

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

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, г. Чита,
ул. Горького 39 а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Цепелев Виктор Львович,
e-mail: viktorcepelev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

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

Цель. Оценка субпопуляционного состава цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии на их поверхности ко-ингибирующих молекул в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки.

Методы. Методом проточной цитометрии определено относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах, субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов, а также экспрессия CD8-позитивными клетками иммунных контрольных точек (CTLA-4, PD-1, TIM-3) у 105 больных колоректальным раком III стадии. Контрольную группу составили 75 пациентов, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний.

Результаты исследования. У пациентов с КРР в регионарных лимфатических узлах в 1,6 раза уменьшается количество наивных CD8⁺ лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁺), в 2,6 раза увеличивается относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁻CCR7⁺), а также в 2,6 раза возрастает относительное содержание CD8-позитивных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57. У больных с КРР на поверхности CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов регионарных лимфатических узлов в 4,5 раза увеличивается экспрессия ко-ингибирующей молекулы CTLA-4, в 2,2 раза – PD-1 и в 1,7 раза – белка TIM-3.

Заключение. У больных КРР в регионарных лимфатических узлах изменяется субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов, что выражается в уменьшении доли наивных клеток и увеличении относительного содержания клеток эффекторной памяти. При КРР увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4, PD-1 и TIM-3) на цитотоксических Т-лимфоцитах в регионарных лимфатических узлах.

Ключевые слова: колоректальный рак, лимфатический узел, клеточный иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, ко-ингибирующие молекулы

Статья поступила: 20.12.2024
Статья принята: 04.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Цитотоксические Т-лимфоциты в регионарных лимфатических узлах при раке толстой кишки. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 106-113. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.11

CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES IN REGIONAL LYMPH NODES IN COLON CANCER

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

Chita State Medical Academy
(Gorky St. 39a, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Viktor L. Tsepelev,
e-mail: viktorcepelev@mail.ru

RESUME

Background. The study of the subpopulation composition of cytotoxic T lymphocytes 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).

The aim. To assess the subpopulation composition of cytotoxic T lymphocytes and the expression of co-inhibitory molecules on their surface in regional lymph nodes in patients with colon cancer.

Methods. The relative content of cytotoxic T lymphocytes in regional lymph nodes, the subpopulation composition of cytotoxic T lymphocytes, and the expression of immune checkpoints (CTLA-4, PD-1, TIM-3) by CD8-positive cells in 105 patients with stage III colorectal cancer were determined using flow cytometry. The control group consisted of 75 patients who underwent colon surgery for non-neoplastic diseases.

Results. In patients with CRC, the number of naive CD8⁺ lymphocytes (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁺) in regional lymph nodes decreases by 1.6 times, the relative content of cytotoxic T lymphocytes of effector memory (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁻) increases by 2.6 times, and the relative content of CD8-positive cells expressing CD57 on their surface increases by 2.6 times. In patients with CRC, on the surface of CD3⁺CD8⁺ lymphocytes of regional lymph nodes, the expression of the co-inhibitory molecule CTLA-4 increases by 4.5 times, PD-1 by 2.2 times, and TIM-3 protein by 1.7 times.

Conclusion. In patients with colorectal cancer, the subpopulation composition of cytotoxic T lymphocytes in regional lymph nodes changes, which is expressed in a decrease in the proportion of naive cells and an increase in the relative content of effector memory cells. In CRC, the expression of co-inhibitory molecules (CTLA-4, PD-1 and TIM-3) on cytotoxic T lymphocytes in regional lymph nodes increases.

Keywords: colorectal cancer, lymph node, cellular immunity, cytotoxic T lymphocytes, co-inhibitory molecules

Received: 20.12.2024
Accepted: 04.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Cytotoxic T lymphocytes in regional lymph nodes in colon cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 106-113. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.11

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее часто встречающихся форм злокачественных новообразований [1]. В последние годы перспективным направлением лечения данной категории больных следует считать таргетную иммунотерапию, основанную на применении ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). Таргетная терапия внесла существенный вклад в лечение некоторых видов рака, таких как меланома и немелкоклеточный рак легких [2]. Однако существенная доля пациентов, в том числе больные КРР, не дает ответа на подобное лечение. Это, вероятно, связано с низким уровнем инфильтрирующих иммунных клеток первичного очага злокачественного роста. Таким образом, очевидна необходимость поиска биомаркеров для персонализации лечения больных [3]. В качестве подобных критериев может выступать уровень инфильтрации опухоли и регионарных лимфатических узлов цитотоксическими Т-лимфоцитами, а также экспрессия последними ко-ингибирующих молекул, которые являются мишенью для таргетной терапии.

Цитотоксические Т-лимфоциты играют ведущую роль в механизмах онкорезистентности. Последние являются эффекторными клетками, которые распознают онкоантигены, презентованные дендритными клетками в ассоциации с молекулами МНС класса I. Цитотоксические Т-лимфоциты продуцируют цитотоксические молекулы, такие как гранзим и перфорин. В лимфоузле, дренирующем опухоль, цитотоксические Т-лимфоциты подвергаются дополнительному ко-стимулирующему воздействию со стороны CD4⁺ Т-клеток. После прайминга в лимфатическом узле цитотоксические Т-лимфоциты мигрируют в первичный очаг опухолевого роста. Данные клетки в опухолевом микроокружении при КРР продуцируют эффекторные цитокины (IL-12 и IFN- γ), экспрессируют хемокины: CXCL-9, CXCL-10 и CXCL-11 [4]. В настоящее время недостаточно изучены вопросы антигензависимой дифференцировки данных клеток при КРР. Цитотоксические Т-лимфоциты представляют собой гетерогенную популяцию, включающую наивные клетки, лимфоциты центральной и эффекторной памяти, терминально-дифференцированные CD45RA-позитивные Т-клетки (TEMRA). В процессе антигензависимой дифференцировки при злокачественных новообразованиях в крови увеличивается количество эффекторных клеток и клеток памяти [5]. Между тем, данных по субпопуляционному составу данных клеток в регионарных лимфатических узлах недостаточно.

Ранее нами было установлено, что в опухолевой ткани и крови увеличивается концентрация растворимой формы ингибирующих молекул (LAG-3, TIM-3, CTLA-4), а также их лигандов, что свидетельствует об участии последних в патогенезе КРР [6, 7]. Данные исследования требуют дальнейшего продолжения в плане изучения экспрессии ИКТ на иммунных клетках. В настоящее время недостаточно изучена экспрессия ко-ингибирующих белков на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах при КРР.

Данные исследования необходимы для разработки новых методов таргетной терапии колоректального рака.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка субпопуляционного состава цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии на их поверхности ко-ингибирующих молекул в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 105 больных колоректальным раком III стадии, из них у 93 (88,6 %) имел место рак ободочной кишки, у 12 (11,4 %) – прямой кишки. Во всех случаях опухоль была представлена аденокарциномой. Критерии включения: диагностированный и морфологически верифицированный колоректальный рак, первичный статус заболевания. Критерии исключения: больные, получавшие химио- или лучевую терапию; аутоиммунные, инфекционные заболевания; хронические воспалительные заболевания толстой кишки. Контрольную группу составили 75 больных, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний. В данную группу включены пациенты с травмой толстой кишки, врожденными аномалиями развития, дивертикулами толстого кишечника, а также больные с колостомами, сформированными по поводу ранения кишки. Возраст пациентов основной группы составил 64,0 [56,0; 69,5] года. В основной группе было 66 (62,9 %) женщин и 39 (37,1 %) мужчин. Возраст обследуемых контрольной группы составил 62,0 [50,0; 68,0] года. В контрольной группе было 47 (62,7 %) женщин и 28 (37,3 %) мужчин. Основная и контрольная группа больных сопоставима по полу ($\chi^2 = 0,001$, $p = 0,979$) и возрасту ($U = 3448,0$, $p = 0,155$).

Лимфатические узлы брыжейки толстой кишки у больных основной и контрольной групп забирали во время оперативного вмешательства, помещали в пробирку со стерильным физиологическим раствором и транспортировали в иммунологическую лабораторию в течение 30 минут с соблюдением температурного режима (+4–6 °C). Далее лимфатические узлы гомогенизировали с применением реагентов Tumor Dissociation Kit на гомогенизаторе gentleMACS Dissociator (Германия). Для получения суспензии клеток применяли капроновый фильтр 70 мкм (Miltenyi Biotec GmbH, Германия). Все исследования проводили в течение 6 часов после забора материала.

Исследование субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов осуществляли методом проточной цитометрии. Для этого использовали антитела против CD45 (клон J33); CD3 (клон UCHT1); CD8 (клон RPA-T8); CD45RA (клон 2H4LDH11LDB9) и CCR7 (клон G043H7). Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических

исследований [8]. На цитотоксических Т-лимфоцитах оценивали уровень поверхностных белков: CD57 (клон NC1), CD152 (CTLA-4) (клон BNI3), CD279 (PD-1) (клон EH12.2H7) и CD366 (Tim-3) (клон A18087E). Гистограммы распределения основных популяций цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессии маркеров активации и иммунных контрольных точек в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки представлены на рисунке 1.

Протоколы окрашивания выполняли в соответствии с рекомендациями производителя. Суспензию выделенных 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 забуференным физиологическим раствором с использованием реактивов Beckman Coulter, США. Далее все образцы подвергли анализу на проточном цитометре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Обработку данных выполняли при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (США).

Полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. Попарное сравнение показателей основной и контрольной групп проводили с помощью критерия Манна – Уитни, поскольку в исследуемых группах наблюдалось распределение признаков, отличное от нормального [9]. Статистическую обработку проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США).

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании,

проведение которого одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол № 98, от 11.11.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с КРР в регионарных лимфатических узлах не изменяется относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с группой контроля (табл. 1). Между тем, в лимфоидной ткани происходят структурные изменения субпопуляционного состава данных иммунных клеток в зависимости от степени дифференцировки. Так, в 1,6 раза уменьшается количество наивных CD8⁺ лимфоцитов (27,1 [19,8; 38,4] – в основной группе и 43,7 [29,1; 55,4] – в контрольной группе, ($p < 0,001$)). Одновременно с этим, в 2,6 раза увеличивается относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти (22,5 [16,2; 33,2] – в основной группе и 8,7 [6,4; 14,3] – в группе контроля, ($p < 0,001$)). Количество клеток центральной памяти (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁺) и терминально-дифференцированных Т-клеток (CD8⁺TEMRA) (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁺) в регионарных лимфатических узлах при раке толстой кишки достоверно не изменялось по отношению к контрольной группе (табл. 1). У больных КРР в регионарных лимфатических узлах в 2,6 раза увеличивается относительное содержание CD3⁺CD8⁺ клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57 (47,0 [33,5; 62,4] – в основной группе и 17,9 [11,6; 27,2] – в контрольной группе, ($p < 0,001$)).

ТАБЛИЦА 1

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

TABLE 1

CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES IN REGIONAL LYMPH NODES IN PATIENTS WITH COLON CANCER

Субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, %	Группа контроля, <i>n</i> = 75			Колоректальный рак, <i>n</i> = 105			Тестовая статистика	
	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	U Манна – Уитни	Значение <i>p</i>
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	22,5	33,6	41,5	24,9	33,2	39,7	3843,5	0,785
CD8 ⁺ Naive (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁺)	29,1	43,7	55,4	19,8	27,1	38,4	2180,5	< 0,001
CD8 ⁺ CM (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁺)	9,8	12,6	17,4	9,2	13,6	16,4	3643,0	0,393
CD8 ⁺ EM (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁺)	6,4	8,7	14,3	16,2	22,5	33,2	945,0	< 0,001
CD8 ⁺ TEMRA (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁺)	22,9	33,9	44,4	19,0	29,4	43,9	3602,5	0,331
CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD57 ⁺	11,6	17,9	27,2	31,5	47,0	62,4	674,0	< 0,001

Примечание: U – критерий Манна – Уитни, *p* – уровень значимости различий показателей больных раком толстой кишки и контрольной группы.

Установлено, что у больных раком толстой кишки среди изученных иммунных контрольных точек, наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования цитотоксических Т-лимфоцитов регионарных лимфатических узлов вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4) (табл. 2). Так, при КРР 35,0 % [16,9; 52,8] CD8-позитивных Т-лимфоцитов регионарных лимфатических узлов экспрессировали на своей поверхности CTLA-4, что превышало данный показатель группы контроля (7,8 % [3,5; 12,7]) в 4,5 раза ($p < 0,001$). Одновременно с этим, в 2,2 раза увеличивалась экспрессия ко-ингибирующей молекулы PD-1 ($p < 0,001$) на цитотоксических Т-лимфоцитах регионарных лимфатических узлов, и в 1,7 раза – иммунной контрольной точки TIM-3 ($p < 0,001$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования показали, что у больных колоректальным раком не изменяется относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов в регионарных лимфатических узлах по сравнению с группой контроля. При изучении субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов в лимфоидной ткани установлено, что при КРР происходит уменьшение доли наивных клеток ($CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^+$). Последние идентифицируют опухолевые антигены, презентируемые вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости, циркулируют в периферических лимфоидных органах и крови. Особенностью наивных Т-лимфоцитов 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 [10]. Данный тип клеток синтезирует интерлейкин-2 и не обладает эффекторными свойствами.

Одновременно с уменьшением количества наивных клеток нами зарегистрировано увеличение относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти в регионарных лимфатических узлах. Генерация Т-клеток памяти имеет ключевое значение в формировании противоопухолевого иммунного ответа. Следует отметить, что по мере дифференцировки CD8-позитивные клетки изменяют не только фенотип, но и свои функциональные характеристики [11]. Т-клетки эффекторной памяти имеют фенотип $CD45RA^+CD45RO^+CD62L^+CCR7^-$. Данный тип лимфоцитов секретирует ряд цитокинов, определяющих онкорезистентность и противоопухолевый иммунитет (IFN γ и IL-4) [4, 12]. Важнейшим отличием клеток эффекторной памяти является высокий уровень экспрессии адгезионных молекул, а также рецепторов для провоспалительных хемокинов, способствующих миграции данных клеток в первичный очаг опухолевого роста [13]. По мере утраты CCR7 и CD62 увеличивается способность клеток синтезировать эффекторные цитокины, проявлять цитотоксические свойства по отношению к злокачественным клеткам, при этом снижается способность к пролиферации.

До настоящего времени недостаточно изучены цитотоксические Т-лимфоциты опухолевого микроокружения, экспрессирующие CD57. Нами получены интересные данные, свидетельствующие о повышении экспрессии CD57 на цитотоксических Т-лимфоцитах ($CD3^+CD8^+$). Роль $CD3^+CD8^+CD57^+$ лимфоцитов в патогенезе колоректального рака требует дальнейшего изучения. Между тем, уже в настоящее время известно, что Т-клетки $CD57^+PD-1^-CD8^+$ секретируют перфорин и гранзимы, являющиеся ключевым фактором киллинга злокачественных клеток [14].

Цитотоксические Т-лимфоциты экспрессируют различные ко-ингибиторные молекулы, которые препятствуют ко-стимулирующему сигналу, необходимому для активации клеток. Нами изучена экспрессия трех ко-ингибирующих белков на цитотоксических

ТАБЛИЦА 2

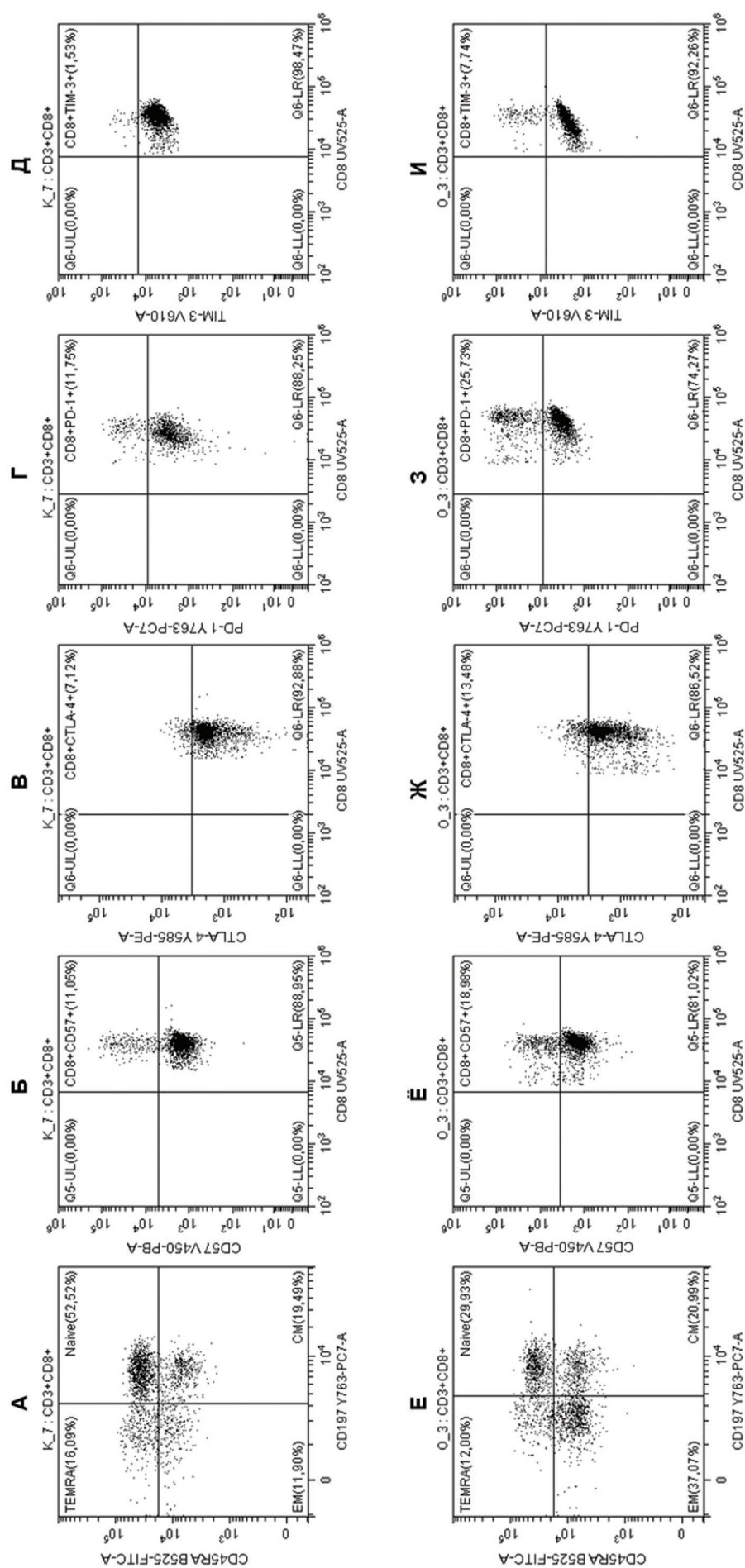
ЭКСПРЕССИЯ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ЦИТОТОКСИЧЕСКИМИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ В РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, %	Группа контроля, $n = 75$			Колоректальный рак, $n = 105$			Тестовая статистика	
	Q_1	Me	Q_3	Q_1	Me	Q_3	U Манна – Уитни	Значение p
$CD8^+CTLA-4^+$	3,5	7,8	12,7	16,9	35,0	52,8	795,5	$< 0,001$
$CD8^+PD-1^+$	12,9	19,2	37,5	26,2	41,8	51,2	1851,0	$< 0,001$
$CD8^+TIM-3^+$	1,5	2,3	4,1	2,3	3,8	6,6	2626,5	$< 0,001$

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

TABLE 2

EXPRESSION OF IMMUNE CHECKPOINTS BY CYTOTOXIC T LYMPHOCYTES IN REGIONAL LYMPH NODES OF COLORECTAL CANCER PATIENTS



Примечание: гистограммы А-Д – контрольная группа, Е-И – больные раком толстой кишки. Гистограммы – тактика «гейтирования», основанная на оценке экспрессии CD45RA и CD197 в контрольной группе (А) и группе больных раком толстой кишки (Е). Оценка уровня экспрессии CD57, CTLA-4, PD-1, Tim-3 цитотоксическими Т-лимфоцитами в контрольной группе (гистограммы Б-Д) и группе больных раком толстой кишки (гистограммы Е-И).

РИС. 1.

Гистограммы распределения основных популяций цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессии маркеров активации и иммунных контрольных точек в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки.

FIG. 1.

Histograms of the distribution of the main populations of cytotoxic T lymphocytes, expression of activation markers and immune checkpoints in regional lymph nodes in patients with colon cancer.

Т-лимфоцитах регионарных лимфатических узлов. Установлено, что у больных КРР вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования CD8-позитивных клеток вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4), также молекулы TIM-3 и PD-1. Повышение экспрессии молекул контрольных точек и их лигандов на CD8⁺ лимфоцитах регионарных лимфатических узлов приводит к подавлению пролиферации, продукции эффекторных цитокинов и, в конечном итоге, к дисфункции и истощению Т-клеток [15]. Полученные результаты имеют важное практическое значение при планировании иммунотерапии больных КРР, основанной на использовании моноклональных антител к указанным ко-ингибирующим белкам.

ВЫВОДЫ

У больных КРР в регионарных лимфатических узлах изменяется субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов, что выражается в уменьшении доли наивных клеток и увеличении относительного содержания клеток эффекторной памяти, а также возрастает относительное содержание CD8-позитивных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57. При КРР увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4, PD-1 и TIM-3) на цитотоксических Т-лимфоцитах в регионарных лимфатических узлах. Наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования цитотоксических Т-лимфоцитов вносит белок CTLA-4.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
2. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020; 5(1): 1-30. doi: 10.1038/s41392-020-0116-z
3. Тишина А.В., Владимирова Л.Ю., Сагакянц А.Б., Дженкова Е.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю. Иммунологические аспекты прогрессирования колоректального рака. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2024; 5(1): 52-59. [Tishina AV, Vladimirova LYu, Sagakyants AB, Dzhenkova EA, Novikova IA, Zlatnik EYu. Immunologi-

cal aspects of colorectal cancer progression. *South-Russian Journal of Oncology*. 2024; 5(1): 52-59. (In Russ.)). doi: 10.37748/2686-9039-2024-5-1-6

4. Zheng Z, Wieder T, Mauerer B, Schäfer L, Kesselring R, et al. 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

5. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., и др. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(2): 227-240. [Kudryavtsev IV, Borisov AG, Vasilyeva EV, Krobinec II, Savchenko AA, et al. Phenotypic characteristics of cytotoxic T lymphocytes: regulatory and effector molecules. *Medical Immunology*. 2018; 20(2): 227-240. (In Russ.)). doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240

6. 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. [Chetveryakov AV, Tsepelev VL. Level of co-inhibitory immune checkpoints in tumor tissue in patients with colon neoplasms. *Molecular Medicine*. 2023; 21(1): 56-60 (In Russ.)).

7. 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. [Chetveryakov AV, Tsepelev VL. Concentration of co-inhibitory immune checkpoints and their ligands in the blood of patients with colon tumor. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2023; 67(1): 56-62 (In Russ.)).

8. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец 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. [Kudryavtsev IV, Borisov AG, Krobinec II, Savchenko AA, Serebryakova MK. Determination of the main subpopulations of cytotoxic T lymphocytes by multicolor flow cytometry. *Medical Immunology*. 2015; 17 (6): 525-538 (In Russ.)).

9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 140-150. [Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2020; 1: 140-150 (In Russ.)).

10. Kawabe T, Yi J, Sprent J. Homeostasis of naive and memory T lymphocytes. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2021; 13(9): 037879. doi: 10.1101/cshperspect.a037879

11. Новик А.В., Кудрявцев И.В., Нехаева Т.Л., Емельянова Н.В., Данилова А.Б. и др. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метаста-

тической меланомой. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17(11): 10-14. [Novik AV, Kudryavtsev IV, Nekhaeva TL, Emelyanova NV, Danilova AB, et al. Prognostic and predictive value of memory T cells in the peripheral blood of patients with inoperable or metastatic melanoma. *Effective pharmacotherapy*. 2021; 17(11): 10-14 (In Russ.)].

12. Ratajczak W, Niedźwiedzka-Rystwej P, Tokarz-Deptuła B, Deptuła W. Immunological memory cells. *Central European Journal of Immunology*. 2018; 43(2): 194-203. doi: 10.5114/ceji.2018.77390

13. Kwiecień I, Rutkowska E, Sokołowski R, Bednarek J, Raniszewska A, et al. Effector memory T cells and CD45RO+ Regulatory T cells in metastatic vs. Non-metastatic lymph

nodes in lung cancer patients. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 864497. doi: 10.3389/fimmu.2022.864497

14. Hossain MA, Liu G, Dai B, Si Y, Yang Q, Wazir J, et al. Reinvigorating exhausted CD8+ cytotoxic T lymphocytes in the tumor microenvironment and current strategies in cancer immunotherapy. *Medicinal Research Reviews*. 2021; 41(1): 156-201. doi: 10.1002/med.21727

15. Мерфи К., Уивер К. *Иммунобиология по Джанвэю; пер. с англ.; под ред. Игнатьевой Г.А., Свитич О.А., Дьякова И.Н.* - М.: Логосфера. 2020. [Murphy K, Weaver K. *Immunobiology according to Janway; lane from English; edited by G.A. Ignatieva, O.A. Svitich, I.N. Dyakova.* - М.: Logosphere. 2020 (In Russ.)].

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» Минздрава РФ; e-mail: oigen72@yandex.ru, <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» Минздрава РФ; e-mail: viktorcepelev@mail.ru, <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» Минздрава РФ; e-mail: tpp6915@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Information about the authors

Victoria V. Kryukova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of hospital surgery with a course in pediatric surgery, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: oigen72@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-2228-3351>

Viktor L. Tsepelev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of hospital surgery with a course in pediatric surgery, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: viktorcepelev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2166-5154>

Pavel P. Tereshkov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of experimental and clinical biochemistry and immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: tpp6915@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>