

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ С CDK4/6-ИНГИБИТОРАМИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ HR⁺/HER2⁻ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Султанбаев А.В.^{1, 2, 3}, Тузанкина И.А.^{4, 5}, Колядина И.В.^{6, 7},
Насретдинов А.Ф.¹, Мусин Ш.И.¹, Султанбаева Н.И.¹,
Меньшиков К.В.^{1, 2, 3}, Измайлов А.А.¹, Султанбаев М.В.², Кудлай Д.А.^{8, 9, 10}

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

³ ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

⁴ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», г. Екатеринбург, Россия

⁵ ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

⁶ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

⁷ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

⁸ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁹ ФГБУ «Государственный научный центр “Институт иммунологии” Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

¹⁰ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме. Люминальные (HR⁺) HER2⁻ подтипы рака молочной железы (РМЖ) всегда привлекали онкологов эффективностью применения малотоксичной гормонотерапии. Появление ингибиторов циклин-зависимых киназ в арсенале противоопухолевой лекарственной терапии позволило полу-

Адрес для переписки:

Султанбаев Александр Валерьевич
ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан
450054, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, пр. Октября, 73/1.
Тел.: 8 (965) 949-21-97.
E-mail: rkodrb@yandex.ru

Address for correspondence:

Aleksandr V. Sultanbaev
Republican Clinical Oncology Dispensary
73/1 Oktyabrya Ave
Ufa, Republic of Bashkortostan
450054 Russian Federation
Phone: +7 (965) 949-21-97.
E-mail: rkodrb@yandex.ru

Образец цитирования:

А.В. Султанбаев, И.А. Тузанкина, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, А.А. Измайлов, М.В. Султанбаев, Д.А. Кудлай «Иммунологические аспекты эффективности комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами при распространенном HR⁺/HER2⁻ раке молочной железы» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 4. С. 749-760.
doi: 10.15789/1563-0625-EOC-3199

© Султанбаев А.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.V. Sultanbaev, I.A. Tuzankina, I.V. Kolyadina, A.F. Nasretdinov, Sh.I. Musin, N.I. Sultanbaeva, K.V. Menshikov, A.A. Izmailov, M.V. Sultanbaev, D.A. Kudlay “Efficiency of combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors in metastatic HR⁺/HER2⁻ breast cancer: Immunological aspects”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 4, pp. 749-760.
doi: 10.15789/1563-0625-EOC-3199

© Sultanbaev A.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOC-3199

читать оптимальный контроль над опухолевой прогрессией, даже в случае висцерального поражения. Успехи в данной области сделали новую комбинированную эндокринотерапию (ЭТ) с CDK4/6-ингибиторами стандартом первой линии лечения распространенного HR⁺/HER2⁻ РМЖ. Оценка взаимосвязи опухолевой прогрессии и иммунного надзора чаще ассоциировались с тройным негативным подтипом, при котором отмечаются сравнительно большие уровни мутационной нагрузки и, как следствие, появление опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Однако данные некоторых исследований указывают на возможное влияние иммунных факторов на течение люминальных подтипов РМЖ. Основываясь на этих выводах, целью нашей работы стала оценка влияния различных иммунологических и клинических факторов на эффективность комбинированной ЭТ с CDK4/6-ингибиторами при метастатическом HR⁺/HER2⁻ РМЖ, в первую очередь в контексте оценки состояний дефицита иммунной системы по уровням эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента В-клеток (KREC). В исследование была включена 51 пациентка с люминальным HER2-негативным РМЖ, получившая комбинированную ЭТ с CDK4/6-ингибиторами в сочетании с эндокринным агентом. Результаты исследования указали на снижение уровней TREC с увеличением возраста пациенток. Был отмечен более низкий уровень TREC в периферической крови пациенток, которые имели худшие исходы лечения: низкий уровень ответа на терапию, быстрое прогрессирование или смертельный исход, а также отмечена значимая взаимосвязь летального исхода и низких уровней κ-делеционного элемента В-клеток (KREC), что говорит о важной роли данных иммунных факторов в прогнозе заболевания.

Ключевые слова: HR⁺/HER2⁻ рак молочной железы, CDK4/6-ингибиторы, эндокринотерапия мРМЖ, противоопухолевый иммунитет, TREC, KREC

EFFICIENCY OF COMBINED ENDOCRINE THERAPY WITH CDK4/6 INHIBITORS IN METASTATIC HR⁺/HER2⁻ BREAST CANCER: IMMUNOLOGICAL ASPECTS

Sultanbaev A.V.^{a, b, c}, Tuzankina I.A.^{d, e}, Kolyadina I.V.^{f, g},
Nasretdinov A.F.^a, Musin Sh.I.^a, Sultanbaeva N.I.^a, Menshikov K.V.^{a, b, c},
Izmailov A.A.^a, Sultanbaev M.V.^b, Kudlay D.A.^{h, i, j}

^a Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

^b Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

^c Republican Medical Genetic Center of Republic of Bashkortostan, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

^d Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

^e Sverdlovsk Region Regional Pediatric Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

^f Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

^g V. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

^h I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ⁱ State Research Center "Institute of Immunology" of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

^j Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Luminal HER2-negative subtypes of breast cancer have always attracted oncologists due to their sensitivity to low-toxicity hormone therapy. The emergence of new inhibitors of cyclin-dependent kinases has allowed hormone therapy to achieve optimal control of tumor growth, being prescribed even for visceral lesions. Recent advances in this area have provided novel mode of hormonal therapy as the first-line standard for extended HR⁺/HER2⁻ breast cancer. Evaluation of the relationship between tumor progression and immune surveillance was more often associated with the triple-negative subtype characterized by relatively high levels of mutational load and tumor-infiltrating lymphocytes. However, data from some studies suggest a possible

relationship between immunity and luminal types of breast cancer. On the basis of these conclusions, the aim of our work was to evaluate different immunological and clinical factors in view of effectiveness of combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors in metastatic luminal HR⁺/HER2⁻ breast cancer, primarily in the context of assessing immune deficiency conditions by the levels of T-cell receptor excision circles (TREC) and κ-deletion element of B cells (KREC). The study included 51 patients with luminal HER2-negative breast cancer who received combined endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors. The results of the study indicated a decrease in TREC levels with increasing patients' age. A decrease in the absolute number of TREC was noted in peripheral blood of patients with worse treatment outcomes, i.e., insufficient response to therapy, rapid progression or death, along with significant intercorrelation between lethal outcomes and low levels of B cell κ-deletion element (KREC) thus suggesting an important role of these immune factors in clinical prognosis. Hence, we consider prognostic significance of T cell receptor excision rings in the patients' peripheral blood. This factor may affect treatment outcomes and survival rates.

Keywords: HR⁺/HER2⁻ breast cancer, CDK4/6 inhibitors, endocrinotherapy, antitumor immunity, TREC, KREC

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – сложное гетерогенное заболевание, определяемое активацией различных сигнальных путей в опухоли и наличием (или отсутствием) экспрессии соответствующих рецепторов в опухолевых клетках [7]. У больных с РМЖ в зависимости от индекса пролиферации, уровня экспрессии HER2 и гормональных рецепторов выделяют 5 суррогатных биологических подтипов заболевания, при этом в 65-70% случаев встречается люминальный (HR⁺) HER2⁻ РМЖ [4, 6, 17]. В настоящее время применение комбинации гормонотерапии с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6-го типа в лечении распространенного люминального HER2⁻ РМЖ предпочтительной иницирующей стратегией лечения [7, 8].

Роль иммунной системы в реализации противоопухолевого ответа при РМЖ известна уже много лет [10, 24]. Для люминального рака характерна невысокая иммуногенность, что обусловлено низким количеством инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) [11, 13]. Тем не менее исследования ряда авторов демонстрируют, что люминальный В-подтип РМЖ, в отличие от люминального А-подтипа, характеризуется более высоким уровнем мутационной нагрузки (ТМВ), уровнем TILs и наличием лигандов к рецептору программируемой клеточной смерти (PD-L1) [13, 15, 21, 23], что позволяет предположить влияние иммунных факторов на течение заболевания и прогноз.

В настоящее время активно изучается потенциал противоопухолевой активности коллаборации эндокринотерапии с иммунотерапией при HR⁺/HER2⁻ РМЖ; так, в исследовании II фазы I-SPY2 пациентам назначалась комбинация CDK4/6-ингибиторов и пембролизумаба с целью увеличения уровня объективного ответа [19]. Было продемонстрировано взаимное синергич-

ное усиление ответа как на CDK4/6-ингибиторы, так и на пембролизумаб; однако такая терапия приводила к развитию серьезных нежелательных явлений [12, 18, 20, 22].

Необходимо отметить, что кроме ТМВ и антигенной нагрузки в формировании специфического противоопухолевого иммунитета ключевая роль отводится Т-клеточным рецепторам. Маркером разнообразия репертуара рецепторов иммунокомпетентных клеток к различным антигенам являются эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента В-клеток (KREC), которые представляют собой внехромосомные структуры ДНК [14].

Целью данной работы явилась оценка влияния различных иммунологических и клинических факторов на эффективность комбинированной эндокринотерапии у больных с метастатическим люминальным HER2-негативным РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включена 51 пациентка с HR⁺/HER2⁻ мРМЖ в возрасте от 34 до 79 лет (медиана – 61 год). Распределение пациентов по характеру сайта метастазирования и биологическому подтипу РМЖ представлены в таблице 1.

Всем пациентам перед началом терапии CDK4/6-ингибитором (палбоциклибом) выполнялся забор венозной крови в вакуумную пробирку с калиевыми солями ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты). Для выделения РНК/ДНК из клинического материала использовался комплект реагентов «РИБО-преп», который предназначен для выделения тотальной РНК/ДНК из клинического материала для последующего анализа методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции. Количественный анализ TREC и KREC проводили с использованием набора реагентов «ИММУНО-БИТ» (ООО «АБВ-тест», Россия) методом поли-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПО ХАРАКТЕРУ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ И СУРРОГАТНЫМ ПОДТИПАМ РМЖ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS BY THE NATURE OF METASTASIS AND SURROGATE SUBTYPES OF BREAST CANCER

Показатели Indicators	Категории Categories	Абсолютное количество пациентов (n) Absolute number of patients (n)	Доля пациентов от группы (%) Percentage of patients from the group (%)
Суррогатные подтипы РМЖ Surrogate subtypes of breast cancer	Люминальный А Luminal A	31	60,8
	Люминальный В Luminal B	20	39,2
Висцеральные метастазы Visceral metastases	Имеются Present	25	49,0
	Отсутствуют Absent	26	51,0
Невисцеральные метастазы Non-visceral metastases	Имеются Present	40	78,4
	Отсутствуют Absent	11	21,6
Метастазы в печень Liver metastases	Имеются Present	9	17,6
	Отсутствуют Absent	42	82,4
Метастазы в легкие Lung metastases	Имеются Present	18	35,3
	Отсутствуют Absent	33	64,7
Метастазы в головной мозг Brain metastases	Имеются Present	1	2,0
	Отсутствуют Absent	50	98,0
Костные метастазы Bone metastases	Имеются Present	27	52,9
	Отсутствуют Absent	24	47,1

меразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Использовался анализатор: амплификатор Real-time CFX96, Bio-Rad Laboratories, США. Детектирующий амплификатор ДТ-96, ООО «НПФ ДНК-Технология», Россия. Аналитическая чувствительность тест-системы: 1×10^3 копий/мл. Аналитическая специфичность тест-системы: 100%.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием программы StatTech v. 4.6.1 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного призна-

ка в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии комбинированной ЭТ с палбоциклибом прогрессирование заболевания зарегистрировано у 20 пациентов, медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 месяцев; медиана ОВ – 24 месяца, умерло 11 из 51 пациентки. Показатели выживаемости и уровня эксцизионных колец рекомбинации участков ДНК представлены в таблице 2.

Максимальным ответом на фоне проводимой терапии был частичный и полный ответы (52,9 и

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ЭКСЦИЗИОННЫХ КОЛЕЦ И ВЫЖИВАЕМОСТИ

TABLE 2. RESULTS OF DETERMINING THE LEVEL OF EXCISION RINGS AND SURVIVAL

Показатели Indicators	Медиана, Ме Median, Me	$Q_{0,25}-Q_{0,75}$ $Q_{0,25}-Q_{0,75}$	Абсолютное количество пациентов (n) Absolute number of patients (n)	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value
ВБП (месяц) PFS (month)	18,00	9,00-30,50	51	3,00	96,00
ОВ (месяц) OS (month)	24,00	13,00-33,50	51	7,00	96,00
TREC, копий/10⁵ клеток TREC, copies/10 ⁵ cells	17,83	4,12-52,19	51	0,00	197,33
KREC, копий/10⁵ клеток KREC, copies/10 ⁵ cells	337,00	115,81-855,20	51	0,26	4751,55

Примечание. $Q_{0,25}-Q_{0,75}$ – межквартильный интервал. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$). ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования.

Note. $Q_{0,25}-Q_{0,75}$, interquartile range. *, differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$). OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

9,8% соответственно), стабилизацию опухолевого процесса имели 29,4% больных, прогрессирование имели 7,8% больных (табл. 3).

При оценке связи TREC и возраста была установлена обратная корреляционная связь ($\rho = -0,524$; $p < 0,001$) (рис. 1). Наблюдаемая зависимость TREC от возраста описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{TREC} = -2,004 \times X_{\text{возраст}} + 156\,029$. Из полученных результатов следует, что при увеличении возраста пациентки на 1 год следует ожидать уменьшение TREC на 2004 копий/10⁵ клеток. Полученная модель объясняет 20,2% наблюдаемой дисперсии TREC. Полученные нами результаты подтверждают

уменьшение медианы уровня TREC с увеличением возраста пациентов, что отмечено другими авторами [1, 16].

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи возраста и KREC. При оценке связи KREC и возраста в рассматриваемой группе пациенток связь отсутствовала.

При анализе зависимости уровня TREC и прогрессирования опухолевого процесса статистически значимой зависимости не выявлено ($p = 0,370$) (табл. 4). При этом показатели более низкого уровня TREC у пациентов с прогрессированием опухолевого процесса (7,38 vs

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ОТВЕТА НА КОМБИНИРОВАННУЮ ЭТ У ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ

TABLE 3. RESPONSE RATES TO COMBINATION ET IN PATIENTS IN THE STUDY

Ответ на терапию Response to therapy	Абсолютное количество пациентов (n) Absolute number of patients (n)	Доля пациентов от группы (%) Proportion of patients from the group (%)	$M \pm m$, 95% доверительный интервал $M \pm m$, 95% confidence interval
Полный ответ Complete response	5	9,8	3,3-21,4
Частичный ответ Partial response	27	52,9	38,5-67,1
Стабилизация Stabilization	15	29,4	17,5-43,8
Прогрессия Progression	4	7,8	2,2-18,9

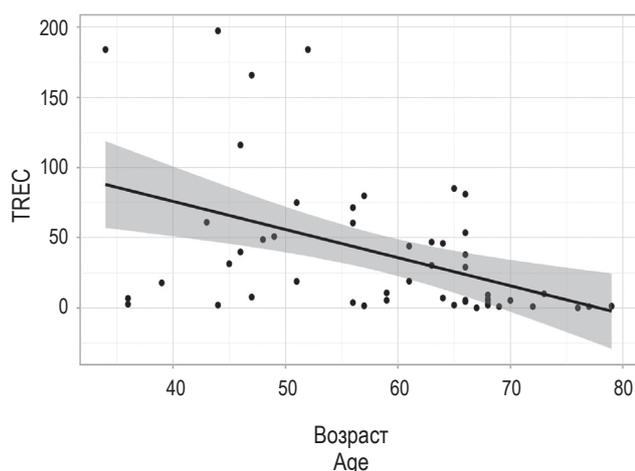


Рисунок 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость TREC (копий/10⁵ клеток – ось ординат) от возраста (лет – ось абсцисс)

Figure 1. Graph of the regression function characterizing the dependence of TREC (copies/10⁵ cells, ordinate axis) on age (years, abscissa axis)

30,27) могут свидетельствовать о наличии у них Т-клеточного иммунодефицита.

Выполнена оценка зависимости вероятности прогрессии от уровня TREC с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила $0,575 \pm 0,082$ с 95% ДИ: 0,415-0,735. Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,370$). Пороговое значение TREC в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 19000 копий/10⁵ клеток, а прогрессию заболевания следует прогнозировать при значении TREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 70,0 и 58,1% соответственно.

При оценке зависимости уровня TREC и летальности больных была отмечена тенденция более низких показателей медианы TREC у умерших пациентов по сравнению с живыми (5,35 vs 24, $p = 0,067$) (табл. 5). Полученные результаты демонстрируют, что в группе умерших пациенток чаще наблюдалась иммуносупрессия, которая значительно ограничивает вероятность форми-

ТАБЛИЦА 4. АНАЛИЗ TREC В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ

TABLE 4. TREC ANALYSIS DEPENDING ON THE FACT OF DISEASE PROGRESSION

Показатель Indicator	Категории Categories	TREC, копий/10 ⁵ клеток TREC, copies/10 ⁵ cells			p
		Медиана, Me Median, Me	Q _{0,25} -Q _{0,75} Q _{0,25} -Q _{0,75}	Абсолютное количество пациентов (n) Absolute number of patients (n)	
Прогрессирование опухолевого процесса Tumor progression	Отсутствует No	30,27	4,88-60,73	31	0,370
	Есть yes	7,38	3,49-40,61	20	

Примечание. Q_{0,25}-Q_{0,75} – межквартильный интервал.

Note. Q_{0,25}-Q_{0,75}, interquartile range.

ТАБЛИЦА 5. АНАЛИЗ TREC И ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 5. TREC ANALYSIS AND PATIENT MORTALITY

Категории Categories	TREC, копий/10 ⁵ клеток TREC, copies/10 ⁵ cells			p
	Медиана, Me Median, Me	Q _{0,25} -Q _{0,75} Q _{0,25} -Q _{0,75}	Абсолютное количество пациентов (n) Absolute number of patients (n)	
Жив Alive	24,00	5,38-60,61	40	0,067
Умер Dead	5,35	1,35-22,48	11	

Примечание. Q_{0,25}-Q_{0,75} – межквартильный интервал.

Note. Q_{0,25}-Q_{0,75}, interquartile range.

рования специфического противоопухолевого иммунитета.

Нами также выполнена оценка зависимости риска смерти от уровня TREC с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила $0,682 \pm 0,084$ с 95% ДИ: 0,516-0,847. Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,067$). Пороговое значение TREC в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 7,710 копий/ 10^5 клеток. Смерть пациенток следует прогнозировать при значении уровня TREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 72,7 и 67,5% соответственно.

При оценке уровня TREC в зависимости от ответа на терапию не удалось выявить статисти-

чески значимых различий ($p = 0,488$). При этом необходимо отметить, что чем выше медиана уровня TREC, тем лучше объективный ответ на проводимую терапию, что может указывать на важную роль иммунной системы в формировании объективного ответа при распространенном РМЖ. Максимальный уровень медианы TREC (45,95) имели пять больных с полным ответом на комбинированную ЭТ, а минимальный (9,19) – 4 пациента с прогрессированием опухолевого процесса (табл. 6).

При сопоставлении уровня KREC в зависимости от ответа на терапию не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,304$). При этом максимально высокий показатель медианы KREC (458,11) имели пациенты без прогрессирования, в то время как у больных с прогрессирова-

ТАБЛИЦА 6. АНАЛИЗ TREC В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

TABLE 6. TREC ANALYSIS DEPENDING ON THE RESPONSE TO THERAPY

Ответ на терапию Response to therapy	TREC, копий/ 10^5 клеток TREC, copies/ 10^5 cells			p
	Медиана, Me Median, Me	$Q_{0,25}-Q_{0,75}$ $Q_{0,25}-Q_{0,75}$	Абсолютное количество пациентов (n) Absolute number of patients (n)	
Полный ответ Complete response	45,97	30,27-81,00	5	0,488
Частичный ответ Partial response	17,83	4,56-51,09	27	
Стабилизация Stabilization	9,24	1,74-62,92	15	
Прогрессирование Progression	9,19	6,09-12,71	4	

Примечание. ПО – полный ответ; $Q_{0,25}-Q_{0,75}$ – межквартильный интервал.

Note. CR, complete response; $Q_{0,25}-Q_{0,75}$, interquartile range.

ТАБЛИЦА 7. АНАЛИЗ KREC В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

TABLE 7. KREC ANALYSIS DEPENDING ON TUMOR PROGRESSION

Показатель Indicator	KREC, копий/ 10^5 клеток KREC, copies/ 10^5 cells			p
	Медиана, Me Median, Me	$Q_{0,25}-Q_{0,75}$ $Q_{0,25}-Q_{0,75}$	Абсолютное количество пациентов (n) Absolute number of patients (n)	
Нет прогрессии No progression	458,11	206,19-1033,01	31	0,014*
Прогрессия Progression	158,87	74,29-332,57	20	

Примечание. $Q_{0,25}-Q_{0,75}$ – межквартильный интервал. *, различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. $Q_{0,25}-Q_{0,75}$, interquartile range. *, differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

ТАБЛИЦА 8. АНАЛИЗ KREC В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 8. KREC ANALYSIS ACCORDING TO PATIENT DEATH

Показатель Indicator	KREC, копий/10 ⁵ клеток KREC, copies/10 ⁵ cells			p
	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75} Q _{0,25} -Q _{0,75}	n	
Жив Alive	379,16	132,65-954,74	40	0,216
Умер Died	178,88	98,91-435,08	11	

нием уровень KREC был в 3 раза ниже (158,87), различия высоко значимы, $p = 0,014$ (табл. 7).

Выполнена оценка зависимости вероятности прогрессии от KREC с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила $0,705 \pm 0,073$ с 95% ДИ: 0,563-0,847. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,014$). Пороговое значение KREC в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 201670 копий/10⁵ клеток. Прогрессию следует прогнозировать при значении KREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 70,0 и 77,4% соответственно. Полученные данные демонстрируют выраженную иммуносупрессию у больных с прогрессией заболевания, что обусловлено в том числе и негативным воздействием опухолевой ткани на специфический гуморальный иммунитет.

При анализе KREC и летальности пациентов удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,216$) (табл. 8).

Выполнена оценка зависимости смерти от уровня KREC с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила $0,623 \pm 0,091$ с 95% ДИ: 0,444-0,801. Полученная модель не была статистически значимой ($p = 0,216$). Пороговое значение KREC в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 185,250. Смерть прогнозировалась при значении KREC ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 72,7% и 70,0% соответственно.

Обсуждение

Комбинированная ЭТ с CDK4/6-ингибиторами является приоритетной иницирующей линией лечения больных с распространенным HR⁺/HER2⁻ РМЖ. При этом развитие эндокринорезистентности на фоне такой терапии представляет собой нетривиальную задачу для выбора дальнейшей лечебной стратегии [7, 9, 17]. Исследование роли различных иммунных маркеров,

таких как TREC и KREC, в предсказании ответа на лечение и оценку прогноза заболевания представляет значительный клинический интерес.

Люминальный HER2-негативный РМЖ традиционно считался злокачественной опухолью с низкой иммуногенностью. Однако исследования последних лет подвергли данный постулат сомнению, а поиск новых иммунных предикторов развития ответа является актуальным и своевременным [2, 3, 5].

Результаты нашего исследования показали важные связи между уровнями эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и к-делеционного элемента В-клеток (KREC) с клиническими исходами, что говорит о негативной роли клеточного и гуморального иммунодефицита в прогнозе заболевания у больных с распространенным HR⁺/HER2⁻ РМЖ. Установление пороговых значений TREC, ниже которых значительно возрастает риск прогрессирования и смерти, может стать основой для выбора персонализированного подхода к терапии. Использование маркеров, таких как TREC и KREC, в качестве прогностических индикаторов представляет собой многообещающий подход, который может помочь в селекции пациентов для более агрессивного или альтернативного лечения.

Из полученных нами результатов следует, что у больных РМЖ на фоне комбинированной ЭТ с CDK4/6-ингибиторами снижение количества TREC в крови может свидетельствовать о наличии иммунодефицита. Представленные данные указывают на возможность использования метода определения уровня TREC для прогнозирования риска прогрессии и смерти. На фоне терапии палбоциклибом распространенного HR⁺/HER2⁻ РМЖ отмечается численное снижение медианы концентрации эксцизионных колец Т-клеточного рецептора при прогрессировании опухолевого процесса, что указывает на Т-клеточный иммунодефицит. Кроме того, отмечена значимая взаимосвязь летального исхода и низких уровней к-делеционного элемента

В-клеток (KREC), что говорит о важной роли гуморального иммунитета в прогнозе заболевания.

Современные подходы лечения РМЖ требуют более глубокого понимания иммунологических взаимоотношений между опухолью и организмом в целом. Данное исследование приближает понимание происходящих иммунологических изменений у пациентов при назначении различных схем противоопухолевой лекарственной терапии и патогенетическое обоснование их использования для активации противоопухолевого иммунитета.

Заключение

В данной работе впервые представлены результаты исследования уровня TREC у больных с метастатическим РМЖ, определена прогностическая значимость уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора и κ-делеционного элемента В-клеток (KREC). Дальнейшее развитие иммуноонкологии позволит учитывать изменения показателей TREC и KREC в динамике и использовать прогностическое значение этих изменений на результаты лечения и показатели выживаемости.

Список литературы / References

1. Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В., Кудлай Д.А., Корсунский И.А. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых // *Врач*, 2021. Т. 32, № 6. С. 21-28. [Davydova N.V., Prodeus A.P., Obratsov I.V., Kudlay D., Korsunsky I.A. Reference values for TREC and KREC concentrations in adults. *Vrach = The Doctor*, 2021, Vol. 32, no. 6, pp. 21-28. (In Russ.)]
2. Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику // *Современная онкология*, 2023. Т. 25, № 1. С. 46-54. [Kolyadina I.V. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 46-54. (In Russ.)]
3. Колядина И.В. По следам SABCS 2022: TOP-16 исследований по раннему раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику // *Современная онкология*, 2023. Т. 25, № 1. С. 35-45. [Kolyadina I.V. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 16 early breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*, 2023, Vol. 25, no. 1, pp. 35-45. (In Russ.)]
4. Колядина И.В. Эскалация адъювантной эндокринотерапии раннего гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы: кому, когда и зачем? // *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2024. Т. 20, № 1. С. 89-103. [Kolyadina I.V. Escalation of adjuvant endocrine therapy for early hormone-dependent HER2-negative breast cancer: to whom, when and why? *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System*, 2024, Vol. 20, no. 1, pp. 89-103. (In Russ.)]
5. Морозов Д.А., Колядина И.В., Поддубная И.В., Чумаков П.М., Ганьшина И.П., Хохлова С.В., Кометова В.В., Родионов В.В. Взаимосвязь TILs в биопсийном материале и класса остаточной опухолевой нагрузки RCB после неoadъювантной химиотерапии у больных с агрессивными подтипами рака молочной железы II–III стадии. // *Вопросы онкологии*, 2022. Т. 68, № S3. С. 370-371. [Morozov D.A., Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Chumakov P.M., Ganshina I.P., Khokhlova S.V., Kometova V.V., Rodionov V.V. Relationship between TILs in biopsy material and the class of residual tumor load rcb after neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive subtypes of stage II–III breast cancer. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology*, 2022, Vol. 68, no. S3, pp. 370-371. (In Russ.)]
6. Новикова Е.А., Крохалев В.Я., Костромина О.В., Демидов С.М., Сазонов С.В. Возрастные особенности распределения частоты встречаемости люминального А молекулярно-биологического подтипа рака молочной железы // *Вестник уральской медицинской академической науки*, 2021. Т. 18, №1. С. 35-42. [Novikova E.A., Krokholev V.Y., Kostromina O.V., Demidov S.M., Sazonov S.V. Age-Related Features of the Distribution of the Frequency of Occurrence of Luminal A Molecular-Biological Subtype of Breast Cancer. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*, 2021, Vol. 18, no. 1, pp. 35-42. (In Russ.)]
7. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Артамонова Е.В., Артемьева А.С., Багрова С.Г., Болотина Л.В., Бит-Сава Е.М., Божок А.А., Владимиров Л.Ю., Горбунова В.А., Геокчан-Кждрян А.К., Деньгина Н.В., Жукова Л.Г., Закиряходжаев А.Д., Имянитов Е.Н., Колядина И.В., Королева И.А., Кудайбергенова А.Г., Манихас А.Г., Новиков С.Н., Орлова Р.В., Палтуев Р.М., Петровский А.В., Пароконная А.А., Портной С.М., Раскин Г.А., Родионов В.В., Савелов Н.А., Семиглазов В.В., Стенина М.Б., Смагулова К.К., Строяковский Д.Л., Топузов Э.Э., Трофимова О.П., Фролова М.А., Ходорович О.С., Шатова Ю.С. I Санкт-Петербургский международный консенсус по диагностике и лечению рака молочной железы «Белые ночи 2024» // *Вопросы онкологии*, 2024. Т. 70. № 6. С. 1175-1188. [Semiglazov V.F.,

Krivorotko P.V., Semiglazova T.Y., Artamonova E.V., Artemyeva A.S., Bagrova S.G., Bolotina L.V., Bit-Sava E.M., Bozhok A.A., Vladimirova L.Yu., Gorbunova V.A., Geokchyan-Kzhdryan A.K., Dengina N.V., Zhukova L.G., Zakiryakhodzhaev A.D., Imyanitov E.N., Kolyadina I.V., Koroleva I.A., Kudaibergenova A.G., Manikhas A.G., Novikov S.N., Orlova R.V., Paltuev R.M., Petrovsky A.V., Parokonnaya A.A., Portnoy S.M., Raskin G.A., Rodionov V.V., Savelov N.A., Semiglazov V.V., Stenina M.B., Smagulova K.K., Stroyakovskiy D.L., Topuzov E.E., Trofimova O.P., Frolova M.A., Khodorovich O.S., Shatova Yu.S. I St. Petersburg International Consensus on the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer “White Nights 2024”. *Voprosy onkologii = Issues of Oncology*, Vol. 70, no. 6, pp. 1175-1188. (In Russ.)]

8. Султанбаев А.В., Колядина И.В., Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Аскарров В.Е., Мусин Ш.И., Ахматгареева К.Т., Султанбаева Н.И., Забелин В.М., Аюпов Р.Т., Измайлов А.А. Палбоциклиб в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного исследования // Медицинский совет, 2024. Т. 18, № 21. С. 42-50. [Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Nasretdinov A.F., Menshikov K.V., Askarov V.E., Musin S.I., Akhmetgareeva K.T., Sultanbaeva N.I., Zabelin V.M., Ayupov R.T., Izmailov A.A. Palbociclib in real clinical practice: Results of a single-center observational study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2024, Vol. 18, no. 21, pp. 42-50. (In Russ.)]

9. Султанбаев А.В., Колядина И.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Рахимов Р.Р., Липатов Д.О., Меньшикова И.А., Измайлов А.А., Липатова Е.Е. Эффективность и безопасность алпелисиба у больных с HR+ HER2-негативным метастатическим раком молочной железы в реальной клинической практике: результаты одноцентрового ретроспективного исследования // Современная онкология, 2024. Т. 26, № 1. С. 65-72. [Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Rakhimov R.R., Lipatov D.O., Menshikova I.A., Izmailov A.A., Lipatova E.E. Efficacy and safety of alpelisib in patients with HR+ HER2-negative metastatic breast cancer in real clinical practice: Results of a single-center observational retrospective study. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*, 2024, Vol. 26, no. 1, pp. 65-72. (In Russ.)]

10. Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Мусин Ш.И., Колядина И.В., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Гилязова И.Р., Кудлай Д. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2024. Т. 13, № 6. С. 70-77. [Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Musin Sh.I., Kolyadina I.V., Menshikov K.V., Sultanbaev M.V., Gilyazova I.R., Kudlay D.A. Specific antitumour immunity and mechanisms of tumour escape from immunological surveillance. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology*, 2024, Vol. 13, no. 6, pp. 70-77. (In Russ.)]

11. Cha S.M., Park J.W., Lee Y.J., Lee H.J., Lee H., Lee I.W., Gong G., Park S.H., Lee H J., Jeong, B.K. SPP1+ macrophages in HR+ breast cancer are associated with tumor-infiltrating lymphocytes. *NPJ Breast Cancer*, 2024, Vol. 10, no. 1, 83. doi: 10.1038/s41523-024-00695-7.

12. Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C., BrinJones H., Sceneay J., Li B.B., Khan N., Ubellacker J.M., Xie S., Metzger-Filho O., Hoog J., Ellis M.J., Ma C.X., Ramm S., Krop I.E., Winer E.P., Roberts T.M., Kim H.J., McAllister S.S., Zhao J.J. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature*, 2017, Vol. 548, no. 7668, pp. 471-475.

13. Goldberg J., Pastorello R.G., Vallius T., Davis J., Cui Y.X., Agudo J., Waks A.G., Keenan T., McAllister S.S., Tolane S.M., Mittendorf E.A., Guerriero J.L. The Immunology of Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 674192. doi: 10.3389/fimmu.2021.674192.

14. Hoolehan W., Harris J.C., Byrum J.N., Simpson D.A., Rodgers K.K. An updated definition of V(D)J recombination signal sequences revealed by high-throughput recombination assays. *Nucleic Acids Res.*, 2022, Vol. 50, no. 20, pp. 11696-11711.

15. Hrubesz G., Leigh J., Ng T.L. Understanding the relationship between breast cancer, immune checkpoint inhibitors, and gut microbiota: a narrative review. *Transl. Breast Cancer Res.*, 2024, Vol. 5, 31. doi: 10.21037/tbcr-24-14.

16. Kwok J.S.Y., Cheung S.K.F., Ho J.C.Y., Tang I.W.H., Chu P.W.K., Leung E.Y.S., Lee P.P.W., Cheuk D.K.L., Lee V., Ip P., Lau Y.L. Establishing Simultaneous T Cell Receptor Excision Circles (TREC) and K-Deleting Recombination Excision Circles (KREC) Quantification Assays and Laboratory Reference Intervals in Healthy Individuals of Different Age Groups in Hong Kong. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1411. doi: 10.3389/fimmu.2020.01411.

17. Loibl S., Poortmans P., Morrow M., Denkert C., Curigliano G. Breast cancer. *Lancet*, 2021, Vol. 397, no. 10286, pp. 1750-1769.

18. Masuda J., Sakai H., Tsurutani J., Tanabe Y., Masuda N., Iwasa T., Takahashi M., Futamura M., Matsumoto K., Aogi K., Iwata H., Hosonaga M., Mukohara T., Yoshimura K., Imamura C.K., Miura S., Yamochi T., Kawabata H., Yasojima H., Tomioka N., Takano T. Efficacy, safety, and biomarker analysis of nivolumab in combination with abemaciclib plus endocrine therapy in patients with HR-positive HER2-negative metastatic breast cancer: a phase II study (WJOG11418B NEWFLAME trial). *J. Immunother. Cancer*, 2023, Vol. 11, no. 9, e007126. doi: 10.1136/jitc-2023-007126.

19. Nanda R., Liu M.C., Yau C., Asare S., Hylton N., Van't Veer L., Perlmutter J., Wallace A.M., Chien A.J., Forero-Torres A., Ellis E., Han H., Clark A.S., Albain K.S., Boughey J.C., Elias A.D., Berry D.A., Yee D., DeMichele A.,

Esserman L. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. *J. Clin. Oncol.*, 2017, Vol. 35, no. 15 Suppl., 506. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.506.

20. Rugo H.S., Kabos P., Beck J.T., Jerusalem G., Wildiers H., Sevillano E., Paz-Ares L., Chisamore M.J., Chapman S.C., Hossain A.M., Chen Y., Tolane S.M. Abemaciclib in combination with pembrolizumab for HR+, HER2- metastatic breast cancer: Phase 1b study. *NPJ Breast Cancer*, 2022, Vol. 8, no. 1, 118. doi: 10.1038/s41523-022-00482-2.

21. Savas P., Salgado R., Denkert C., Sotiriou C., Darcy P.K., Smyth M.J., Loi S. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 13, no. 4, pp. 228-241.

22. Schaer D.A., Beckmann R.P., Dempsey J.A., Huber L., Forest A., Amaladas N., Li Y., Wang Y.C., Rasmussen E.R., Chin D., Capen A., Carpenito C., Staschke K.A., Chung L.A., Litchfield L.M., Merzoug F.F., Gong X., Iversen P.W., Buchanan S., de Dios A., Novosiadly R.D., Kalos M. The CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces a T cell inflamed tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-L1 checkpoint blockade. *Cell Rep.*, 2018, Vol. 22, no. 11, pp. 2978-2994.

23. Stanton S.E., Adams S., Disis M.L. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol.*, 2016, Vol. 2, no. 10, pp. 1354-1360.

24. Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Sultanbaev M., Musin Sh., Menshikov K., Sultanbaeva N., Kudlay D., Tuzankina I. Options for enhancing specific antitumor immunity in patients with melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2024, Vol. 42, no. 16 Suppl., e21547. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e21547.

Авторы:

Султанбаев А.В. — к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; врач-онколог ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Тузанкина И.А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»; главный детский иммунолог Министерства здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург, Россия

Коядина И.В. — д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Насретдинов А.Ф. — врач-онколог заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Мусин Ш.И. — к.м.н., заведующий хирургическим отделением № 6 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Authors:

Sultanbaev A.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pedagogics and Psychology, Bashkir State Medical University; Head, Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; Clinical Oncologist, Republican Medical Genetic Center of Republic of Bashkortostan, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Tuzankina I.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Laboratory of Inflammation Immunology, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Chief Pediatric Immunologist Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russian Federation

Kolyadina I.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Leading Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy, V. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Nasretdinov A.F., Clinical Oncologist, Head, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Musin Sh.I., PhD (Medicine), Head, Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Султанбаева Н.И. — врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Меньшиков К.В. — к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; врач-онколог ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Измайлов А.А. — д.м.н., главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Султанбаев М.В. — к.х.н., доцент кафедры фармакологии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

Кудлай Д.А. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Sultanbaeva N.I., Clinical Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Menshikov K.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; Clinical Oncologist, Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; Clinical Oncologist, Republican Medical Genetic Center of Republic of Bashkortostan, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Izmailov A.A., PhD, MD (Medicine), Chief Physician, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Sultanbaev M.V., PhD (Chemistry), Associate Professor, Department of Pharmacology, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Kudlay D.A., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, State Research Center “Institute of Immunology” of the Federal Medical and Biological Agency; Professor, Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Поступила 23.02.2025
Принята к печати 23.03.2025

Received 23.02.2025
Accepted 23.03.2025