГЖ, в отличие от больных HER2-негативным подтипом опухоли, сопровождается угнетением ответа Тх1 на HER2-антигены. Так, согласно данным J. Datta и соавторов [26, 27], HER2-индуцированная секреция ИФН- γ Тх1, выделенных из ПК HER2-позитивных больных, регистрируется в 84 и 32% случаев при раке *in situ* и инвазивном раке соответственно. Проведение анти-HER2 таргетной терапии и ХТ таким пациентам не восстанавливает функциональную активность Тх1. Однако в случае изначально сохраненного ответа Тх1 на HER2-антигены риск развития рецидива у больных снижен. При РГЖ также наблюдается снижение HER3-индуцированного ответа циркулирующих Тх1, уровень которого наиболее низкий у больных с трижды негативным РГЖ, тогда как у пациентов с HER2-позитивной опухолью соответствует нормальному. В целом, более высокий уровень HER3-индуцированной продукции ИФН- γ Тх1 у больных РГЖ ассоциируется с выраженным лечебным патоморфозом в ответ на неoadъювантную ХТ и лучшими отдаленными результатами [28].

Среди эффекторных Тх выделяют субпопуляцию Тх17, основным продуцируемым цитокином которых является ИЛ-17. Эти лимфоциты секретируют также ИЛ-21, ИЛ-22 и, в зависимости от условий, ФНО- β , ИФН- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКФ). Являясь мощными индукторами воспаления, Тх17 вносят свой вклад в миграцию и активацию макрофагов, нейтрофилов, регулируют активацию и экспансию ЦТЛ, способствуют развитию В-клеточного иммунного ответа [29]. Вопрос о роли Тх17 в канцерогенезе остается открытым. Высказано мнение, что сами Тх17 не способны непосредственно убивать опухолевые клетки, однако путем секреции ИЛ-8 и усиления экспрессии в опухолевой ткани хемокинов CCL2, CCL5 и CCL20 индуцируют привлечение в опухоль нейтрофилов, дендритных клеток, ЦТЛ и ЕКК [29, 30]. Со способностью Тх17 дифференцироваться

в Тх1 или же в Трег связывают их возможность усиливать или угнетать противоопухолевый иммунитет [29].

Результаты изучения содержания Тх17 в ПК при РГЖ продемонстрировали значительное увеличение относительного количества циркулирующих CD4⁺-лимфоцитов, секретирующих ИЛ-17А в ответ на стимуляцию анти-CD3/анти-CD28 моноклональными антителами [31]. Согласно другим данным, у больных РГЖ относительное количество Тх17 (определяемых по экспрессии ИЛ-17А) среди CD4⁺-лимфоцитов ПК соответствует нормальному уровню (при HER2-негативной опухоли) либо существенно снижено (при HER2-позитивной опухоли) [32]. При этом, как сообщают E. Murago и соавторы [33], неoadъювантная ХТ (с включением в схему лечения препаратов моноклональных антител к HER2 при HER2-позитивной опухоли) сопровождается увеличением относительного количества Тх17 в ПК. Авторы цитируемой работы отмечают, что исходный уровень Тх17 (CD3⁺CD4⁺IL-17⁺) у больных как HER2-негативным, так и HER2-позитивным РГЖ не коррелирует с выраженностью лечебного патоморфоза опухоли. Вместе с тем установлена связь между развитием полного патоморфологического ответа у больных с HER2-позитивным статусом и увеличением процентного содержания циркулирующих Тх17 через 12 нед после начала лечения.

Известно, что развитие Тх17 и Трег тесно взаимосвязаны, а баланс между двумя этими субпопуляциями лимфоцитов устанавливается за счет антагонистического взаимодействия факторов транскрипции FoxP3 и ROR γ t, экспрессия которых имеет критическое значение в направлении дифференровки наивных CD4⁺-лимфоцитов [34]. На фоне развития злокачественных новообразований соотношение между субпопуляциями Тх17 и Трег нарушается, что проявляется на уровне локального [35, 36] и системного [37, 38] иммунного ответа. Так, по мере роста и распространения РГЖ в воспалительном инфильтрате опухоли соотношение Тх17 и Трег смещается в сторону последних [36]. В ПК дисбаланс между указанными субпопуляциями лимфоцитов наблюдается у больных с HER2-позитивным подтипом опухоли и характеризуется значительным повышением индекса Трег/Тх17 по сравнению с таковым у здоровых людей и у больных с HER2-негативным статусом [32].

Регуляторные Т-клетки. Среди Т-лимфоцитов, обладающих регуляторными свойствами, выделяют естественные Трег, формирующиеся в тимусе, и адаптивные Трег, развитие которых индуцировано действием антигена на периферии. К адаптивным Трег относят Tg1, секретирующие в основном ИЛ-10, Тх3, продуцирующие трансформирующий фактор роста (ТФР) β , и некоторые CD8⁺-Т-лимфоциты, в частности с фенотипом CD8⁺CD28⁻. Изначально супрессорные свойства Т-клеток были выявлены среди CD4⁺-лимфоцитов, экспрессирующих CD25. Позже установлено, что для дифференровки и функционирования естественных Трег необходима экспрессия транскрипционного фактора FoxP3, который считают основным специфическим маркером этих клеток [39].

Согласно результатам большинства работ, содержание CD4⁺CD25⁻, CD4⁺CD25^{high}-Т-лимфоцитов и естественных Трег (с фенотипом CD4⁺FoxP3⁺, CD4⁺CD25⁺CD127⁻, CD4⁺CD25⁺CD127⁻FoxP3⁺) в ПК больных РГЖ регистрируется на высоком уровне [32, 33, 40–43] или же сохраняется в пределах нормальных значений [24, 44]. По данным одних авторов, уровень циркулирующих Трег выше при HER2-позитивном, чем при HER2-негативном РГЖ [45, 46]. По мнению других авторов, у больных с HER2-негативной опухолью этот показатель превышает нормальные значения, однако существенно не отличается от такового у пациентов с HER2-позитивным статусом [24, 32].

На сегодня показано, что среди CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-Трег могут встречаться и адаптивные Трег клетки. Описан транскрипционный фактор Helios, член семейства Ikaros, по экспрессии которого популяцию FoxP3⁺-Трег делят на две группы: FoxP3⁺Helios⁺- и FoxP3⁺Helios⁻-клетки (естественные

и индуцированные Трег соответственно [39]. Продемонстрировано, что FoxP3⁺Helios⁺-Трег, в отличие от FoxP3⁺Helios⁻-Трег, обладают более выраженными чертами, присущими супрессорным клеткам. Так, FoxP3⁺Helios⁺-Трег в ответ на стимуляцию (анти-CD3/анти-CD28, форболмиристан-ацетат/иономицином, ИЛ-2) пролиферируется в меньшей степени, чем FoxP3⁺Helios⁻-Трег, но при этом продуцирует большее количество ИЛ-10 и меньшее количество ИФН- γ , ИЛ-2, ИЛ-17. Установлено, что наличие фактора транскрипции Helios, а не FoxP3, у Трег ассоциируется с экспрессией GARP и LAP молекул, участвующих в экспрессии и активации ТФР- β и относящихся к специфическим маркерам активированных Трег [47, 48].

Изучение FoxP3⁺Helios⁺- и FoxP3⁺Helios⁻-Трег при РГЖ показало, что Трег, инфильтрирующие опухоль, в отличие от таковых в нормальной ткани грудной железы и циркулирующих в ПК, представлены в основном Helios⁺-клетками. Относительное содержание FoxP3⁺Helios⁺-Трег в циркуляции у больных РГЖ существенно превышает аналогичный показатель у здоровых людей, в то время как уровень FoxP3⁺Helios⁻-Трег регистрируется в пределах нормальных значений [42].

В ПК больных РГЖ наблюдается также увеличение числа CD8⁺CD28⁻-Т-клеток [43], для которых не характерно проявление супрессорных свойств у здоровых людей. Повышение уровня этих лимфоцитов в циркуляции у больных РГЖ происходит при I и II стадиях заболевания с последующим снижением до нормальных значений при III стадии [44]. В то же время, по результатам других авторов [49], увеличение содержания CD8⁺CD28⁻-Т-клеток среди лимфоцитов ПК наблюдается у больных метастатическим РГЖ (как первичных, так и ранее леченных).

Предполагается, что свой вклад в подавление противоопухолевого иммунитета могут вносить и Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-G, количество которых в ПК больных РГЖ по сравнению со здоровыми лицами увеличено [50].

О прогностической значимости циркулирующих Трег у больных РГЖ опубликованы следующие данные. Согласно J. Wang и соавторам [40], у больных с III–IV стадией РГЖ уровень естественных Трег в ПК выше, чем у пациентов с I–II стадией заболевания, однако корреляционная зависимость между этим показателем и выживаемостью отсутствует. J.K. Vailug и соавторы [21] выявили, что при метастатическом и метастатическом РГЖ низкое процентное содержание Трег (как всей популяции, так и отдельно взятых активированных CD4⁺CD45RA⁻FoxP3^{hi}-Трег) в сочетании с HER2-реактивными ЦТЛ в ПК ассоциируется с лучшей 5-летней выживаемостью. Показано, что у больных РГЖ снижение (по сравнению с исходными значениями) относительного содержания циркулирующих Трег на фоне неoadjuвантной ХТ связано с выраженным лечебным патоморфозом опухоли [41]. С ухудшением безрецидивной выживаемости больных РГЖ, согласно данным G. Song и соавторов [49], ассоциируется высокое процентное содержание в ПК адаптивных Трег, таких как CD8⁺CD28⁻-лимфоциты.

Дважды позитивные Т-клетки. Кроме «классических» Т-лимфоцитов (ЦТЛ, Тх) в ПК циркулируют дважды позитивные (ДП) и дважды негативные (ДН) Т-клетки, получившие свое название в связи с особенностями экспрессии корцепторов CD4 и CD8.

ДП Т-клетки представляют собой субпопуляцию Т-лимфоцитов, экспрессирующих одновременно оба корцептора. ДП Т-клетки вырабатывают широкий спектр цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α), уровень продукции которых может превышать таковой одинарными положительными Т-лимфоцитами, обладают значительным цитолитическим потенциалом, секретируя перфорин и гранзим на уровне ЦТЛ. Большинство периферических ДП Т-лимфоцитов являются высокодифференцированными клетками памяти. Отдельные их субпопуляции проявляют

свойства регуляторных клеток [51, 52]. В ПК здоровых людей на долю ДП Т-лимфоцитов приходится до 3% всех Т-клеток. С возрастом, а также при различных патологических состояниях, в том числе и при злокачественных опухолях, количество ДП Т-клеток в ПК и/или в тканях увеличивается [51, 53].

Опухоль-ассоциированные ДП Т-клетки у больных РГЖ имеют преимущественно фенотип CD4^{low}CD8^{high}, экспрессируют CD8 $\alpha\beta$ -корцептор, секретируют высокий уровень как цитолитических ферментов, так и ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Большое количество ДП Т-лимфоцитов у больных РГЖ регистрируется в малигнизированном плевральном выпоте при IV стадии заболевания. Вместе с тем относительное содержание ДП Т-лимфоцитов в ПК у больных РГЖ соответствует нормальным значениям и существенно не отличается от такового в первичной опухоли и в пораженных лимфатических узлах [54].

Дважды негативные Т-клетки. К ДН Т-клеткам относят Т-лимфоциты, характеризующиеся отсутствием экспрессии CD4 и CD8, но экспрессирующие рецептор типа $\alpha\beta$ TCR или $\gamma\delta$ TCR. Содержание ДН $\alpha\beta$ Т-клеток среди CD3⁺-лимфоцитов ПК здоровых людей, по данным K. Fischer и соавторов [55], составляет 0,4–1,9%, ДН $\gamma\delta$ Т-клеток — 2,1–3,6%.

ДН Т-клетки обладают иммунорегуляторной активностью, но в этом аспекте меньше изучены, чем регуляторные CD4⁺-лимфоциты. Показано, что ДН $\alpha\beta$ Т-клетки оказывают супрессорное воздействие не только на эффекторные Т-лимфоциты (как Тх, так и ЦТЛ), но и на другие иммунокомпетентные клетки (В-лимфоциты, ЕКК, дендритные клетки). Регуляторная активность ДН Т-клеток носит антигенспецифический характер, что, по-видимому, связано с возможностью распознавания этими лимфоцитами антигена без участия молекул ГКГ или же с переносом сформированных ГКГ/пептидных комплексов от АПК путем трогицитоза [56–58]. ДН Т-клетки человека принадлежат к адаптивным Трег, проявляющим свои супрессорные свойства после активации посредством АПК. Ни покоящиеся, ни праймированные регуляторные ДН Т-клетки не экспрессируют FoxP3 [58]. Роль ДН Т-клеток при солидных новообразованиях вообще и при РГЖ в частности все еще малоизучена. Согласно результатам исследования J. Desfrancois и соавторов [54], в ПК больных РГЖ содержание ДН Т-клеток соответствует нормальному.

Популяция ДН Т-лимфоцитов включает $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и так называемые естественные киллерные Т-клетки (ЕКТ), которые, в отличие от типичных представителей адаптивного иммунитета (ЦТЛ и Тх), выполняют функции, присущие как клеткам приобретенного, так и врожденного иммунитета.

$\gamma\delta$ Т-лимфоциты. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты экспрессируют TCR-CD3-комплекс, включающий $\gamma\delta$ TCR. У человека варибельные домены $\gamma\delta$ TCR кодируются 3 основными V δ -генами, по наличию которых выделяют три субпопуляции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов: V δ 1, V δ 2, V δ 3. Доминирующей субпопуляцией в ПК являются $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, экспрессирующие V δ 2- и V γ 9-цепи TCR [59, 60]. Большинство $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов негативны по экспрессии CD4 и CD8, но некоторые могут экспрессировать корцептор CD8 (в том числе изоформу CD8 $\alpha\alpha$), несмотря на это, $\gamma\delta$ Т-клетки представляют собой ГКГ-нерестриктированную популяцию Т-лимфоцитов [61]. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты способны усиливать иммунный ответ, производя большое количество ИФН- γ , ФНО- α , ростовых факторов и хемокинов, проявляют цитотоксическую активность, выполняют антигенпрезентирующую функцию. С другой стороны, показано, что активированные $\gamma\delta$ Т-клетки могут секретировать ТФР- β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ингибировать пролиферацию $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов, регулировать секрецию ИФН- γ ЦТЛ, экспансию и рекрутирование нейтрофилов и моноцитов для инициации воспалительной реакции [59, 60].

Процентное содержание $\gamma\delta$ Т-клеток в ПК больных РГЖ существенно снижено [62]. Согласно результатам исследования T. Sugie и соавторов [63], уровень циркулирующих

Vδ2⁺-Т-клеток, в отличие от Vδ1⁺-Т-клеток, зависит от распространенности опухолевого процесса, и их содержание у пациенток с I–II стадиями заболевания существенно выше, чем при III–IV стадиях.

Естественные киллерные Т-клетки. ЕКТ фенотипически являются CD4⁺CD8⁻ либо CD4⁺-лимфоцитами, небольшая их часть несет на своей поверхности корцептор CD8. Эта субпопуляция Т-лимфоцитов экспрессирует TCR-CD3-комплекс, включающий αβTCR, и маркеры, характерные для ЕКК (CD16, CD56, CD161), и, в отличие от классических Т-клеток, распознают антигены в комплексе с молекулой CD1d [64, 65]. ЕКТ обладают аутореактивностью и способностью быстро продуцировать достаточное количество различных цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-17 и ИЛ-22, ФНО-α, ГМКФ), благодаря которым обеспечивают связь между врожденным и приобретенным иммунитетом [64, 66].

ЕКТ I типа, или инвариантные ЕКТ (иЕКТ), в отличие от ЕКТ II типа, экспрессируют только один вид TCRα-цепи (Vα14Jα18 — у мышей и Vα24Jα18 — у человека), которая образует пары с ограниченным репертуаром TCRβ-цепей (Vβ8, Vβ7, Vβ2 — у мышей и Vβ11 — у человека) [65]. Показано, что для иЕКТ свойственны противоопухолевые эффекты, обусловленные, прежде всего, секрецией ИФН-γ. Благодаря высокому содержанию гرانзимов В, перфорины, FasL и TRAIL иЕКТ могут непосредственно участвовать в иммунологических реакциях в качестве цитотоксических клеток-эффекторов. ЕКТ II типа, наоборот, обладают проопухолевыми свойствами, обусловленными продукцией ИЛ-13, который индуцирует образование ТФР-β супрессорными клетками миелоидного происхождения с последующим угнетением активности ЦТЛ и иЕКТ [64, 65].

Показано, что в ПК больных онкологического профиля уровень ЕКТ I типа может снижаться [64, 65], что ассоциируется с плохим клиническим прогнозом [67], а ЕКТ II типа — увеличиваться [65]. Низкое содержание иЕКТ (Vα24⁺Vβ11⁺CD3⁺ [68], Vα24Jα18⁺CD3⁺ [69]) в циркуляции наблюдается также у больных РГЖ. По данным J.W. Molling и соавторов [68], во фракции иЕКТ неизменными остаются соотношение лимфоцитов, имеющих разный уровень экспрессии CD4 и CD8 (CD4⁺, CD4⁺CD8⁻, CD8⁺), и процент клеток, секретирующих ИФН-γ. С другой стороны, у больных РГЖ, прежде всего при люминальном А подтипе [69], выявлено значительное увеличение относительного количества циркулирующих ЕКТ с CD3⁺CD56⁺ или CD3⁺CD16⁺CD56⁺ фенотипами [12, 44]. Согласно результатам исследований З.Г. Кадагидзе и соавторов [44], высокий уровень CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов регистрируется при I и II стадиях заболевания, в то время как при III стадии соответствует нормальному.

Изучение взаимосвязи между относительным содержанием CD3⁺CD16⁺CD56⁺-лимфоцитов в ПК и степенью лечебного патоморфоза у больных с первично неоперабельными формами HER2-позитивного и трижды негативного РГЖ не выявило таковой [70]. Однако результаты другого исследования [71] продемонстрировали, что высокие значения абсолютного количества циркулирующих CD3⁺CD56⁺-лимфоцитов ассоциируются с более продолжительным безрецидивным периодом у больных РГЖ.

Т-клетки иммунологической памяти. Характерной особенностью адаптивного иммунитета является способность к генерации клеток иммунологической памяти, обеспечивающих более быстрый и сильный специфический ответ при повторной встрече с антигеном. Показано, что наличие клеток памяти (CD45RO⁺) в воспалительном инфильтрате опухоли, в том числе РГЖ, ассоциируется с лучшей выживаемостью больных [72, 73].

У больных РГЖ регистрируется увеличение числа Т-лимфоцитов, относящихся к клеткам иммунологической памяти, в ПК. Такие изменения в составе циркулирующих Т-лимфоцитов у больных с I–III стадией РГЖ, соглас-

но I. Poschke и соавторам [74], связаны, прежде всего, со значительным повышением относительного содержания терминально-дифференцированных эффекторных клеток памяти (CD45RA⁺CCR7⁻) в популяции ЦТЛ на фоне менее выраженного увеличения доли клеток центральной памяти (CD45RA⁻CCR7⁺) и эффекторных клеток памяти (CD45RA⁻CCR7⁻). Процент клеток памяти и наивных клеток (CD45RA⁺CCR7⁺) среди Тх, по данным этих авторов, соответствует таковому у здоровых женщин. Е. Мугаго и соавторы [24] также сообщают, что у больных с местно-распространенным РГЖ, независимо от HER2-статуса, в популяции циркулирующих Т-лимфоцитов количество наивных клеток и клеток памяти (CD45RA⁺CCR7⁻, CD45RA⁻CCR7⁺, CD45RA⁻CCR7⁻) регистрируется в пределах нормальных значений. Однако у больных с HER2-позитивным РГЖ во фракции Тх существенно возрастает относительное содержание клеток центральной памяти, в то время как у больных с HER2-негативным статусом значительное повышение уровня клеток центральной памяти отмечается в популяции ЦТЛ.

Прогностическая значимость клеток памяти ПК показана у больных метастатическим РГЖ, в схему лечения которых включены бисфосфонаты (в частности препараты золедроновой кислоты): в случаях исходно высокой пропорции эффекторных клеток памяти (CD45RA⁻CD27⁻) в популяции циркулирующих Vγ9Vδ2Т-лимфоцитов наблюдалась стабилизация заболевания [75].

В-лимфоциты. Неотъемлемым компонентом в формировании адаптивного иммунного ответа являются В-лимфоциты, роль которых в развитии злокачественных новообразований все еще остается малоизученной.

Противоопухолевый потенциал В-лимфоцитов обусловлен выработкой аутоантител, развитием комплементзависимой и/или антителозависимой цитотоксичности, а также секрецией В-клетками цитокинов (например ИФН-γ). В-лимфоциты выполняют функцию АПК, участвуя в инициации Т-клеточного ответа [76, 77].

Влияние В-лимфоцитов на опухолевый рост связывают также с субпопуляцией клеток, выполняющих регуляторную функцию (Vreg). Показано, что Vreg способны поддерживать экспансию Treg, модулировать активность супрессорных клеток миелоидного происхождения, индуцировать поляризацию опухоль-ассоциированных макрофагов в супрессорный M2-тип, а также непосредственно взаимодействовать с эффекторными Тх, ЦТЛ и ЕКК, угнетая развитие противоопухолевого иммунитета [78]. Считают, что супрессорные эффекты Vreg обусловлены способностью этих клеток секретировать ингибирующие цитокины ИЛ-10 и ТФР-β [79]. Первые В-клетки, которые классифицировали как Vreg, относили к ИЛ-10-продуцирующим, в связи с чем они получили название В10-клеток. В дальнейшем на основании экспрессии различных поверхностных молекул стали выделять несколько фенотипических вариантов Vreg: CD1d^{high}CD5⁺CD19⁺-, CD19⁺CD24⁺CD38⁺-, CD19⁺CD24⁺CD27⁺-В-клетки, а также FoxP3⁺-Vreg [79, 80].

В эксперименте на мышинной опухолевой модели показано, что Vreg могут приводить к метастазированию РГЖ, индуцируя ТФР-β-зависимым путем конверсию FoxP3⁺-Treg из нерегуляторных CD4⁺-лимфоцитов [81]. Установлено, что В-лимфоциты, выделенные из ПК больных РГЖ, в смешанной культуре с CD4⁺-клетками индуцируют генерацию Treg сильнее, чем В-лимфоциты здоровых людей, а процентное содержание циркулирующих Vreg (CD19⁺CD24⁺CD38⁺) у больных РГЖ существенно повышено и коррелирует с уровнем Treg. При этом сами Vreg у больных РГЖ, в отличие от подобных клеток у здоровых индивидуумов, характеризуются более высокой экспрессией PD-L1 [79, 82, 83].

В целом, как показано в ряде работ, популяционный состав лимфоцитов ПК характеризуется нормальным содержанием В-клеток как у больных первично операбельным [12], так

и местно-распространенным [24], метастатическим РГЖ [49], и не зависит от HER2-статуса опухоли [24, 49]. Некоторые авторы сообщают [17] о возрастании процента В-клеток в пуле циркулирующих лимфоцитов у больных РГЖ, в частности при III стадии заболевания, и отмечают, что высокий уровень этого показателя ассоциируется с ER-негативным статусом опухоли [84]. В то же время установлено, что при распространенном РГЖ в ПК развивается дефицит В-клеток памяти (CD19+CD27+) [85].

В научной литературе данные о прогностической значимости В-лимфоцитов при РГЖ представлены в основном для популяции клеток, инфильтрирующих опухоль, высокое содержание которых, согласно результатам некоторых исследователей, ассоциируется с лучшей выживаемостью больных. Также показано, что высокий уровень В-лимфоцитов, содержащихся в опухолевой ткани, может свидетельствовать о развитии полного патоморфологического ответа на ХТ [86], однако выраженность лечебного патоморфоза опухоли в зависимости от исходного уровня В-лимфоцитов в ПК у больных РГЖ не прослеживается [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие РГЖ сопровождается изменениями в клеточном составе адаптивной иммунной системы и иммунокомпетентных клеток, выступающих в роли связующего звена между врожденным и приобретенным иммунитетом, изучение которых может оказаться полезным для объективного прогноза течения заболевания и оценки эффективности лечения данной категории больных. Вместе с тем, несмотря на большое количество накопленных данных, до сих пор остается неясным, какие из иммунологических показателей можно использовать в качестве прогностических факторов. Трудности, возникающие в процессе поиска биомаркеров при онкологических заболеваниях, связаны с отсутствием стандартных протоколов выполнения иммунологических исследований, что в сочетании с использованием в разных лабораториях все большего числа новых технологий приводит к высокой вариативности данных, ограничению воспроизводимости и сложности интерпретации полученных результатов [87, 88].

В связи с этим можно согласиться, что в процессе накопления фактических данных возникает все больше вопросов, касающихся стандартизации иммунологических методов, выбора биологического материала и его источника, которые были бы наиболее оптимальными для определения иммунологического показателя, используемого в качестве прогностического критерия [89, 90].

Решение вопроса о прогностической значимости иммунологических параметров затрудняет также тот факт, что исследования, проводимые в этом направлении, как правило, включают небольшое количество пациентов, разные стадии заболевания и т.д. Неоднозначность и противоречивость результатов отдельных исследований в этой области указывают на необходимость объединения усилий в гармонизации программ дальнейших исследований. Вместе с тем уже можно утверждать, что реакции отдельных звеньев иммунной системы объективно отражают прогноз заболевания, а иммунотерапия повышает результаты основного противоопухолевого лечения больных РГЖ [6].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семиглазов В.Ф. (2016) Многоликая биология рака молочной железы: поиски адекватного лечения. Злокачественные опухоли, 3(19): 5–10.
2. Семиглазов В.Ф., Дашян Г.А., Семиглазов В.В. (2015) Эндокринотерапия рака молочной железы: преодоление резистентности. Эффективная фармакотерапия, 10: 32–42.
3. Murray J.I., West N.R., Murphy L.C. et al. (2015) Intratumoural inflammation and endocrine resistance in breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer*, 22(1): R51–R67.
4. Jiang X., Shapiro D.J. (2014) The immune system and inflammation in breast cancer. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 382(1): 673–682.
5. Liu S., Lachapelle J., Leung S. et al. (2012) CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 14(2): R48.
6. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я., Бильский Б.Т., Лобода В.И. (1990) Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы. Здоров'я, Київ, 176 с.

7. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. (2005) Иммунология злокачественного роста. Наукова думка, 791 с.
8. Reuben J.M., Lee B.N. (2012) Immunology of inflammatory breast cancer. In: Ueno N., Cristofanilli M. (eds). *Inflammatory breast cancer: an update*. Springer, Dordrecht: 207–224.
9. Faghhi Z., Rezaeifard S., Safaei A. et al. (2013) IL-17 and IL-4 producing CD8+ T cells in tumor draining lymph nodes of breast cancer patients: positive association with tumor progression. *Iran. J. Immunol.*, 10(4): 193–204.
10. Huang Y., Ma C., Zhang Q. et al. (2015) CD4+ and CD8+ T cells have opposing roles in breast cancer progression and outcome. *Oncotarget*, 6(19): 17462–17478.
11. Nocera N.F., Lee M.C., Lucy M. et al. (2016) Restoring lost anti-HER-2 Th1 immunity in breast cancer: a crucial role for Th1 cytokines in therapy and prevention. *Front. Pharmacol.*, 7: 356.
12. Короткова О.В., Заботина Т.Н., Сюттаренко Л.В. и др. (2011) Субпопуляции лимфоцитов периферической крови больных ПМЖ. *Рос. биотерапевтический журн.*, 3(10): 95–98.
13. Rad F.R., Ajdari S., Omranipour R. et al. (2015) Comparative analysis of CD4+ and CD8+ T cells in tumor tissues, lymph nodes and the peripheral blood from patients with breast cancer. *Iran. Biomed. J.*, 19(1): 35–44.
14. Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Чеснокова Н.П. и др. (2007) Закономерности нарушений активности клеточного звена иммунитета в динамике заболевания раком молочной железы. *Вестн. Волг. ГМУ*, 1(21): 50–54.
15. Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Чеснокова Н.П. (2008) Закономерности паранеопластических расстройств при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы. *Соврем. пробл. науки и образ.*, 1: 7–13.
16. Федоров В.Э., Павлова И.Н., Чебуркаева М.Ю. (2016) Состояние гомеостаза и иммунные нарушения при раке молочной железы. *Мед. альм.*, 2(42): 127–130.
17. Алимходжаева Л.Т., Зирияходжаев А.Д. (2010) Особенности клеточных, гуморальных и активационных маркеров иммунной системы, а также биофизических параметров поверхностных мембран лимфоцитов периферической крови у больных раком молочной железы. *Опухоли жен. репродуктивной сист.*, 1: 17–23.
18. Blake-Mortimer J.S., Sephton S.E., Carlson R.W. et al. (2004) Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J.*, 10(3): 195–199.
19. Trédan O., Manuel M., Clapissou G. et al. (2013) Patients with metastatic breast cancer leading to CD4+ T cell lymphopenia have poor outcome. *Eur. J. Cancer*, 49(7): 1673–1682.
20. Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Дорошенко А.В. и др. (2013) Связь иммунологических показателей с эффективностью неадьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы. *Сиб. мед. журн.*, 2(56): 50–57.
21. Bailur J.K., Gueckel B., Derhovanessian E. et al. (2015) Presence of circulating Her2-reactive CD8+ T-cells is associated with lower frequencies of myeloid-derived suppressor cells and regulatory T cells, and better survival in older breast cancer patients. *Breast Cancer Res.*, 17(1): 34.
22. Bailur J.K., Derhovanessian E., Gueckel B. et al. (2015) Prognostic impact of circulating Her2-reactive T-cells producing pro- and/or anti-inflammatory cytokines in elderly breast cancer patients. *J. Immunother. Cancer*, 3(1): 45.
23. Mego M., Gao H., Cohen E.N. et al. (2016) Circulating tumor cells (CTC) are associated with defects in adaptive immunity in patients with inflammatory breast cancer. *J. Cancer*, 7(9): 1095–1104.
24. Muraro E., Martorelli D., Turchet E. et al. (2011) A different immunologic profile characterizes patients with HER-2-overexpressing and HER-2-negative locally advanced breast cancer: implications for immune-based therapies. *Breast Cancer Res.*, 13(6): R117.
25. Han Y.T., Liu J.H., Li Y.G. et al. (2017) The peripheral lymphocyte subsets correlates with clinicopathological characteristics of breast cancer patients. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 10(1): 1251–1258.
26. Datta J., Rosembit C., Berk E. et al. (2015) Progressive loss of anti-HER2 CD4+ T-helper type 1 response in breast tumorigenesis and the potential for immune restoration. *Oncoimmunology*, 4(10): e1022301.
27. Datta J., Berk E., Xu S. et al. (2015) Anti-HER2 CD4+ T-helper type 1 response is a novel immune correlate to pathologic response following neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 17(1): 71.
28. Fraclon M., Datta J., Lowenfeld L. et al. (2017) Loss of anti-HER-3 CD4+ T-helper type 1 immunity occurs in breast tumorigenesis and is negatively associated with outcomes. *Ann. Surg. Oncol.*, 24(2): 407–417.
29. Feng S., Chen X.M., Wang J.F. et al. (2016) Th17 cells associated cytokines and cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 20(19): 4032–4040.
30. Amicarella F., Muraro M.G., Hirt C. et al. (2015) Dual role of tumour-infiltrating T helper 17 cells in human colorectal cancer. *Gut*, 66(4): 692–704.
31. Benevides L., Cardoso C.R., Tiezzi D.G. et al. (2013) Enrichment of regulatory T cells in invasive breast tumor correlates with the upregulation of IL-17A expression and invasiveness of the tumor. *Eur. J. Immunol.*, 43(6): 1518–1528.
32. Horlock C., Stott B., Dyson P.J. et al. (2009) The effects of trastuzumab on the CD4+CD25+FoxP3+ and CD4+IL17A+ T-cell axis in patients with breast cancer. *Br. J. Cancer*, 100(7): 1061–1067.
33. Muraro E., Comaro E., Talamini R. et al. (2015) Improved natural killer cell activity and retained anti-tumor CD8+ T cell responses contribute to the induction of a pathological complete response in HER2-positive breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J. Transl. Med.*, 13(1): 204.
34. Камышный А.М., Гриневич И.В., Деген А.С. и др. (2011) Th17-клетки и их роль в развитии аутоиммунных заболеваний. *Запорожский медицинский журнал*, 13(6): 81–87.
35. Maruyama T., Kono K., Mizukami Y. et al. (2010) Distribution of Th17 cells and FoxP3 (+) regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes, tumor-draining lymph nodes and peripheral blood lymphocytes in patients with gastric cancer. *Cancer Sci.*, 101(9): 1947–1954.
36. Wang J., Cai D., Ma B. et al. (2011) Skewing the balance of regulatory T-cells and T-helper 17 cells in breast cancer patients. *J. Int. Med. Res.*, 39(3): 691–701.
37. Li S., Li Y., Qu X. et al. (2014) Detection and significance of TregFoxP3+ and Th17 cells in peripheral blood of non-small cell lung cancer patients. *Arch. Med. Sci.*, 10(2): 232–239.
38. Zhao L., Yang J., Wang H.P. et al. (2013) Imbalance in the Th17/Treg and cytokine environment in peripheral blood of patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Med. Oncol.*, 30(1): 461.
39. Жулай Г.А., Олейник Е.К. (2012) Регуляторные Т-лимфоциты CD4+CD25+FOXP3+. Перспективы применения в иммунотерапии. *Труды Карельского науч. центра РАН*, 2: 3–17.

40. Wang J., Yang J. (2016) Identification of CD4⁺CD25⁺CD127⁻ regulatory T cells and CD14⁺HLA-DR^{low} myeloid-derived suppressor cells and their roles in the prognosis of breast cancer. *Biomed. Rep.*, 5 (2): 208–212.
41. Verma C., Eremin J.M., Robins A. et al. (2013) Abnormal T regulatory cells (Tregs: FOXP3+, CTLA-4+), myeloid-derived suppressor cells (MDSCs: monocytic, granulocytic) and polarised T helper cell profiles (Th1, Th2, Th17) in women with large and locally advanced breast cancers undergoing neoadjuvant chemotherapy (NAC) and surgery: failure of abolition of abnormal treg profile with treatment and correlation of treg levels with pathological response to NAC. *J. Transl. Med.*, 11(1): 16.
42. Khaja A.S.S., Toor S.M., El Salhat H. et al. (2017) Preferential accumulation of regulatory T cells with highly immunosuppressive characteristics in breast tumor microenvironment. *Oncotarget*, 8(20): 33159–33171.
43. Biylgi O., Karagöz B., Türken O. et al. (2014) CD4⁺CD25^{high}, CD8⁺CD28⁻ cells and thyroid autoantibodies in breast cancer patients. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 39(3): 338–344.
44. Кадагидзе З.Г., Чертова А.И., Заботина Т.Н. и др. (2014) Основные субпопуляции регуляторных лимфоцитов у больных злокачественной меланомой и раком молочной железы. *Иммунология*, 2(35): 64–67.
45. Decker T., Fischer G., Bücke W. et al. (2012) Increased number of regulatory T cells (T-reggs) in the peripheral blood of patients with Her-2/neu-positive early breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 138(11): 1945–1950.
46. Perez S.A., Karamouzis M.V., Skarlos D.V. et al. (2007) CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell frequency in HER-2/neu (HER)-positive and HER-negative advanced-stage breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 13(9): 2714–2721.
47. Elkord E., Al Samid M.A., Chaudhary B. (2015) Helios, and not FoxP3, is the marker of activated Tregs expressing GARP/LAP. *Oncotarget*, 6(24): 20026–20036.
48. Dhuban K.B., d'Hennezel E., Nashi E. et al. (2015) Coexpression of TIGIT and FCRL3 identifies Helios⁺ human memory regulatory T cells. *J. Immunol.*, 194(8): 3687–3696.
49. Song G., Wang X., Jia J. et al. (2013) 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.*, 62(6): 1123–1130.
50. Ostapchuk E.O., L'eva Y.V.P., Talaeva S.Z. et al. (2015) Content of HLA-G(+) T cells in the peripheral blood from healthy women and breast cancer patients. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 159(5): 649–651.
51. Overgaard N.H., Jung J.W., Steptoe R.J. et al. (2015) CD4⁺/CD8⁺ double-positive T cells: more than just a developmental stage? *J. Leukoc. Biol.*, 97(1): 31–38.
52. Van Kaer L., Rabacal W.A., Algood H.M.S. et al. (2013) In vitro induction of regulatory CD4⁺CD8⁺ T cells by TGF- β , IL-7 and IFN- γ . *PLoS One*, 8(7): e67821.
53. Хайдукос С.В. (2013) Малые субпопуляции T-хелперов (Th наивные тимические, Th наивные центральные, Th9, Th22 и CD4⁺CD8⁺ дважды положительные T-клетки). *Мед. иммунол.*, 15 (6): 503–512.
54. Desfrancois J., Derré L., Corvaisier M. et al. (2009) Increased frequency of nonconventional double positive CD4⁺CD8⁺ $\alpha\beta$ T cells in human breast pleural effusions. *Int. J. Cancer*, 125(2): 374–380.
55. Fischer K., Voelkl S., Heymann J. et al. (2005) Isolation and characterization of human antigen-specific TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD4⁺CD8⁻ double-negative regulatory T cells. *Blood*, 105(7): 2828–2835.
56. Hillhouse E.E., Delisle J.S., Lesage S. (2013) Immunoregulatory CD4⁺CD8⁻ T cells as a potential therapeutic tool for transplantation, autoimmunity, and cancer. *Front. Immunol.*, 4: 6.
57. Ligocki A.J., Niederkorn J.Y. (2015) Advances on Non-CD4⁺ Foxp3⁺ T regulatory cells: CD8⁺, Tr1 and double negative T regulatory cells in organ transplantation. *Transplantation*, 99(8): 1553–1559.
58. Voelkl S., Gary R., Mackensen A. (2011) Characterization of the immunoregulatory function of human TCR $\alpha\beta$ ⁺CD4⁺CD8⁻ double-negative T cells. *Eur. J. Immunol.*, 41(3): 739–748.
59. Zou C., Zhao P., Xiao Z. et al. (2017) $\gamma\delta$ T cells in cancer immunotherapy. *Oncotarget*, 8(5): 8900–8909.
60. Wu Y.-L., Ding Y.-P., Tanaka Y. et al. (2014) $\gamma\delta$ T cells and their potential for immunotherapy. *Int. J. Biol. Sci.*, 10(2): 119–135.
61. Prinz I., Silva-Santos B., Pennington D.J. (2013) Functional development of $\gamma\delta$ T cells. *Eur. J. Immunol.*, 43(8): 1988–94.
62. Gaafar A., Aljurf M.D., Al-Sulaiman A. et al. (2009) Defective gammadelta T-cell function and granzyme B gene polymorphism in a cohort of newly diagnosed breast cancer patients. *Exp. Hematol.*, 37: 838–848.
63. Sugie T., Murata-Hirai K., Iwasaki M. et al. (2013) Zoledronic acid-induced expansion of $\gamma\delta$ T cells from early-stage breast cancer patients: effect of IL-18 on helper NK cells. *Cancer Immunol. Immunother.*, 62(4): 677–687.
64. Кадагидзе З.Г., Чертова А.И., Славина Е.Г. (2011) NKT-клетки и противоопухолевый иммунитет. *Рос. Биотерапевт. журн.*, 10(3): 9–15.
65. Terabe M., Berzofsky J.A. (2014) The immunoregulatory role of type I and type II NKT cells in cancer and other diseases. *Cancer Immunol. Immunother.*, 63(3): 199–213.
66. Marrero I., Ware R., Kumar V. (2015) Type II NKT cells in inflammation autoimmunity, microbial immunity, and cancer. *Front. Immunol.*, 6: 316.
67. Molling J.W., Langius J.A., Langendijk J.A. et al. (2007) Low levels of circulating invariant natural killer T cells predict poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 25(7): 862–868.
68. Molling J.W., Kölgen W., van der Vliet H.J. et al. (2005) Peripheral blood IFN- γ -secreting V α 24⁺ V β 11⁺ NKT cell numbers are decreased in cancer patients independent of tumor type or tumor load. *Int. J. Cancer*, 116(1): 87–93.
69. Thein M.S., Chumsri S., East J. et al. (2013) Levels of circulating natural killer T and natural killer cells in breast cancer patients. *Clin. Oncol.*, 31 (15 suppl.): e22034.
70. Чертова А.И., Славина Е.Г., Жукова Л.Г. и др. (2015) Субпопуляционный состав лимфоцитов при HER2⁺ и трижды-негативном раке молочной железы. *Рос. биотерапевтический журн.*, 14(2): 47–52.
71. Zdrzilova-Dubaska L., Valik D., Budinska E. et al. (2012) NKT-like cells are expanded in solid tumour patients. *Klin. Oncol.*, 25(suppl. 2): 2s21–2s25.
72. Hu G., Wang S. (2017) Tumor-infiltrating CD45RO⁺ memory T lymphocytes predict favorable clinical outcome in solid tumors. *Sci. Rep.*, 7(1): 10376.
73. Yajima R., Yajima T., Fujii T. et al. (2016) Tumor-infiltrating CD45RO(+) memory cells are associated with a favorable prognosis breast cancer. *Breast Cancer*, 23(4): 668–674.
74. Poschke I., De Boniface J., Mao Y. et al. (2012) Tumor-induced changes in the phenotype of blood-derived and tumor-associated T cells of early stage breast cancer patients. *Int. J. Cancer*, 131(7): 1611–1620.
75. Welton J.L., Marti S., Mahdi M.H. et al. (2013) $\gamma\delta$ T cells predict outcome in zoledronic acid-treated breast cancer patients. *Oncologist*, 18(8): e22–e23.
76. Nelson B.H. (2010) CD20⁺ B Cells: the other tumor-infiltrating lymphocytes. *J. Immunol.*, 185(9): 4977–4982.
77. Sarvaria A., Madrigal J.A., Saudemont A. (2017) B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity. *Cell. Mol. Immunol.*, 14(8): 662–674.
78. Schwartz M., Zhang Y., Rosenblatt J.D. (2016) B cell regulation of the anti-tumor response and role in carcinogenesis. *J. Immunother. Cancer*, 4(1): 40.
79. Guan H., Wan Y., Lan J. et al. (2016) PD-L1 is a critical mediator of regulatory B cells and T cells in invasive breast cancer. *Sci. Rep.*, 6: 3565.
80. Noh G., Lee J.H. (2011) Regulatory B cells and allergic diseases. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 3(3): 168–177.
81. Olkhanud P.B., Damdinsuren B., Bodogai M. et al. (2011) Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting CD4⁺ T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res.*, 71(10): 3505–3515.
82. Guan H., Lan Y., Wan Y. et al. (2016) PD-L1 mediated the differentiation of tumor-infiltrating CD19⁺ B lymphocytes and T cells in Invasive breast cancer. *Oncotarget*, 5(2): e107512.
83. Gheybi M.K., Farrokhi S., Ravanbod M.R. et al. (2017) The correlation of CD19⁺CD24⁺CD38⁺ B cells and other clinicopathological variables with the proportion of circulating Tregs in breast cancer patients. *Breast Cancer*. doi: 10.1007/s12282-017-0775-y.
84. Jia Y., Xu L., Lin Q. et al. (2014) Levels of lymphocyte subsets in peripheral blood prior treatment are associated with aggressive breast cancer phenotypes or subtypes. *Med. Oncol.*, 31(6): 981.
85. Carpenter E.L., Mick R., Rech A.J. et al. (2009) Collapse of the CD27⁺ B cell compartment associated with systemic plasmacytosis in patients with advanced melanoma and other cancers. *Clin. Cancer Res.*, 15(13): 4277–4287.
86. Zhang Z., Zhu Y., Wang Z. et al. (2017) Yin-yang effect of tumor infiltrating B cells in breast cancer: from mechanism to immunotherapy. *Cancer Lett.*, 393: 1–7.
87. Britten C.M., Gouttefangeas C., Welters M.J.P. et al. (2008) The CIMT-monitoring panel: a two-step approach to harmonize the enumeration of antigen-specific CD8⁺ T lymphocytes by structural and functional assays. *Cancer Immunol. Immunother.*, 57(3): 289–302.
88. Гриневич Ю.А., Югринова Л.Г. (2013) Маркеры опухолевого роста. *Здоров'я*, Київ, 199 с.
89. Butterfield L.H., Palucka A.K., Britten C.M. et al. (2011) Recommendations from the ISB7c-SITC/FDA/NCI workshop on immunotherapy biomarkers. *Clin. Cancer Res.*, 17(10): 3064–3076.
90. Fox B.A., Schendel D.J., Butterfield L.H. et al. (2011) Defining the critical hurdles in cancer immunotherapy. *J. Transl. Med.*, 9(1): 214.

Клітини адаптивного імунітету: можливість використання як прогностичних факторів у клінічних дослідженнях раку грудної залози (огляд літератури)

С.М. Кукушкіна, Ф.В. Фільчаков

Національний інститут раку, Київ

Резюме. В огляді наведено дані наукової літератури про стан ефекторних і регуляторних клітин адаптивного імунітету при раку грудної залози та прогностичної значимості імунологічних показників периферичної крові у цієї категорії хворих.

Ключові слова: рак грудної залози; імунітет; периферична кров; прогностичні фактори.

Cells of adaptive immunity: possibility of using as prognostic factors in clinical studies of breast cancer (review)

S.M. Kukushkina, F.V. Fil'chakov

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The data of scientific literature about the state of effector and regulatory cells of adaptive immunity in breast cancer and the prognostic significance of peripheral blood immunological parameters in this patient category are presented in review.

Key words: breast cancer; immunity; peripheral blood; prognostic factors.

Адрес:

Кукушкіна Світлана Николаевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут рака
Тел.: (044) 259-01-84
E-mail: labklimmun@i.ua

Correspondence:

Kukushkina Svitlana
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
Tel.: (044) 259-01-84
E-mail: labklimmun@i.ua