

УДК: 616.34-006.6:571.27

## Субпопуляции Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах при колоректальном раке

Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
672000, Чита, ул. Горького, 39а

Исследование субпопуляционного состава Т-хелперов и экспрессии на их поверхности ко-ингибирующих белков в регионарных лимфатических узлах необходимо для разработки новых методов таргетной терапии колоректального рака (КРР).

**Цель** – изучение субпопуляционного состава Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах у больных КРР.

**Материалы и методы.** Методом проточной цитометрии определен субпопуляционный состав Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах, а также экспрессия CD4-позитивными клетками ко-ингибирующих молекул (CTLA-4, PD-1, TIM-3) у 105 больных КРР III стадии. Контрольную группу составили 75 пациентов, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний.

**Результаты.** У больных КРР в лимфатических узлах уменьшается количество наивных Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>) в 1,7 раза, возрастает относительное содержание Т-хелперов центральной памяти (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>), снижается количество Т-хелперов эффекторной памяти (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>). На поверхности Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах больных раком толстой кишки увеличивается экспрессия CD57 в 5,6 раза, ко-ингибирующей молекулы CTLA-4 – в 7,9 раза и белка PD-1 – в 1,5 раза.

**Выводы.** У больных КРР происходят изменения субпопуляционного состава Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах, что выражается в уменьшении доли наивных клеток и более дифференцированных Т-хелперов эффекторной памяти с одновременным увеличением процентного содержания клеток центральной памяти. При КРР увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4 и PD-1) на Т-хелперах в регионарных лимфатических узлах.

**Ключевые слова:** колоректальный рак; лимфатический узел; клеточный иммунитет; Т-хелперы.

**Для цитирования:** Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Субпопуляции Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах при колоректальном раке. Патогенез. 2024; 22(4): 44-48.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.04.44-48

**Для корреспонденции:** Цепелев Виктор Львович, e-mail: viktorcepelev@mail.ru

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

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

**Поступила:** 18.11.2024.

## Subpopulations of T-helpers in regional lymph nodes in colorectal cancer

Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P.

Chita State Medical Academy, Gorkogo Str. 39a  
Chita 672000, Russian Federation

The study of the subpopulation composition of T-helpers and the expression of co-inhibitory proteins on their surface in regional lymph nodes is necessary for the development of new methods of targeted therapy for colorectal cancer (CRC).

**Objective** – to study the subpopulation composition of T-helpers in regional lymph nodes in patients with CRC.

**Materials and methods.** The subpopulation composition of T-helpers in regional lymph nodes, as well as the expression of co-inhibitory molecules (CTLA-4, PD-1, TIM-3) by CD4-positive cells in 105 patients with stage III CRC were determined by flow cytometry. The control group consisted of 75 patients who underwent colon surgery for non-neoplastic diseases.

**Results.** In patients with colorectal cancer, the number of naive T-helpers (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>) in the lymph nodes decreases by 1.7 times, the relative content of central memory T-helpers (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup>) increases, and the number of effector memory T-helpers (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>) decreases. On the surface of T-helpers in the regional lymph nodes of patients with colorectal cancer, the expression of CD57 increases by 5.6 times, the co-inhibitory molecule CTLA-4 – by 7.9 times and the PD-1 protein – by 1.5 times.

**Conclusions.** In patients with CRC, changes in the subpopulation composition of T-helpers in regional lymph nodes occur, which is expressed in a decrease in the proportion of naive cells and more differentiated T-helpers of effector memory with a simultaneous increase in the percentage of central memory cells. In CRC, the expression of co-inhibitory molecules (CTLA-4 and PD-1) on T-helpers in regional lymph nodes increases.

**Key words:** colorectal cancer; lymph node; cellular immunity; T-helpers.

**For citation:** Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. [Subpopulations of T-helpers in regional lymph nodes in colorectal cancer]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(4): 44-48. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2024.04.44-48

**For correspondence:** Tsepelev Viktor Lvovich, e-mail: viktorcepelev@mail.ru

**Funding.** The work was carried out with the financial support of the Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of the approved research plan.

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

**Received:** 18.11.2024.

## Введение

Колоректальный рак (КРР) является наиболее распространенной формой злокачественной опухоли и второй по значимости причиной смерти от рака во всем мире [1]. В настоящее время существуют современные методы комплексного лечения КРР, включающие хирургический, химио- и иммунотерапию. Между тем, подавляющее большинство случаев КРР представляет собой опухоли с низким уровнем инфильтрирующих иммунных клеток, при которых иммунотерапия пока не имеет значимой клинической пользы [2]. В настоящее время при КРР достаточно полно изучены цитотоксические Т-лимфоциты опухолевого микроокружения регионарных лимфатических узлов. Показано, что они могут истощаться, входить в состояние гипореактивности или становиться дисфункциональными и экспрессировать высокие уровни молекул иммунных контрольных точек [3].

В настоящее время недостаточно изучен субпопуляционный состав Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах при колоректальном раке (наивные CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, клетки эффекторной и центральной памяти). Данные исследования необходимы для понимания механизмов развития опухолевой иммуносупрессии при колоректальном раке. Генерация, дифференцировка и поддержание Т-клеток памяти в функционально оптимальном состоянии имеет решающее значение в формировании противоопухолевого иммунитета.

Методы иммунотерапии, основанные на применении ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), внесли существенный вклад в лечение некоторых видов рака, таких как меланома и немелкоклеточный рак легких. Ранее нами было установлено, что в опухолевой ткани и крови увеличивается концентрация растворимой формы иммунных контрольных точек (CTLA-4, TIM-3 и LAG-3), а также их лигандов (B7-2 и Galectin-9), что свидетельствует об участии данных ко-ингибирующих молекул в патогенезе КРР [4, 5]. Данные исследования требуют дальнейшего продолжения в плане изучения экспрессии ИКТ на иммунных клетках, в том числе Т-хелперах.

**Целью** нашей работы явилось изучение субпопуляционного состава Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах у больных колоректальным раком.

## Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 105 больных колоректальным раком III стадии. Критерии включения: диагностированный и морфологически верифицированный колоректальный рак, первичный статус заболевания. Критерии исключения: больные, получавшие химио- или лучевую терапию; аутоиммунные; инфекционные заболевания; болезнь Крона; язвенный колит. Характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. Возраст пациентов основной группы составил 64,0 [50,0; 69,5] лет. В основной группе было 66 (62,9%) женщин и 39 (37,1%) мужчин. Во всех случаях опухоль была представлена аденокарциномой. Контрольную группу составили 75 больных, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний. Возраст обследуемых контрольной группы составил 62,0 [52,5; 68,0] лет. В контрольной группе было 47 (62,7%) женщин и 28 (37,3%) мужчин. Основная и контрольная группа больных сопоставима по полу и возрасту.

Лимфатические узлы, полученные во время оперативного вмешательства, гомогенизировали с применением реагентов TumorDissociationKit на гомогенизаторе GentleMACS Dissociator (Германия). Для получения суспензии клеток применяли капроновый фильтр 70 мкм (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Все исследования проводились в течении 6 часов после забора материала.

Исследование основных популяций лимфоцитов, субпопуляций Т-хелперов осуществляли методом проточной цитометрии. Для этого использовали антитела против CD45 (клон J33); CD3 (клон UCNT1); CD4 (клон 13B8.2); CD45RA (клон 2H4LDH11LDB9) и CCR7 (клон G043H7). Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [6]. Протоколы окрашивания выполняли в соответствии с рекомендациями производителя. Суспензию выделанных клеток в объеме 100 мкл окрашивали вышеуказанными антителами при комнатной температуре в течение 15 мин в темноте. После окрашивания антителами эритроциты лизировали, промывали дважды стерильным PBS с использованием реактивов Beckman Coulter, США. Далее все

Таблица 1.

Характеристика пациентов

Критерии	Основная группа	Контрольная группа
Количество больных, абс.	105	75
Возраст, лет (Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ])	64,0 [56,0; 69,5]	62,0 [50,0; 68,0]
мужчины, абс. (%)	39 (37,1%)	28 (37,3%)
женщины, абс. (%)	66 (62,9%)	47 (62,7%)
Наличие колоректального рака, абс. (%)	105 (100)	0 (0)
Гистологическая форма опухоли, абс. (%)	Аденокарцинома – 105 (100)	—
Стадия рака, абс. (%)	III ст. – 105 (100)	—

образцы подвергли анализу на проточном цитометре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Из каждого образца отбирали не менее 50000 клеток CD3<sup>+</sup> для оценки иммунных клеток. Обработку данных выполняли при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (США).

На Т-хелперах оценивали уровень поверхностных CD57 (клон NC1), CD152 (CTLA-4) (клон BNI3), CD279 (PD-1) (клон EH12.2H7) и CD366 (Tim-3) (клон A18087E).

Полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. Парное сравнение показателей основной и контрольной групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни, поскольку в исследуемых группах наблюдалось распределение признаков отличное от нормального [7]. Статистическую обработку проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США).

### Результаты исследования

Нами проведено исследование субпопуляционного состава Т-хелперов в регионарных лимфоузлах в зависимости от уровня их дифференцировки. Установлено, что в лимфоузлах при КРП происходит умень-

шение количества наивных Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>Naive, CD197<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>) в 1,7 раза по отношению к контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Одновременно с этим возрастает относительное содержание CD4-позитивных лимфоцитов центральной памяти (CD4<sup>+</sup>CM (CD197<sup>+</sup>CD45RA<sup>-</sup>)) с 31,0 [20,9; 41,0] в контроле до 41,9 [34,8; 51,9] у больных с КРП ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что в лимфатических узлах при раке толстой кишки происходит снижение количества более зрелых форм Т-хелперов. Так, относительное содержание клеток эффекторной памяти CD4<sup>+</sup>EM (CD197<sup>-</sup>CD45RA<sup>-</sup>) снижается по отношению к контролю ( $p = 0,020$ ) (табл. 2). У больных с КРП в лимфатических узлах увеличивается в 5,6 раза относительное содержание CD4-позитивных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57 (18,0 [10,1; 29,2] – в основной группе и 3,2 [1,8; 4,7] – в контрольной группе) ( $p < 0,001$ ).

Наши наблюдения показали, что у больных КРП среди изученных ко-ингибирующих молекул, наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования Т-хелперов лимфатических узлов вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4) (табл. 3). Так, у больных раком толстой кишки в лимфатических узлах 42,9% [25,1; 59,8] CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>лимфоцитов экспрес-

Таблица 2.

Субпопуляции Т-хелперов в регионарных лимфатических узлах при колоректальном раке

Субпопуляции Т-хелперов, %	Группа контроля, n = 75			Колоректальный рак, n = 105			Тестовая статистика	
	Q <sub>1</sub>	Me	Q <sub>3</sub>	Q <sub>1</sub>	Me	Q <sub>3</sub>	U	p
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> )	20,70	33,00	40,00	22,30	29,10	37,00	3712,5	0,514
CD4 <sup>+</sup> Naive (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> CCR7 <sup>+</sup> )	19,00	25,30	34,60	5,90	15,30	25,75	2248,0	<0,001
CD4 <sup>+</sup> CM (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>-</sup> CCR7 <sup>+</sup> )	20,90	31,00	41,00	34,80	41,90	51,90	2000,5	<0,001
CD4 <sup>+</sup> EM (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>-</sup> CCR7 <sup>-</sup> )	25,20	35,90	47,40	19,65	31,90	43,75	3134,5	0,02
CD4 <sup>+</sup> TEMRA (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> CCR7 <sup>-</sup> )	1,60	3,50	9,50	2,10	4,90	9,30	3479,5	0,184
CD4 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup>	1,80	3,20	4,70	10,05	18,00	29,20	379,0	<0,001

Примечание: U – критерий Манна Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных колоректальным раком и контрольной группы

Таблица 3.

Экспрессия иммунных контрольных точек Т-хелперами в регионарных лимфатических узлах при колоректальном раке

Субпопуляции Т-хелперов, %	Группа контроля, n=75			Колоректальный рак, n=105			Тестовая статистика	
	Q <sub>1</sub>	Me	Q <sub>3</sub>	Q <sub>1</sub>	Me	Q <sub>3</sub>	U	p
CD4 <sup>+</sup> CTLA-4 <sup>+</sup>	2,80	5,40	7,80	25,10	42,90	59,80	94,0	<0,001
CD4 <sup>+</sup> PD-1 <sup>+</sup>	18,90	31,70	42,70	33,50	46,90	62,90	1759,0	<0,001
CD4 <sup>+</sup> TIM-3 <sup>+</sup>	13,20	20,10	28,80	15,15	25,30	29,90	3483,0	0,187

Примечание: U – критерий Манна Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных колоректальным раком и контрольной группы

сировали на своей поверхности CTLA-4, что превышало данный показатель контрольной группы (5,4% [2,8; 7,8]) в 7,9 раза ( $p < 0,001$ ). Одновременно с этим в 1,5 раза увеличивалась экспрессия PD-1 на Т-хелперах лимфатических узлов ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий уровня экспрессии иммунной контрольной точки TIM-3 CD4-позитивными клетками в регионарных лимфоузлах у больных КРР и пациентов контрольной группы не обнаружено ( $p = 0,187$ ) (табл. 3).

### Обсуждение

Наши исследования показали, что у больных колоректальным раком в регионарных лимфатических узлах увеличивается общее количество лимфоцитов и не изменяется относительное содержание Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Одновременно с этим происходят структурные изменения субпопуляционного состава CD4-позитивных клеток. Нами установлено, что в регионарных лимфатических узлах уменьшается доля наивных Т-хелперов. Последние представляют собой популяцию клеток, не прошедших этап антиген-зависимой дифференцировки. Особенностью наивных Т-хелперов является экспрессия на своей поверхности CD45RA, CD62L и CD197 (или CCR7), способствующих миграции этих клеток в лимфатические узлы. На поверхности наивных клеток зарегистрирована высокая экспрессия ко-стимулирующих белков, в частности CD28 [8]. Данный тип клеток синтезирует интерлейкин-2.

Одновременно с уменьшением количества наивных клеток нами зарегистрировано увеличение относительного содержания Т-хелперов центральной памяти. Следует отметить, что по мере дифференцировки CD4-позитивные клетки изменяют не только фенотип, но и свои функциональные характеристики [9]. Т-клетки центральной памяти (СМ) экспрессируют CD45R0, CD62L, CD27, CD28. Данные клетки прошли антиген-зависимую дифференцировку, и они обладают способностью длительно циркулировать в организме [10, 11].

Более того, результаты наших исследований показали, что в регионарных лимфатических узлах при КРР уменьшается относительное содержание более зрелых форм Т-хелперов – Т-клетки эффекторной памяти. Последние имеют фенотип CD45RA<sup>-</sup>CD45R0<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>. По сравнению с клетками СМ, данный тип лимфоцитов секретирует ряд цитокинов, определяющих онкорезистентность и противоопухолевый иммунитет. Т-хелперы ЕМ являются основными продуцентами IFN $\gamma$  и IL-4. Важнейшим отличием Т-хелперов ЕМ является высокий уровень экспрессии адгезионных молекул, а также рецепторов для провоспалительных хемокинов, способствующих миграции данных клеток в первичный очаг опухолевого роста [11, 12].

До настоящего времени недостаточно изучены Т-хелперы регионарных лимфатических узлов, экспрессирующие CD57, в отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов. Нами получены интересные данные,

свидетельствующие о повышении экспрессии CD57 на данных клетках. Роль CD4<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup> лимфоцитов в патогенезе колоректального рака требует дальнейшего изучения. Между тем уже в настоящее время известно, что Т-клетки CD57<sup>+</sup> PD<sup>-</sup> CD4 являются полифункциональными, продуцируя как IFN- $\gamma$ , так и TNF- $\alpha$ . Кроме того, все Т-клетки CD57<sup>+</sup> CD4 экспрессируют высокие уровни гранзима В по сравнению с Т-клетками CD57<sup>-</sup> CD4 [13].

Нами изучена экспрессия трех ко-ингибирующих белков на Т-хелперах в регионарных лимфатических узлах. Установлено, что у больных КРР наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования Т-хелперов вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4), а также PD-1. При этом достоверных различий уровня экспрессии иммунной контрольной точки TIM-3 CD4-позитивными клетками у данной категории пациентов не обнаружено. Полученные результаты имеют важное практическое значение при планировании таргетной иммунотерапии больных с КРР, основанной на использовании моноклональных антител к указанным ко-ингибирующим белкам.

### Выводы

В регионарных лимфатических узлах при КРР изменяется субпопуляционный состав Т-хелперов, что выражается в уменьшении доли наивных клеток и наиболее дифференцированных эффекторных клеток с одновременным увеличением процентного содержания клеток центральной памяти. У больных с КРР увеличивается в 5,6 раза относительное содержание в регионарных лимфатических узлах Т-хелперов, экспрессирующих CD57.

У больных КРР увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4 и PD-1) на Т-хелперах в регионарных лимфатических узлах.

### Авторский вклад

Крюкова В.В. – 60% (разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи).

Цепелев В.Л. – 20% (написание текста статьи; научное редактирование; техническое редактирование; утверждение окончательного текста статьи).

Терешков П.П. – 20% (сбор данных; анализ и интерпретация данных).

### Список литературы

1. 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
2. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020; 5(1): 22. DOI: 10.1038/s41392-020-0116-z

3. Zheng Z., Wieder T., Mauerer B., Schäfer L., Kesselring R., Braumüller H. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(14): 11673. DOI: 10.3390/ijms241411673
4. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Уровень ко-ингибирующих иммунных контрольных точек в ткани опухоли у пациентов с новообразованиями толстой кишки. *Молекулярная медицина.* 2023; 21(1): 56–60. DOI: 10.29296/24999490-2023-01-08
5. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Концентрация ко-ингибирующих иммунных контрольных точек и их лигандов в крови у пациентов с опухолью толстой кишки. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(1): 56–62. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.56-62
6. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинцев И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии. *Медицинская иммунология.* 2015; 17(6): 525–538.
7. 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
8. Kawabe T., Yi J., Sprent J. Homeostasis of Naive and Memory T Lymphocytes. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2021; 13(9): a037879. DOI: 10.1101/cshperspect.a037879
9. Новик А.В., Кудрявцев И.В., Нехаева Т.Л., Емельянова Н.В., Данилова А.Б., Ефремова Н.А., Анохина Е.М., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Проценко С.А., Балдуева И.А. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 17(11): 10–14. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-10-14
10. Ratajczak W., Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. Immunological memory cells. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2018; 43(2): 194–203.
11. Кудрявцев И.В. Т-клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки. *Российский иммунологический журнал.* 2014; 8: 4(17). 947–964.
12. Kwiecień I., Rutkowska E., Sokołowski R., Bednarek J., Raniszewska, A., Jahnz-Różyk K., Rzepecki P., Domagała-Kulawik J. Effector memory T cells and CD45RO+ Regulatory T cells in metastatic vs. Non-metastatic lymph nodes in lung cancer patients. *Front. Immunol.* 2022; 13: 864497. DOI: 10.3389/fimmu.2022.864497
13. Espinosa J., Herr F., Tharp G., Bosinger S., Song M., Farris A.B. 3rd, George R., Cheeseman J., Stempora L., Townsend R., Durrbach A., Kirk A.D. CD57(+) CD4 T Cells Underlie Belatacept-Resistant Allograft Rejection. *Am. J. Transplant.* 2016; 16(4): 1102–1112. DOI: 10.1111/ajt.13613
- in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71(3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020; 5(1): 22. DOI: 10.1038/s41392-020-0116-z
3. Zheng Z., Wieder T., Mauerer B., Schäfer L., Kesselring R., Braumüller H. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(14): 11673. DOI: 10.3390/ijms241411673
4. Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. [Level of co-inhibitory immune checkpoints in tumor tissue in patients with colon neoplasms]. *Молекулярная медицина [Molecular Medicine].* 2023; 21(1): 56–60. DOI: 10.29296/24999490-2023-01-08 (in Russian)
5. Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. [Concentration of co-inhibitory immune checkpoints and their ligands in the blood of patients with colon tumor]. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия [Pathological Physiology and Experimental Therapy].* 2023; 67(1): 56–62. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.56-62 (in Russian)
6. Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K. [Determination of the main subpopulations of cytotoxic T-lymphocytes by multicolor flow cytometry]. *Медицинская иммунология [Medical Immunology].* 2015; 17(6): 525–538. (in Russian)
7. Mudrov V.A. [Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package]. *Забайкальский медицинский вестник [Transbaikalian Medical Bulletin].* 2020; 1: 140–150. DOI: 10.52485/19986173\_2020\_1\_140 (in Russian)
8. Kawabe T., Yi J., Sprent J. Homeostasis of Naive and Memory T Lymphocytes. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2021; 13(9): a037879. DOI: 10.1101/cshperspect.a037879
9. Novik A.V., Kudryavtsev I.V., Nekhaeva T.L., Emelyanova N.V., Danilova A.B., Efremova N.A., Anokhina E.M., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Teletaeva G.M., Protsenko S.A., Baldueva I.A. [Prognostic and predictive value of memory T cells in peripheral blood in patients with inoperable or metastatic melanoma]. *Эффективная фармакотерапия [Effective Pharmacotherapy].* 2021; 17(11): 10–14. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-10-14 (in Russian)
10. Ratajczak W., Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. Immunological memory cells. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2018; 43(2): 194–203.
11. Kudryavtsev I.V. [Memory T cells: main populations and differentiation stages]. *Российский иммунологический журнал [Russian Journal of Immunology].* 2014; 8: 4(17). 947–964. (in Russian)
12. Kwiecień I., Rutkowska E., Sokołowski R., Bednarek J., Raniszewska, A., Jahnz-Różyk K., Rzepecki P., Domagała-Kulawik J. Effector memory T cells and CD45RO+ Regulatory T cells in metastatic vs. Non-metastatic lymph nodes in lung cancer patients. *Front. Immunol.* 2022; 13: 864497. DOI: 10.3389/fimmu.2022.864497
13. Espinosa J., Herr F., Tharp G., Bosinger S., Song M., Farris A.B. 3rd, George R., Cheeseman J., Stempora L., Townsend R., Durrbach A., Kirk A.D. CD57(+) CD4 T Cells Underlie Belatacept-Resistant Allograft Rejection. *Am. J. Transplant.* 2016; 16(4): 1102–1112. DOI: 10.1111/ajt.13613

## References

1. 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

### Сведения об авторах:

**Крюкова Виктория Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0008-2228-3351>

**Цепелев Виктор Львович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-2166-5154>

**Терешков Павел Петрович** — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>