

ISSN 2091-5853

ЎЗБЕКИСТОН RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI



**JURNALI**

**NAZARIY  
VA  
KLINIK  
TIBBIYOT**

**4 2022**

**ЖУРНАЛ**

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ  
и КЛИНИЧЕСКОЙ  
МЕДИЦИНЫ**



## ВИРУСОЛОГИЯ

- Ибадова Г.А., Мусабаяв Э.И., Ражабов И.Б., Кадырова Н.Э., Каримов Д.А., Байназаров М.М., Мардонова Х.А. Отечественный препарат рутан и его возможности при лечении COVID-19 у детей
- Исмаилов С.И., Бахритдинов Ф.Ш., Маткаримов З.Т., Собиров Ж.Г., Азимова М.Т., Махмудов К.О., Ахмедов А.Р., Абдугафуров З.У., Саатова У. М., Рустамов М.О., Уринов Ж.Б., Комилова Д.Н., Элмурадова Н.Б. Встречаемость новой коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших трансплантацию почки в период пандемии в Узбекистане
- Камалов З.С., Файзуллаев Х.Н. Особенности продукции некоторых цитокинов при сочетанных HBV/HCV ИНВВ/HDV гепатитах с исходом в цирроз печени
- Розумбетов Р.Ж., Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Талипова А.А., Рахимжонов А.А., Ашурова Ф.К., Акбаров У.С., Каримова Д.С., Ханова Х.Н., Жангаворов А.Ж. Корреляция клинических и лабораторных показателей больных COVID-19 в Узбекистане

## ОНКОЛОГИЯ

- Бойко Е.В., Джанклич С.М., Хасанов Ш.Т. Роль микроокружения в формировании раковых клеток при почечно-клеточном раке
- Бойко Е.В., Джанклич С.М., Хасанов Ш.Т. Эпидемиология рака почки в Узбекистане
- Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., Малышкина Д.А. Новые подходы к диагностике и прогнозированию роста лейомиомы матки
- Нишанова Ю.Х., Уморов М.Х., Ходжамова Г.А., Журавлев И.И. Роль лучевых методов диагностики рака грудных желез у мужчин
- Сабиров Д.Р., Юсупова О.Ж. Особенности иммунореактивности женщин раком молочной железы до начала противоопухолевой терапии
- Сабиров Д.Р., Юсупова О.Ж. Изучение особенностей иммунной системы у молодых женщин раком молочной железы в зависимости от экспрессии белка Her-2/neu

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Исмаилова А.А., Арипова Т.У., Исхаков Э.Д., Арипова Н.Б., Еримбетова И.О., Ибрагимова С.З., Розумбетов Р.Ж., Талипова А.А., Ханова Х.Н., Каримова Д.С., Петрова Т.А., Акбаров У.С., Рахимджонов А.А., Адылов Д.Г., Шер Л.В., Алимова Д.Б. Синдром Вискотта – Олдрича: основные понятия, описание клинического случая

Тезисы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургии, трансплантологии и иммунологии»

## VIROLOGY

- 102 Ibadova G.A., Musabaev E. I., Rajabov I. B., Kadirova N. E., Karimov D. A., Baynazarov M. M., Mardonova Kh. A. The national drug rutan and its possibilities in the treatment of COVID-19 in children
- 105 Ismailov S.I., Bakhritdinov F.Sh., Matkarimov Z.T., Sobirov J.G., Azimova M.T., Makhmudov K.O., Akhmedov A.R., Abdugafurov Z.U., Saatova U. M., Rustamov M.O., Urinov Zh.B., Komilova D.N., Elmuradova N.B. The occurrence of a new coronavirus infection in patients who underwent kidney transplantation during the pandemic in Uzbekistan
- 108 Kamalov Z.S., Fayzullaev Kh.N. Features of the production of some cytokines in combined HBV/HCV and HBV/HDV hepatitis with an outcome in liver cirrhosis
- 111 Rozumbetov R.Zh., Aripova T.U., Ismailova A.A., Talipova A.A., Rakhimdzhonov A.A., Ashurova F.K., Akbarov U.S., Karimova D.S., Khanova Kh.N., Zhangavorov A.Zh. Correlation of clinical and laboratory parameters of COVID-19 patients in Uzbekistan

## ONCOLOGY

- 114 Boyko E.V., Dzhanlich S.M., Khasanov Sh.T. The role of the microenvironment in the formation of cancer cells in renal cell carcinoma
- 117 Boyko E.V., Dzhanlich S.M., Khasanov Sh.T. Epidemiology of kidney cancer in Uzbekistan
- 119 Malysheva A. I., Sotnikova N. Yu., Voronin D. N., Malysheva D. A. New approaches to the diagnosis and prediction of the growth of uterine leiomyoma
- 121 Nishanova Y.Kh., Umorov M.X., Xodjamova G.A., Juravlev I.I. The role of radiation methods for the diagnosis of breast cancer in men
- 126 Sabirov D.R., Yusupova O.Zh. Features of immunoreactivity of women with breast cancer before the start of antitumor therapy
- 132 Sabirov D.R., Yusupova O.Zh. The study of the immune system features in young women with breast cancer depending on the expression of the Her-2/neu protein

## TO PRACTITIONER

- 137 Ismailova A.A., Aripova T.U., Iskhakov E.D., Aripova N.B., Yerimbetova I.O., Ibragimova S.Z., Rozumbetov R.Zh., Talipova A.A., Khanova Kh.N., Karimova D.S., Petrova T.A., Akbarov U.S., Rakhimzhonov A.A., Adylov D.G., Sher L.V., Alimova D.B. Wiskott – Aldrich syndrome: basic concepts, description of the clinical case
- 141 Theses of the international scientific -practical conference «Actual issues of surgery, transplantology and immunology»



## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА HER-2/NEU

Сабиров Д.Р., Юсупова О.Ж.  
Ташкентская медицинская академия

### XULOSA

**Tadqiqot maqsadi.** O'simta to'qimalarida her-2/neu giperekspressiyasining mavjudligiga qarab, hujayraviy va gumoral immunitet omillarining xususiyatlarini o'rganing.

**Materiallar va tadqiqot usullari.** 34 nafar ayolda KBR, 20 nafar ayolda gistologik materialda ner-2/neu antigenining ifodasi aniqlanmagan va 14 nafar KBR ayolda neg-2/neu ning ijobiy giperekspressiyasi aniqlangan. Ulardan ++ 6 nafar ayolda gistologik materialda tasdiqlangan va + + + 8 ta gistologik kesmalarida aniqlangan. Ner-2/neu giperekspressiyasi bo'lgan ayollarning o'rtacha yoshi  $34,9 \pm 1,8$  yoshni tashkil etdi. Binobarin, tekshirilgan KBR ayollari orasida 41% ner-2/neu giperekspressiyasi uchun ijobiy natija ko'rsatdi, bu jahon adabiyoti ma'lumotlariga mos keladi.

**Tadqiqot natijalari.** Tahlil natijalari barcha KBR ayollarida hujayraviy immunitet tanqisligini aniqladi va neg-2/neu giperekspressiyasi bo'lgan ayollarda CD4+ va CD8+ asosiy immunoregulyatsiya hujayralarining sezilarli nomutanosibligi tufayli chuqur T – hujayrali immunitet tanqisligi kuzatildi. Shunday qilib, immunitetning gumoral omillarini o'rganib, biz giperekspressiya bilan og'rigan bemorlarning periferik qon zardobida IgG ning ko'payishini aniqladik. CD56 + ECC markerlari 93,3% ga ko'tarildi, bu ECC ning saratonga qarshi immunitet reaksiyasida faol ishtirok etishini ko'rsatdi. Aktivatsiya markerlari tahlili shuni ko'rsatdiki, giperekspressiyali SBR ayollar guruhida faollashtirilgan limfotsitlarda CD38+ ifodasi oshgan, bu ner-2/neu giperekspressiyasida eng ko'p uchraydigan aniq antigen stimulyatsiyaga javoban limfotsitlarning faollashuvidan dalolat beradi.

**Xulosa.** KBRning hayfli shaklida Her2-musbat natijasi ko'krak saratoni hisoblanadi.

**Kalit so'zlar:** ko'krak bezi saratoni, hujayraviy immunitet, gumoral immunitet, ner-2/neu oqsil ajralishi.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Многообразие биологических эффектов иммунной системы, их ключевая роль как медиаторов взаимодействий в поддержании гомеостаза предполагают участие их во многих патологических процессах. Эти исследования особенно важны для понимания механизма развития злокачественных новообразований. Имеющиеся в литературе данные об изменениях иммунной системы у больных со злокачественными

### SUMMARY

**The aim of the study.** To study the features of cellular and humoral immunity factors depending on the presence of hyperexpression of Her-2/neu in tumor tissue.

**Material and methods of research.** Out of 34 breast cancer women, 20 women did not show expression of the Nuc-2/neu antigen on histological material and 14 BC women identified positive overexpression of Nuc-2/neu. Of these, ++ were verified on histological material in 6 women +++ were identified on 8 histological sections. The average age of women with hyperexpression of Her-2/neu was  $34.9 \pm 1.8$  years. Consequently, 41% of the examined breast cancer women had a positive result for hyperexpression of Her-2/neu, which is consistent with the data of the world literature.

**The obtained results of the study.** The results of the analysis revealed cellular immunodeficiency in all BC women, and in women with Neg-2/neu overexpression, deep T-cell immunodeficiency was observed due to a pronounced imbalance of the main CD4+ and CD8+ immunoregulatory cells. Thus, investigating humoral immunity factors, we revealed an increase in IgG in the peripheral blood serum of BC patients with overexpression. CD56+ markers on the NKC were elevated in 93.3%, which indicated the active participation of NKC in the antitumor immune response. The analysis of activation markers revealed an increase in CD38+ expression on activated lymphocytes in the group of BC women with overexpression, which indicates the activation of lymphocytes in response to pronounced antigenic stimulation, which is most characteristic of Neg-2/neu overexpression.

**Conclusions.** An unfavorable form of BC is considered to be HER2-positive breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, cellular immunity, humoral immunity, Her-2/neu protein expression.

опухольями, и в частности, при раке молочной железы носят неоднозначный характер и часто противоречивы. Множество различных факторов, в том числе наличие экспрессии генов агрессии, исходное состояние иммунной системы требуют более детального изучения для дальнейших исследований в данной области. В данной статье представлены иммунологические параметры пациентов с раком молочной железы. Для этой цели изучены особенности имму-



нореактивности 34 женщин раком молочной железы (РМЖ). В зависимости от степени экспрессии тирозинкиназного рецептора (Her-2/neu) на гистологическом материале, женщины РМЖ были разделены на 2 группы: с отсутствием гиперэкспрессии и наличием гиперэкспрессии Her-2/neu. Исходя из полученных результатов, нами проанализированы особенности иммунореактивности женщин РМЖ в зависимости от экспрессии Her-2/neu. В дальнейшем проведены исследования по изучению уровней про- и противовоспалительных цитокинов у женщин РМЖ в зависимости от экспрессии Her-2/neu.

Изучению иммунной системы при РМЖ посвящены многочисленные работы [5,9,14,16]. Изучение состояния иммунореактивности женщин с РМЖ позволило выявить клеточный иммунодефицит, который имел важное значение в формировании и развитии злокачественного процесса, а также дисбаланс в гуморальном звене иммунитета, что порой является хорошим фактором для роста опухоли за счет прикрепления иммуноглобулинов к опухоли с наружной стороны и дающие возможность ей быстрого роста. В связи вышесказанным, нами проведены исследования по изучению экспрессии онкогенных факторов при РМЖ, влияющие на течения и исход онкологического процесса. Данные исследования в клинике позволят уточнить тяжесть онкологического процесса, прогнозировать исход заболевания и конечно определить выбор специфическое лечения, который имеет место при повышенной экспрессии антигенов [1,2,7,10,24]. На нашем материале исследована экспрессия Her-2/neu на гистологических срезах при РМЖ. Полагают, что за счет гиперэкспрессии антигена наблюдается ускорение пролиферации и роста злокачественных клеток, что сопровождается ранним метастазированием злокачественного процесса. Кроме того, Her-2/neu может обуславливать резистентность опухоли к цитостатикам и к эндокринотерапии за счет вмешательства в фосфорилиацию апоптотических протеинов и рецепторов эстрогенов [4,7,13,25]. В связи с вышесказанным, целью исследования интересным исследовать особенности клеточных и гуморальных факторов иммунитета в зависимости от наличия гиперэкспрессии Her-2/neu в опухолевой ткани.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 34 женщин РМЖ, у 20 женщин на гистологическом материале не выявлена экспрессия антигена Her-2/neu и у 14 женщин РМЖ идентифицирована положительная гиперэкспрессия Her-2/neu. Из них ++ верифицированы на гистологическом материале у 6-и женщин, а +++ идентифицированы на 8-и гистологических срезах. Средний возраст женщин с гиперэкспрессией Her-2/neu составил  $34,9 \pm 1,8$  лет. Следовательно, из числа обследованных женщин РМЖ у 41% был выявлен положительный результат по гиперэкспрессии Her-2/neu, что согласуется с данными мировой литературы [3,5,7,12]. На нашем

материале гиперэкспрессия Her-2/neu коррелировала с прогностически важными неблагоприятными признаками, такие как молодой возраст, инфильтративный рост опухоли, высокая степень злокачественности процесса и большие размеры первичной опухоли с сопутствующим метастатическим поражением лимфатических узлов. Основываясь на том, что гиперэкспрессия Her-2/neu является злокачественным маркером течения РМЖ, мы посчитали необходимым исследовать иммунологические параметры женщин РМЖ в зависимости от наличия гиперэкспрессии Her-2/neu. И в связи с этим женщины РМЖ были разделены на 2 группы: с гиперэкспрессии Her-2/neu и без гиперэкспрессии Her-2/neu.

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клеточных параметров иммунитета у женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu позволило выявить достоверное подавление содержания лейкоцитов относительно значения контрольной группы. Общее содержание лимфоцитов было также достоверно снижено в двух группах женщин РМЖ по сравнению с данными контрольной группы. При этом выявлено наличие достоверного отличия между исследуемыми группами женщин РМЖ. Так, в группе женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu общее число лимфоцитов составило  $19,3 \pm 0,92\%$ , тогда как в группе женщин РМЖ без гиперэкспрессии  $26,4 \pm 1,61\%$  ( $p < 0,001$ ). Как показано на рисунке 1, минимальное значение лимфоцитов выявлено в группе женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu.

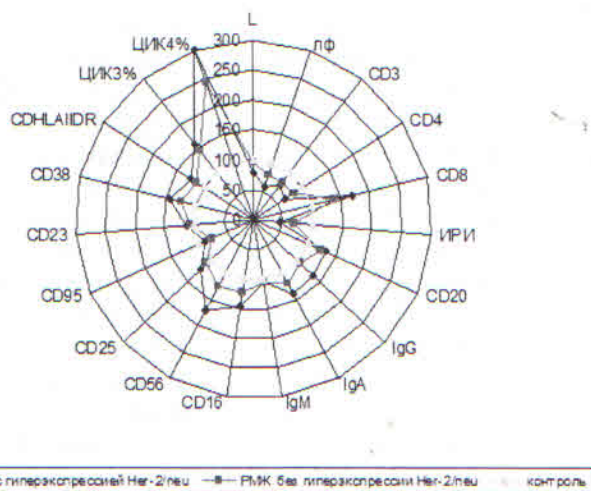
При изучении CD3+Т-лимфоцитов в обеих группах женщин РМЖ наблюдается достоверная разница по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ), при этом достоверных отличий между группам пациенток РМЖ не выявлено. Изучение абсолютного числа CD3+Т-лимфоцитов напротив позволило выявить наличие достоверной разницы между обеими группами женщин РМЖ и по отношению к контрольному значению. Так, абсолютное содержание CD3+Т-лимфоцитов при РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu составило  $419,3 \pm 20,8$  кл/мкл, тогда как в контроле  $- 1262 \pm 32,0$  кл/мкл. Следует отметить, что минимальное значение абсолютного числа CD3+Т-лимфоцитов установлено в группе женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu.

Анализ показал, что относительное число CD4+Т-хелперов у 87,5% обследованных женщин РМЖ было подавленным. Так, относительное число CD4+Т-хелперов/индукторов в обеих группах женщин РМЖ без гиперэкспрессии и с гиперэкспрессией Her-2/neu был подавлен в 1,3 и в 1,6 раза относительно контрольных данных. Абсолютные значения CD4+Т-хелперов/индукторов также были достоверно снижены, причем минимальное значение абсолютного значения CD4+Т-хелперов выявлено в группе женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu. Эти данные свидетельствуют о наличии выраженного Т - клеточ-



ного иммунодефицитного состояния. Относительное и абсолютное содержание CD8+T-цитотоксических лимфоцитов было достоверно повышено в группах женщин РМЖ с и без гиперэкспрессией Her-2/neu по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ). Между исследуемыми группами женщин РМЖ выявлена достоверная разница в относительном содержании CD8+T-цитотоксических лимфоцитов. Причем, максимальное значение CD8+T-лимфоцитов было характерно для пациентов РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu. Так, относительные значения CD8+T-цитотоксических

лимфоцитов при РМЖ с и без гиперэкспрессией Her-2/neu были повышены по отношению к контролю в 1,8 и 1,5 раза соответственно. Исходя из вышеприведенного анализа видно, что ИРИ был подавлен в обеих группах женщин РМЖ, но наиболее глубокое снижение ИРИ наблюдается в группе РМЖ с гиперэкспрессией. Если соотношение ИРИ в контроле равно  $1,5 \pm 0,05$ , то у женщин РМЖ с и без гиперэкспрессией -  $1,01 \pm 0,06$  и  $0,67 \pm 0,07$  соответственно, т.е. подавлено в 2,24 и в 1,5 раза соответственно. Полученные данные представлены на рисунке.



Состояние иммунореактивности при РМЖ в зависимости от экспрессии Her-2/neu.

Изучение содержания В-лимфоцитов выявило повышение его в обеих группах пациенток с РМЖ. Если в группе контроля число В-лимфоцитов было равно  $19,6 \pm 0,59\%$ , то в группе РМЖ с гиперэкспрессией -  $26,2 \pm 1,50\%$  ( $p < 0,01$ ), тогда как в группе РМЖ без гиперэкспрессии Her-2/neu -  $22,40 \pm 1,32\%$ . Как видно, между обеими группами женщин РМЖ по содержанию В-лимфоцитов достоверных различий не выявлено. Функциональное состояние гуморального звена иммунитета характеризовалось достоверным повышением концентрации IgG в группе женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu по отношению к значению группы контроля и РМЖ без гиперэкспрессии Her-2/neu. Так, уровень IgG в группе лиц РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu составил  $1298,5 \pm 44,80$  мг%, тогда как его уровень в контрольной группе был равен  $1100 \pm 38,78$  мг% ( $p < 0,001$ ). Анализ сывороточного IgA и IgM не выявил достоверной разницы между исследуемыми группами женщин РМЖ. Хотя, была выявлена тенденция к повышению IgA в группе женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu.

Анализ уровней ЦИК позволил выявить их повышение в обеих группах женщин РМЖ. Показано, что достоверные различия выявлены по содержанию ЦИК 4% в группе женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu по отношению к группам контроля и группе РМЖ без гиперэкспрессией Her-2/neu. Так, его уровень составил  $43,70 \pm 3,02$  ед., тогда как в группе контроля и в группе РМЖ без гиперэкспрессии Her-2/neu

составило  $14,25 \pm 1,24$  ед. и  $26,40 \pm 2,82$  ед. соответственно ( $p < 0,05$ ). Изучение содержания CD16+EKK у женщин РМЖ без и с гиперэкспрессией Her-2/neu показало достоверное повышение по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ). Однако, достоверных различий между исследуемыми группами не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Анализ экспрессии маркера CD56+ на ЕКК выявил наличие достоверного отличия по отношению к контрольной группе и между обеими группами женщин РМЖ. Так, в группе РМЖ с и без гиперэкспрессии Her-2/neu CD56+EKK наблюдалось повышение данного показателя по отношению к контрольной группе в 1,24 и в 1,7 раза соответственно. Значения CD56+EKK между обеими группами различались в 1,4 раза. Изучение активационных маркеров лимфоцитов CD95+ и CD38+ при РМЖ в зависимости от экспрессии Her-2/neu позволило выявить достоверное повышение экспрессии CD38+ на лимфоцитах при РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu по отношению к данным контроля и значения группы РМЖ без гиперэкспрессии Her-2/neu ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, нами выявлены разнонаправленные изменения в состоянии клеточного и гуморального звеньев иммунной системы женщин РМЖ с и без гиперэкспрессии Her-2/neu. Для женщин РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu оказались характерными выраженное снижение общего числа лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, иммунорегуляторного индекса при повышении числа Т - цитотоксических



лимфоцитов, ЕКК, несущих маркер CD56+ и повышение концентрации IgG и ЦИК 4%.

Следовательно, результаты анализа позволили выявить клеточный иммунодефицит у всех женщин РМЖ, причем у женщин с гиперэкспрессией Her-2/neu наблюдался глубокий Т – клеточный иммунодефицит за счет выраженного дисбаланса основных иммунорегуляторных клеток CD4+ и CD8+. Так, исследуя гуморальные факторы иммунитета, нами выявлено повышение IgG в сыворотке периферической крови пациентов РМЖ с гиперэкспрессией. CD56+ маркеры на ЕКК были повышены у 93,3%, что свидетельствовало об активном участии ЕКК в противоопухолевом иммунном ответе. Анализ активационных маркеров выявил повышение экспрессии CD38+ на активированных лимфоцитах в группе женщин РМЖ с гиперэкспрессией, что свидетельствует об активации лимфоцитов в ответ на выраженную антигенную стимуляцию, которая наиболее характерна при гиперэкспрессии Her-2/neu. Неблагоприятной формой РМЖ считается HER2-положительный рак молочной железы.

Таким образом, выявленные нами иммунологические сдвиги показали наличие глубоких иммунологических изменений, с учетом которых необходимо проведение адекватной интерпретации и коррекции иммунологических показателей. Оценка иммунологических показателей женщин РМЖ в зависимости от гиперэкспрессии Her-2/neu может быть использована в качестве прогностического критерия течения заболевания, т.к. полученные нами результаты также свидетельствуют о том, что гиперэкспрессия Her-2/neu коррелирует с прогностически неблагоприятными признаками клинического течения РМЖ. Так, иммуносупрессивное свойство антигена злокачественной опухоли выражается не только в количественном изменении соотношения иммунокомпетентных клеток, но и в изменении их функциональной активности. Очевидно, для оценки состояния иммунной системы необходимо знание степени нарушений иммунитета, при этом количественная оценка общего пула Т- лимфоцитов не дает полного представления о состоянии клеточного иммунитета. В данном случае оценкой функционального состояния лимфоцитов является изучение спонтанной продукции основных иммунорегуляторных цитокинов клетками иммунной системы.

#### ВЫВОДЫ

Состояние иммунной системы при РМЖ характеризовалось наличием дисбаланса основных субпопуляций (CD4+ и CD8+) и активацией гуморального звена иммунитета. Иммунная система при РМЖ с гиперэкспрессией Her-2/neu характеризуется глубоким Т-клеточным иммунодефицитом сопряженным с дисбалансом основных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов: дефицитом CD4+Т-хелперов и активацией CD8+Т-цитотоксических лимфоцитов, повышенной экспрессией CD38+, CD56+.

Гуморальное звено иммунитета характеризовалось повышением концентрации IgG и ЦИК мелких величин.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Garrone, O. Eribulin in advanced breast cancer: safety, efficacy and new perspectives / O. Garrone, E. Miraglio, A. M. Vandone, P. Vanella, D. Lingua, M. C. Merlano // *Future Oncol.* - 2017. - Dec. - Т. 13 - № 30. - С. 2759-2769.
2. Gatalica, Z. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type / Z. Gatalica, C. Snyder, T. Maney, A. Ghazalpour, D. A. Holterman, N. Xiao, P. Overberg, I. Rose,
3. C. D. Basu, S. Vranic, H. T. Lynch, D. D. Von Hoff, O. Hamid // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2014. - Dec. - Т. 23 - № 12. - С. 2965-70.
4. Geerdink, R. J. Neutrophils in respiratory syncytial virus infection: A target for asthma prevention / R. J. Geerdink, J. Pillay, L. Meyaard, L. Bont // *J Allergy Clin Immunol.* - 2015. - Oct. - Т. 136 - № 4. - С. 838-47.
5. Geiersbach, K. B. Microsatellite instability and colorectal cancer / K.B. Geiersbach, W. S. Samowitz // *Arch Pathol Lab Med.* - 2011. - Oct. - Т. 135 - № 10. - С. 1269-77.
6. Haile, S. T. Tumor cell programmed death ligand 1-mediated T cell suppression is overcome by coexpression of CD80 / S. T. Haile, J. J. Bosch, N. I. Agu, A. M. Zeender, P. Somasundaram, M. K. Srivastava, S. Britting, J. B. Wolf, B. R. Ksander, S. Ostrand-Rosenberg // *J Immunol.* - 2011. - Jun 15. - Т. 186 - № 12. - С. 6822-9.
7. Hamanishi, J. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer / J. Hamanishi, M. Mandai, M. Iwasaki, T. Okazaki, Y. Tanaka, K. Yamaguchi, T. Higuchi, H. Yagi, K. Takakura, N. Minato, T. Honjo, S. Fujii // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2007. - Feb 27. - Т. 104 - № 9. - С. 3360-5.
8. Hwang, H. W. A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients / H. W. Hwang, H. Jung, J. Hyeon, Y. H. Park, J. S. Ahn, Y. H. Im, S. J. Nam, S. W. Kim, J. E. Lee, J. H. Yu, S. K. Lee, M. Choi, S. Y. Cho, E. Y. Cho // *Breast Cancer Res Treat.* - 2019. - Jan. - Т. 173 - № 2. - С. 255-266.
9. Ishida, Y. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death / Y. Ishida, Y. Agata, K. Shibahara, T. Honjo // *Embo j.* - 1992. - Nov. - Т. 11 - № 11. - С. 3887-95.
10. Iwai, Y. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade / Y. Iwai, M. Ishida, Y. Tanaka, T. Okazaki, T. Honjo, N. Minato // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2002. - Sep 17. - Т. 99 - № 19. - С. 12293-7.



11. Kaplan, H. G. T1N0 triple negative breast cancer: risk of recurrence and adjuvant chemotherapy / H. G. Kaplan, J. A. Malmgren, M. Atwood // *Breast J.* -2009. - Sep-Oct. - T. 15 - № 5. - C. 454-60.
  12. Kaplan, H. G. Triple-negative breast cancer in the elderly: Prognosis and treatment / H. G. Kaplan, J. A. Malmgren, M. K. Atwood // *Breast J.* - 2017. -Nov. - T. 23 - № 6. - C. 630-637.
  13. Lee, V. Efficacy of PD-1 blockade in tumors with MMR deficiency / V. Lee, D. T. Le // *Immunotherapy.* - 2016. - T. 8 - № 1. - C. 1-3.
  14. Li, C. I. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma / C. I. Li, B. O. Anderson, J. R. Daling, R. E. Moe // *Jama.* - 2003. - Mar 19. - T. 289 - № 11. - C. 1421-4.
  15. Li, C. I. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer / C. I. Li, D. J. Uribe, J. R. Daling // *Br J Cancer.* - 2005. - Oct 31. - T. 93 -№ 9. - C. 1046-52.
  16. McLemore, L. E. An Immunoscore Using PD-L1, CD68, and Tumor-infiltrating Lymphocytes (TILs) to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Breast Cancer / L. E. McLemore, M. Janakiram, J. Albanese, N. Shapiro, Y. Lo, X. Zang, S. Fineberg // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* - 2018. - Oct. - T. 26 - № 9. - C. 611-619.
  17. Melendez, B. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue / B. Melendez, C. Van Campenhout, S. Rorive, M. Remmelink, I. Salmon, N. D'Haene // *Transl Lung Cancer Res.* - 2018. - Dec. - T. 7 - № 6. - C. 661667.
  18. Park, C. Prognostic values of negative estrogen or progesterone receptor expression in patients with luminal B HER2-negative breast cancer / C. Park, K. Park, J. Kim, Y. Sin, I. Park, H. Cho, K. Yang, B. N. Bae, K. W. Kim, S. Ahn, G. Gwak // *World J Surg Oncol.* - 2016. - Sep 13. - T. 14 - № 1. - C. 244.
  19. Peintinger, F. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy / F. Peintinger, B. Sinn, C. Hatzis, C. Albarracin, E. Downs-Kelly, J. Morkowski, R. Gould, W. F. Symmans // *Mod Pathol.* - 2015. - Jul. - T. 28 - № 7. - C. 913-20.
  20. Tanchot, C. Tumor-infiltrating regulatory T cells: phenotype, role, mechanism of expansion in situ and clinical significance / C. Tanchot, M. Terme, H. Pere, T. Tran, N. Benhamouda, M. Strioga, C. Banissi, L. Galluzzi, G. Kroemer, E. Tartour // *Cancer Microenviron.* - 2013. - Aug. - T. 6 - № 2. - C. 147-57.
  21. Taube, J. M. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape / J. M. Taube, R. A. Anders, G. D. Young, H. Xu, R. Sharma, T. L. McMiller, S. Chen, A. P. Klein, D. M. Pardoll, S. L. Topalian, L. Chen // *Sci Transl Med.* - 2012. - Mar 28. - T. 4 - № 127. - C. 127ra37.
  22. Watanabe, M. A. Regulatory T cells and breast cancer: implications for immunopathogenesis / M. A. Watanabe, J. M. Oda, M. K. Amarante, J. Cesar Voltarelli // *Cancer Metastasis Rev.* - 2010. - Dec. - T. 29 - № 4. - C. 569-79.
-