

УДК 616-092

## Уровень растворимой формы CD25 у пациентов с колоректальным раком

Четверяков А.В., Цепелев В.Л.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 672090, Чита, ул. Горького, 39а

**Актуальность.** Растворимая форма CD25 – субъединица альфа рецептора интерлейкина-2 (sIL-2Ra, sCD25) может выступать как диагностический маркер, определять прогноз течения заболевания и отражать результаты терапии злокачественного новообразования.

**Цель исследования.** Оценка уровня sCD25 в сыворотке крови, ткани опухоли и лимфатических узлов у пациентов с новообразованиями толстого кишечника.

**Материалы и методы:** В исследование были включены 44 пациента с колоректальным раком, 25 больных с доброкачественными опухолями толстого кишечника. Контрольную группу составили 25 пациентов, оперированных в плановом порядке (пластика колостомы), сформированной по поводу травмы толстой кишки. Концентрацию CD25 определяли в сыворотке крови, а также в супернатанте гомогената ткани опухоли (в контроле – ткани кишки) и лимфатических узлов с помощью метода проточной цитофлуориметрии на анализаторе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, США).

**Результаты:** Установлено, что высокий уровень sCD25 наблюдается в обеих группах пациентов с новообразованиями толстого кишечника, но в большей степени – у больных с колоректальным раком. У больных с раком толстой кишки в сыворотке крови уровень sCD25 увеличивается в сравнении с группой контроля в 6,9 [5,21; 8,73] раза ( $p < 0,001$ ). Концентрация sCD25 в сыворотке крови пациентов с колоректальным раком превышала данный показатель у больных с доброкачественными опухолями в 1,59 [1,36; 2,36] раза ( $p = 0,003$ ). Концентрация sCD25 в опухолевой ткани в группе больных с колоректальным раком была выше в 6,75 [5,73; 8,73] раза в сравнении с группой контроля ( $p < 0,001$ ) и в 2,06 [1,60; 2,52] раза по отношению к группе больных с доброкачественной опухолью толстого кишечника ( $p = 0,001$ ). Уровень sCD25 в ткани лимфатических узлов у больных с раком толстой кишки составил 1828,6 [1777,0; 3121,8] пг/мл. Выявлено, что при уровне sCD25 в сыворотке крови выше 85,9 пг/мл имеется высокая вероятность наличия онкологической патологии толстого кишечника. Уровень sCD25 в сыворотке крови обладает относительно сильной теснотой связи с уровнем sCD25 в ткани.

**Заключение:** Результаты исследований показывают увеличение уровня sCD25 в сыворотке крови и ткани опухоли у больных с новообразованием толстого кишечника в сравнении с контрольной группой. Наиболее высокие значения уровня sCD25 отмечается у пациентов с колоректальным раком.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; CD25; регуляторные Т-клетки.

**Для цитирования:** Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Уровень растворимой формы CD25 у пациентов с колоректальным раком. Патогенез. 2022; 20(2): 64-69.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.02.64-69

**Для корреспонденции:** Четверяков Андрей Валерьевич, e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 19.05.2022

## Concentration of soluble CD 25 in patients with colorectal cancer

Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L.

Chita State Medical Academy,  
Gorkogo St. 39a, Chita 672090, Russian Federation

**Background:** Soluble CD25, an interleukin-2 alpha receptor subunit (sIL-2Ra, sCD25), can be considered as a diagnostic marker that predicts the disease course and outcome in patients with malignant tumors.

**Aim:** To assess the concentration of CD25 in blood serum and tumor tissue in patients with colorectal cancer (CRC).

**Materials and methods:** The study enrolled 44 patients with colorectal cancer and 25 patients with benign colon tumors. The control group consisted of 25 patients who had been operated for colon injury. Concentrations of sCD25 were measured in blood serum and in the supernatant of tumor tissue (intestinal tissue in control) and lymph node homogenates by flow cytometry on a CytoFlex LX analyzer (Beckman Coulter, USA) with a LEGENDplex™ HU multiplex analysis kit (Immune Checkpoint, USA). Significance of differences was determined with the nonparametric Mann-Whitney U test.

**Results:** High concentrations of sCD25 were observed in both patient groups with large intestinal neoplasms, but they were higher in patients with colorectal cancer. In patients with colon cancer, the serum concentration of sCD25 was increased by 6.9 [5.21; 8.73] times compared to the control group ( $p < 0.001$ ) and by 1.59 [1.36; 2.36] times ( $p = 0.003$ ) compared to patients with benign tumors. The tumor tissue concentration of sCD25 was 6.75 [5.73; 8.73] times higher in CRC patients than in the control group ( $p < 0.001$ ) and 2.06 [1.60; 2.52] times higher than in patients with benign colon tumor ( $p = 0.001$ ). The lymph node tissue concentration of sCD25 was 1828.6 [1777.0; 3121.8] pg/ml in patients with colorectal cancer. It was found that a serum concentration of sCD25 higher than 85.9 pg/ml was associated with a high probability of large intestinal oncology. The serum concentration of sCD25 relatively strongly correlated with its tissue concentration.

**Conclusion:** *The study showed that serum and tissue concentrations of sCD25 were increased in patients with colon neoplasms compared to the control group. The highest sCD25 concentrations were observed in patients with colorectal cancer.*

**Key words:** *colorectal cancer; CD25; regulatory T cells.*

**For citation:** Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. [Concentration of soluble CD 25 in patients with colorectal cancer]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(2): 64-69 (in Russian).

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.02.64-69

**For correspondence:** Chetveryakov Andrey Valerevich, e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 19.05.2022

## Введение

В настоящее время описано более 240 дифференцировочных антигенов, которые являются мембранными белками клеток иммунной системы [1]. Многие из них имеют растворимые формы, которые циркулируют в кровотоке и являются важнейшими звеньями глобальной иммунологической сети. Они выполняют функции межклеточного и межмолекулярного взаимодействия путем связывания с лигандами своих мембранных гомологов на поверхности клеток. Растворимая форма образуется путем протеолитического расщепления мембранного белка [2, 3]. Изменение уровня растворимых форм мембранных антигенов является звеном патогенеза многих заболеваний и вносит определенный вклад в нарушение гомеостаза. Так показано, что растворимые формы мембранных протеинов играют роль в механизмах ухода опухоли от иммунного надзора. В частности, установлено, что данный патогенетический механизм реализуется через регуляторные Т-лимфоциты [4].

Одним из важнейших дифференцировочных антигенов лимфоцитов является CD25 – субъединица  $\alpha$ -рецептора интерлейкина-2 (IL-2Ra) и его растворимая форма (sCD25, sIL-2Ra). Сывороточный уровень sCD25 служит маркером активации Т-лимфоцитов. При высокой концентрации sCD25 иммунные реакции, связанные с этими клетками, менее выражены [5]. В ряде исследований последних лет установлено повышение уровня растворимой формы sCD25 в сыворотке крови при различных локализациях рака [6]. Многие исследователи считают, что sCD25 может быть использован как биологический маркер для диагностики и определения прогноза течения онкозаболевания [7]. В частности, увеличение сывороточного уровня sCD25 служит диагностическим признаком гиперпролиферации лимфоцитов при гемобластозах и является показателем неблагоприятного прогноза течения опухолевого процесса [8]. Активация иммунной системы в ответ на появление в организме злокачественных клеток провоцирует повышенную экспрессию рецептора интерлейкина-2 на иммунных клетках, что в свою очередь приводит к увеличению концентрации растворимой формы sCD25 в кровотоке [7]. Обнаружено, что при различных типах лейкозов и лимфом высвобождение

sCD25 происходит непосредственно из клеток опухолевой ткани, что демонстрирует степень роста и развития новообразования [9].

При колоректальном раке (КРР) патогенетическая и прогностическая роль sCD25 в настоящее время не определена. В литературе имеются лишь единичные работы в этом направлении. Так, в исследованиях Z. Chen и соавторов (2015) было установлено, что sCD25 может быть использован в качестве биологического маркера для определения прогноза течения заболевания у пациентов с метастатической формой колоректального рака [10, 11].

Целью нашей работы явилось изучение уровня sCD25 (sIL-2Ra) в сыворотке крови, ткани опухоли и лимфатических узлов у больных с новообразованиями толстой кишки.

## Материалы и методы исследования

В исследование были включены 44 больных колоректальным раком и 25 пациентов с доброкачественными новообразованиями толстой кишки, проходивших лечение в Краевом онкологическом диспансере в г. Чита в период с 2019 по 2020 гг. В контрольную группу вошли 25 пациентов, поступивших для планового оперативного вмешательства (пластика колостомы), сформированной ранее по поводу травмы толстой кишки. Во время выполнения оперативного пособия после иссечения колостомы с одного из подготовленных участков кишки забирался участок ткани здоровой кишки.

Все пациенты были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [12]. В каждом случае получено информированное добровольное согласие пациента, исследование выполнено согласно требованиям комиссии по этике ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии Минздрава России, а также в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (2013). Критерии включения: согласие пациента на участие в исследовании, наличие опухоли толстого кишечника. Критерии исключения: пациенты с положительным ВИЧ-статусом; аутоиммунными заболеваниями; вирусными и бактериальными инфекциями; пациенты, проходив-

шие курс химиотерапевтического или лучевого лечения перед оперативным пособием.

При гистологическом исследовании в 39 случаях (88,6%) ткань опухоли была представлена умеренно дифференцированной аденокарциномой (G2). В 3 случаях (6,8%) – высокодифференцированной аденокарциномой (G1). В 2 случаях (4,6%) – низкодифференцированной аденокарциномой (G3). У 6 пациентов диагностирована I стадия процесса, у 24 – II стадия, у 8 – III стадия и у 6 – IV стадия.

Уровень sCD25 определяли в сыворотке крови. Забор крови осуществляли в утренние часы, за два часа до выполнения оперативного пособия. Накануне перед забором материала пациенты получали стандартную лекарственную предоперационную подготовку. Биоптаты ткани опухоли и ткани лимфатических узлов массой до 1 г гомогенизировали при помощи гомогенизатора Ultra-Turrax T 10 basic (IKA, Германия) в фосфатно-солевом буфере (рН 7,4), далее центрифугировали при 5000 об/мин в течение 10 мин и отбирали супернатант. Концентрацию CD25 в сыворотке крови и супернатанте тканей определяли методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, США) в соответствии с инструкциями производителя.

При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы публикуемой литературе» (SAMPL) [13, 14]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [15]. Нормальность распределения количественных признаков при численности исследуемых групп менее 50 человек оце-

нивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису (H) выполняли для сравнения трёх независимых групп по одному количественному признаку. Затем, при наличии статистически значимых различий, с учетом поправки Бонферрони, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни [16]. Для определения фактической степени параллелизма между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока [17]. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

## Результаты исследования

Результаты проведенных исследований демонстрируют высокий уровень sCD25 как в сыворотке крови, так и в опухолевой ткани у больных с колоректальным раком.

Полученные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень sCD25 наблюдается в обеих группах пациентов с новообразованиями толстого кишечника, но в большей степени – у больных КРР. Так, установлено, что у больных с опухолями КРР данный показатель увеличивается в 6,9 [5,21; 8,73] раза в сравнении с группой контроля ( $U = 7,0, p < 0,001$ ), и превышает данный показатель у больных с доброкачественными опухолями в 1,59 [1,36; 2,36] раза ( $U = 234,0, p = 0,003$ ) (табл. 1).

Аналогичная динамика наблюдалась при исследовании данного биологического маркера в ткани новообразования. Концентрация sCD25 в опухолевой ткани в группе больных с колоректальным раком была выше в 6,75 [5,73; 8,73] раза в сравнении с группой контроля ( $U = 1,0, p < 0,001$ ) и в 2,06 [1,60; 2,52] раза по отношению к группе больных с доброкачественной опухолью толстого кишечника ( $U = 213,0, p = 0,001$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень sCD25 у пациентов с новообразованиями толстого кишечника.

Группы пациентов	n	Концентрация sCD25, пг/мл	
		Сыворотка крови	Ткань кишки / опухоль
Контрольная группа	25	25,9 [25,8; 33,8]	59,7 [52,3; 64,4]
Доброкачественная опухоль толстого кишечника	25	113,0 [95,6; 129,6] *	195,8 [181,1; 231,1] *
Колоректальный рак	44	179,5 [176,1; 225,4] * #	402,7 [368,7; 456,6] * #
Тестовая статистика, df=2		H=45,2 p < 0,001	H=51,3 p < 0,001

**Примечания:** в тестовой статистике H – критерий Краскела–Уоллиса, p – уровень значимости. Обозначения статистической значимости межгрупповых различий по критерию Манна–Уитни: \* – по сравнению с контрольной группой, # – по сравнению с группой пациентов с доброкачественными новообразованиями.

Уровень sCD25 в сыворотке крови для определения вероятности наличия онкологической патологии толстого кишечника

Показатели	Величина
Порог	≥ 85,9
Чувствительность	0,91
Специфичность	0,73
Точность	0,81
Площадь под ROC-кривой	0,86 (95% ДИ 0,70–0,94)
Тестовая статистика	$\chi^2 = 32,96$ , $df = 1$ , $p < 0,001$
Сила связи Крамера	$V = 0,63$ , $p < 0,001$
OR – отношение шансов	23,33 (95% ДИ 6,82–79,85)

У пациентов с колоректальным раком определяли концентрацию sCD25 в ткани регионарных лимфатических узлов. Уровень sCD25 в ткани лимфатических узлов составил 1828,6 [1777,0; 3121,8] пг/мл.

Выявлено, что при уровне sCD25 в сыворотке крови выше 85,9 пг/мл имеется высокая вероятность наличия онкологической патологии толстого кишечника (табл. 2). Уровень sCD25 в сыворотке крови обладает относительно сильной тесной связью с уровнем sCD25 в ткани ( $p = 0,593$ ,  $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

Проведенные исследования показали, что у пациентов с КРР уровень sCD25 в сыворотке крови выше в сравнении с группой контроля. Также отмечается увеличение концентрации sCD25 по отношению к группе больных с доброкачественной опухолью толстого кишечника. Аналогичная динамика наблюдалась при исследовании уровня sCD25 в ткани опухоли. В исследовании Z. Chen и соавторов (2015) года у пациентов с раком толстой кишки также отмечалось повышение уровня sCD25 в сыворотке крови [10]. Увеличение концентрации sCD25 было выявлено у больных с лимфомой надпочечников и раком яичников [18, 19]. Регуляторные Т-клетки (Treg) экспрессируют на своей поверхности дифференцировочный антиген CD25, представляющий собой  $\alpha$ -цепь рецептора для интерлейкина-2. В ряде исследований установлено увеличение пула регуляторных Т-клеток в опухолевой ткани, регионарных лимфатических узлах и крови [20]. В процессе канцерогенеза Treg подавляют противоопухолевый иммунный ответ, способствуя росту злокачественного новообразования [21]. К тому же значительные уровни популяций клеток Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> определяли у пациентов с раком желудка, лёгких и поджелудочной железы, что коррелировало с неблагоприятным прогнозом этих больных [22]. Принимая во внимание вышеизложенное, в кровотоке закономерно отмечается высокая концентрация sCD25, образованная путём протеолитического расщепления мембранного белка CD25 [2, 3]. Активация иммунной

системы на начальных этапах канцерогенеза сопровождается повышенной экспрессией рецептора интерлейкина-2 на иммунных клетках, что в свою очередь также приводит к увеличению концентрации растворимой формы sCD25 в кровотоке [7]. Поэтому, sCD25 может быть использован как самостоятельный биологический маркер для ранней диагностики злокачественных новообразований, а также отражать степень развития злокачественного новообразования.

Уровень sCD25 возможно использовать для мониторинга специализированного лечения. При анализе собственных данных был установлен порог концентрации sCD25 в сыворотке крови, который позволяет заподозрить наличие онкологической патологии и оптимизировать тактику обследования и ведения пациентов.

### Заключение

Результаты исследований показывают увеличение уровня sCD25 в сыворотке крови и ткани опухоли у больных с новообразованием толстого кишечника в сравнении с контрольной группой. Наиболее высокие значения уровня sCD25 отмечаются у пациентов с колоректальным раком. Уровень sCD25 в сыворотке крови коррелирует с концентрацией данного белка в ткани опухоли. Определен пороговый уровень sCD25 в сыворотке крови, свидетельствующий о вероятности наличия онкологической патологии толстого кишечника.

### Список литературы

1. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека*. Санкт-Петербург: Издательство Фолиант, 2018. 512 с.
2. Ежова Г.П., Бабаев А.А., Новиков В.В. *Биоинформационные аспекты протеомики и деградации белка*. Нижний Новгород: Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского, 2007. 86 с.
3. Whangbo J.S., Antin J.H., Koreth J. The role of regulatory T cells in graft-versus-host disease management. *Expert. Rev. Hematol.* 2020; 13(2): 141–154. DOI: 10.1080/17474086.2020.1709436
4. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю., Кравченко Г.А., Бабаев А.А., Гостюжова Е.А., Евсегнеева И.В. Особенности структурного состояния пула растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы. *Молекулярная медицина*. 2009; 4: 27–33.



5. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета. *Иммунология*. 1998; 19(6): 3–8.
6. Gatselis N.K., Lygoura V., Lyberopoulou A., Giannoulis G., Samakidou A., Vaiou A., Vatidis G., Antoniou K., Stefanos A., Georgiadou S., Sagris D., Sveroni D., Stergioula D., Gabeta S., Ntaios G., Dalekos G.N. Soluble IL-2R Levels at Baseline Predict the Development of Severe Respiratory Failure and Mortality in COVID-19 Patients. *Viruses*. 2022; 14(4): 787. DOI: 10.3390/v14040787
7. Wu W.Y., Späth F., Wibom C., Björkblom B., Dahlin A.M., Melin B. Pre-diagnostic levels of sVEGFR2, sTNFR2, sIL-2R $\alpha$  and sIL-6R are associated with glioma risk: A nested case-control study of repeated samples. *Cancer Med*. 2022; 11(4): 1016–1025. DOI: 10.1002/cam4.4505
8. Парилова Н.К., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В., Тюрин Н.Г., Червонцева А.М. Диагностическая значимость растворимого рецептора интерлейкина-2 у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена*. 2016; 5(6): 26–30. DOI: 10.17116/onkolog20165626-30
9. Staiger A.M., Altenbuchinger M., Ziepert M., Kohler C., Horn H., Huttner M., Hüttl K.S., Glehr G., Klapper W., Szczepanowski M., Richter J., Stein H., Feller A.C., Möller P., Hansmann M.L., Poeschel V., Held G., Loeffler M., Schmitz N., Trümper L., Pukrop T., Rosenwald A., Ott G., Spang R. German High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). A novel lymphoma-associated macrophage interaction signature (LAMIS) provides robust risk prognostication in diffuse large B-cell lymphoma clinical trial cohorts of the DSHNHL. *Leukemia*. 2020; 34(2): 543–552. DOI: 10.1038/s41375-019-0573-y
10. Chen Z.Y., He W.Z., Peng L.X., Jia W.H., Guo R.P., Xia L.P., Qian C.N. A prognostic classifier consisting of 17 circulating cytokines is a novel predictor of overall survival for metastatic colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer*. 2015; 136(3): 584–592. DOI: 10.1002/ijc.29017
11. Saito T., Nishikawa H., Wada H., Nagano Y., Sugiyama D., Atarashi K., Maeda Y., Hamaguchi M., Ohkura N., Sato E., Nagase H., Nishimura J., Yamamoto H., Takiguchi S., Tanoue T., Suda W., Morita H., Hattori M., Honda K., Mori M., Doki Y., Sakaguchi S. Two FOXP3(+)/CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. *Nat. Med*. 2016; 22(6): 679–684. DOI: 10.1038/nm.4086
12. *Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno\\_obodochnoj\\_kishki.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_obodochnoj_kishki.pdf) Дата обращения: 07.04.2022
13. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editor's authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J. Empir. Res. Hum. Res. Ethics*. 2018; 13(3): 276–284. DOI: 10.1177/1556264618764575
14. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: Statistical analyses and methods in the published literature or the SAMPL guidelines. *Int. J. Nurs. Stud*. 2015; 52(1): 5–9. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
15. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 140–150. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_140
16. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 151–163. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_151
17. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 2: 169–176. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_2\_169
18. Yu K., Xie W., Zhao L., Wang H., Ren Y., Zheng C., Chen X., Su Z., Tang Y., Zhou F., Tian H., Zhu Y., Chen T. sIL-2R: A Novel Diagnostic Biomarker for Primary Adrenal Lymphoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2022; 107(6): e2284–e2290. DOI: 10.1210/clinem/dgac131
19. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin*. 2021; 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
20. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-клетки и канцерогенез. *Иммунология*. 2013; 34(1): 61–64.
21. Thornton A.M., Lu J., Korty P.E., Kim Y.C., Martens C., Sun P.D., Shevach E.M. Helios+ and Helios- Treg subpopulations are phenotypically and functionally distinct and express dissimilar TCR repertoires. *Eur. J. Immunol*. 2019; 49(3): 398–412. DOI: 10.1002/eji.201847935
22. Li G., Zhang Z., Chen Z., Liu B., Wu H. LncRNA DLEU2 is activated by STAT1 and induces gastric cancer development via targeting miR-23b-3p/NOTCH2 axis and Notch signaling pathway. *Life Sci*. 2021; 277: 119419. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119419

## References

1. Simbirtsev A.S. *[Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases]*. St. Petersburg: Foliant Publishing House, 2018. 512 p. (in Russian)
2. Yezhova G.P., Babaev A.A., Novikov V.V. *[Bioinformatic aspects of proteomics and protein degradation]*. Nizhny Novgorod: N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, 2007. 86 p. (in Russian)
3. Whangbo J.S., Antin J.H., Koreth J. The role of regulatory T cells in graft-versus-host disease management. *Expert. Rev. Hematol*. 2020; 13(2): 141–154. DOI: 10.1080/17474086.2020.1709436
4. Novikov V.V., Karaulov A.V., Baryshnikov A.Yu., Kravchenko G.A., Babayev A.A., Gostyuzhova Ye.A., Yevsegneyeva I.V. [Features of the structural state of the pool of soluble forms of membrane antigens of cells of the immune system]. *Molekulyarnaya meditsina [Molecular Medicine]*. 2009; 4: 27–33. (in Russian)
5. Simbirtsev A.S. [Interleukin-2 and the interleukin-2 receptor complex in the regulation of immunity]. *Immunologiya [Immunology]*. 1998; 19(6): 3–8. (in Russian)
6. Gatselis N.K., Lygoura V., Lyberopoulou A., Giannoulis G., Samakidou A., Vaiou A., Vatidis G., Antoniou K., Stefanos A., Georgiadou S., Sagris D., Sveroni D., Stergioula D., Gabeta S., Ntaios G., Dalekos G.N. Soluble IL-2R Levels at Baseline Predict the Development of Severe Respiratory Failure and Mortality in COVID-19 Patients. *Viruses*. 2022; 14(4): 787. DOI: 10.3390/v14040787
7. Wu W.Y., Späth F., Wibom C., Björkblom B., Dahlin A.M., Melin B. Pre-diagnostic levels of sVEGFR2, sTNFR2, sIL-2R $\alpha$  and sIL-6R are associated with glioma risk: A nested case-control study of repeated samples. *Cancer Med*. 2022; 11(4): 1016–1025. DOI: 10.1002/cam4.4505
8. Parilova N.K., Sergeeva N.S., Marshutina N.V., Tyurina N.G., Chervontseva A.M. [Diagnostic significance of the soluble interleukin-2 receptor in patients with lymphoproliferative diseases]. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena [P.A. Herzen Journal of Oncology]*. 2016; 5(6): 26–30. DOI: 10.17116/onkolog20165626-30 (in Russian)
9. Staiger A.M., Altenbuchinger M., Ziepert M., Kohler C., Horn H., Huttner M., Hüttl K.S., Glehr G., Klapper W., Szczepanowski M., Richter J., Stein H., Feller A.C., Möller P., Hansmann M.L., Poeschel V., Held G., Loeffler M., Schmitz N., Trümper L., Pukrop T., Rosenwald A., Ott G., Spang R. German High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). A novel lymphoma-associated macrophage interaction signature (LAMIS) provides robust risk prognostication in diffuse large B-cell lymphoma clinical trial cohorts of the DSHNHL. *Leukemia*. 2020; 34(2): 543–552. DOI: 10.1038/s41375-019-0573-y
10. Chen Z.Y., He W.Z., Peng L.X., Jia W.H., Guo R.P., Xia L.P., Qian C.N. A prognostic classifier consisting of 17 circulating cytokines is a novel predictor of overall survival for metastatic colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer*. 2015; 136(3): 584–592. DOI: 10.1002/ijc.29017
11. Saito T., Nishikawa H., Wada H., Nagano Y., Sugiyama D., Atarashi K., Maeda Y., Hamaguchi M., Ohkura N., Sato E., Nagase H., Nishimura J., Yamamoto H., Takiguchi S., Tanoue T., Suda W., Morita H., Hattori M., Honda K., Mori M., Doki Y., Sakaguchi S. Two FOXP3(+)/CD4(+) T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. *Nat. Med*. 2016; 22(6): 679–684. DOI: 10.1038/nm.4086
12. *Malignant neoplasms of the colon and rectosigmoid department. Clinical recommendations*. 2020. Available at: [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno\\_obodochnoj\\_kishki.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_obodochnoj_kishki.pdf) Retrieved: 07.04.2022
13. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editor's authorship criteria among

- 
- faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J. Empir. Res. Hum. Res. Ethics*. 2018; 13(3): 276–284. DOI: 10.1177/1556264618764575
14. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: Statistical analyses and methods in the published literature or the SAMPL guidelines. *Int. J. Nurs. Stud.* 2015; 52(1): 5–9. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
  15. Mudrov V.A. [Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package]. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2020; 1: 140–150. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_140 (in Russian)
  16. Mudrov V.A. [Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package]. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2020;1: 151–163. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_151 (in Russian)
  17. Mudrov V.A. [Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research using the SPSS software package]. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2020; 2: 169–176. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_2\_169 (in Russian)
  18. Yu K., Xie W., Zhao L., Wang H., Ren Y., Zheng C., Chen X., Su Z., Tang Y., Zhou F., Tian H., Zhu Y., Chen T. sIL-2R: A Novel Diagnostic Biomarker for Primary Adrenal Lymphoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 107(6): e2284–e2290. DOI: 10.1210/clinem/dgac131
  19. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
  20. Zhulai G.A., Oleinik E.K. [Regulatory T cells and carcinogenesis]. *Immunologiya [Immunology]*. 2013; 34(1): 61–64. (in Russian)
  21. Thornton A.M., Lu J., Korty P.E., Kim Y.C., Martens C., Sun P.D., Shevach E.M. Helios+ and Helios- Treg subpopulations are phenotypically and functionally distinct and express dissimilar TCR repertoires. *Eur. J. Immunol.* 2019; 49(3): 398–412. DOI: 10.1002/eji.201847935
  22. Li G., Zhang Z., Chen Z., Liu B., Wu H. LncRNA DLEU2 is activated by STAT1 and induces gastric cancer development via targeting miR-23b-3p/NOTCH2 axis and Notch signaling pathway. *Life Sci.* 2021; 277: 119419. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119419

### **Сведения об авторах:**

**Четверяков Андрей Валерьевич** — аспирант кафедры госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Целелев Виктор Львович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации