

Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П., Себаочжай А.В.
**СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ Т-ХЕЛПЕРОВ ОПУХОЛЕВОГО
 МИКРООКРУЖЕНИЯ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ**
 ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
 здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького 39а

Аннотация. Цель – изучение субпопуляционного состава Т-хелперов в опухолевом микроокружении у больных раком толстой кишки.

Материалы и методы. Методом проточной цитофлуориметрии определено относительное содержание Т-хелперов опухолевого микроокружения, субпопуляционный состав Т-хелперов, а также экспрессия CD4-позитивными клетками ко-ингибирующих белков (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. У пациентов с колоректальным раком (КРР) в опухолевом микроокружении в 1,4 раза увеличивается относительное содержание Т-хелперов, в 1,8 раза снижается доля наивных клеток ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^+$), возрастает относительное содержание Т-хелперов центральной памяти ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^+$), снижается количество CD4-позитивных клеток эффекторной памяти ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^-$) и терминально-дифференцированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^-$). У больных с КРР на поверхности $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов в микроокружении опухоли в 4,1 раза возрастает экспрессия CD57, в 5,5 раза – ко-ингибирующей молекулы CTLA-4 и в 1,8 раза – белка PD-1.

Заключение. У больных с КРР в микроокружении опухоли 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.

Ключевые слова: колоректальный рак, опухолевое микроокружение, клеточный иммунитет, Т-хелперы

Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P., Sebaochzhay A.V.
**SUBPOPULATION COMPOSITION OF T-HELPER CELLS IN THE TUMOR
 MICROENVIRONMENT IN COLON CANCER**
 Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000

Objective – to study the subpopulation composition of T-helpers in the tumor microenvironment of patients with colon cancer.

Materials and methods. The relative content of T-helpers in the tumor microenvironment, the subpopulation composition of T-helpers, and the expression of co-inhibitory proteins (CTLA-4, PD-1, TIM-3) by CD4-positive cells were determined by flow cytometry in 105 patients with stage III colorectal cancer. The control group consisted of 75 patients who underwent colon surgery for non-neoplastic diseases.

Results. In patients with colorectal cancer (CRC), the relative content of T-helpers in the tumor microenvironment increases by 1.4, the proportion of naive cells ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^+$) decreases by 1.8 times, the relative content of central memory T-helpers ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^+$) increases, the number of CD4-positive effector memory cells ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^-$) and terminally differentiated T-helpers ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CCR7^-$) decreases. In patients with CRC, on the surface of $CD3^+CD4^+$ lymphocytes in the tumor microenvironment, the expression of CD57 increases by 4.1 times, the co-inhibitory molecule CTLA-4 by 5.5 times, and the PD-1 protein by 1.8 times.

Conclusion. In patients with colorectal cancer, the subpopulation composition of T-helpers in the tumor

microenvironment changes, which is expressed in a decrease in the proportion of naive cells and the most differentiated effector cells with a simultaneous increase in the percentage of central memory cells.

Keywords: colorectal cancer, tumor microenvironment, cellular immunity, T-helpers

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре онкологических заболеваний. Несмотря на то, что в настоящее время существуют современные методы комплексного лечения, включающие хирургический, химио- и иммунотерапию, показатели пятилетней выживаемости при КРР сохраняются на низком уровне [1]. 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 [2]. Между тем, подавляющее большинство случаев КРР представляют собой опухоли с низким уровнем инфильтрирующих иммунных клеток, при которых иммунотерапия пока не имеет значимой клинической пользы.

В настоящее время при КРР достаточно полно изучены цитотоксические Т-лимфоциты опухолевого микроокружения. Показано, что они могут истощаться, входить в состояние гипореактивности или становиться дисфункциональными и экспрессировать высокие уровни молекул иммунных контрольных точек [3]. 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 [4, 5]. Данные исследования требуют дальнейшего продолжения в плане изучения экспрессии ИКТ на иммунных клетках. В настоящее время недостаточно изучены CD4-позитивные Т-клетки опухолевого микроокружения при КРР, а также экспрессия на их поверхности ко-ингибирующих белков. Данные исследования необходимы для разработки новых методов таргетной терапии колоректального рака.

Целью нашей работы явилось изучение субпопуляционного состава Т-хелперов в опухолевом микроокружении 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. 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. У 3 (2,9%) пациентов наблюдалась IIIA стадия, у 63 (60,0%) – IIIB, у 39 (37,1%) – IIIC стадия. Во всех случаях опухоль была представлена аденокарциномой. По степени дифференцировки злокачественного новообразования больные распределились следующим образом: в 8 случаях (7,6%) имела место высокодифференцированная опухоль (G1); в 88 случаях (83,8%) – умереннодифференцированная (G2); в 9 случаях (8,6%) – низкодифференцированная (G3).

Контрольную группу составили 75 больных, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний (колостомы, дивертикулярная болезнь, врожденная аномалия развития).

Фрагменты опухолевой ткани, полученной во время оперативного вмешательства, гомогенизировали с применением реагентов TumorDissociationKit на гомогенизаторе GentleMACS Dissociator (Германия). Для получения суспензии клеток применяли капроновый фильтр 70 мкм (Miltenyi BiotecGmbH, Германия). Все исследования проводились в течение 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 образцы подвергли анализу на проточном цитометре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Из каждого образца собирали не менее 50 000 клеток

CD3+ 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. Попарное 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 и их обсуждение. У больных колоректальным раком происходят структурные изменения клеточного состава лимфоцитов в опухоли, что выражается в увеличении в 1,2 раза общего количества лимфоцитов в опухолевой ткани по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$), снижении количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) ($p < 0,05$) и увеличении в 1,4 раза относительного содержания CD4-позитивных клеток (31,4 [23,8; 43,7] – в контроле и 44,4 [23,8; 43,7] – у больных с КРР) ($p < 0,001$) (табл. 1). Далее мы проводили анализ субпопуляций Т-хелперов опухолевого микроокружения в зависимости от их уровня дифференцировки. По мере дифференцировки CD4-позитивные клетки изменяют не только фенотип, но и свои функциональные характеристики. Так, в ткани опухоли при КРР происходит уменьшение количества наивных Т-хелперов (CD4⁺Naive, CD197⁺CD45RA⁺) в 1,8 раза по отношению к контрольной группе ($p = 0,002$). Одновременно с этим возрастает относительное содержание CD4 позитивных лимфоцитов центральной памяти (CD4⁺CM (CD197⁺CD45RA⁻) с 30,6 [20,8; 47,8] в контроле до 47,9 [32,9; 61,8] у больных с КРР ($p < 0,001$). Следует отметить, что в опухолевом микроокружении при раке толстой кишки происходит снижение количества более зрелых форм Т-хелперов. Так, относительное содержание клеток эффекторной памяти (CD197⁻CD45RA⁻) уменьшается в 1,3 раза ($p < 0,005$), а терминально-дифференцированных Т-клеток (CD197⁻CD45RA⁺) – в 1,8 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). У больных с КРР увеличивается в 4,1 раза относительное содержание в опухолевой ткани CD4-позитивных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57 (14,2 [6,8; 25,3] – в основной группе и 3,2 [1,7; 4,6] – в контрольной группе).

Таблица 1

Т-хелперы опухолевого микроокружения при колоректальном раке

Субпопуляции 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
Лимфоциты	21,72	26,89	32,64	22,1	32,44	42,89	2968,5	0,005
Т-лимфоциты (CD3 ⁺)	63,2	76,85	85,54	55,69	67,07	81,41	2263,5	0,006
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	23,82	31,4	43,67	35,4	44,41	57,96	1952	<0,001
CD4 ⁺ Naive (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁺)	6,89	14,37	20,69	5,81	8,03	13,07	2872,5	0,002
CD4 ⁺ CM (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁺)	20,77	30,62	47,77	32,99	47,92	61,8	2086,5	<0,001
CD4 ⁺ EM (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁻ CCR7 ⁻)	25,94	40,73	62,42	19,34	32,56	51,21	2971	0,005
CD4 ⁺ TEMRA (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CCR7 ⁻)	4,73	7,97	10,67	2,31	4,55	6,42	1875	<0,001
CD4 ⁺ CD57 ⁺	1,67	3,42	4,55	6,81	14,18	25,25	811	<0,001

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

Наши наблюдения показали, что у больных КРР среди изученных ко-ингибирующих молекул, наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования Т-хелперов вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4) (табл. 2). Так, у больных раком толстой кишки в опухолевой ткани 29,6% [19,1; 46,3] CD3⁺CD4⁺лимфоцитов экспрессировали на своей поверхности CTLA-4, что превышало данный показатель контрольной

группы (5,4% [3,09; 9,05]) в 5,5 раза ($p < 0,001$). Одновременно с этим в 1,8 раза увеличивалась экспрессия PD-1 на Т-хелперах опухолевого микроокружения ($p < 0,001$). Достоверных различий уровня экспрессии иммунной контрольной точки TIM-3 CD4-позитивными клетками в опухолевой ткани у больных КРР и пациентов контрольной группы не обнаружено ($p = 0,231$) (табл. 2).

Таблица 2

Экспрессия иммунных контрольных точек Т-хелперами опухолевого микроокружения при колоректальном раке

Субпопуляции	Группа контроля, n = 75			Колоректальный рак, n = 105			Тестовая статистика	
Т-лимфоцитов, %	Q ₁	Me	Q ₃	Q ₁	Me	Q ₃	U Манна-Уитни	Значение p
CD4 ⁺ CTLA-4 ⁺	3,09	5,39	9,05	19,13	29,59	46,29	41,5	<0,001
CD4 ⁺ PD-1 ⁺	20,2	30,08	36,55	41,52	53,21	72,26	744,5	<0,001
CD4 ⁺ TIM-3 ⁺	10,73	19,62	25,71	12,55	19,76	29,42	3524,5	0,231

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

Наши исследования показали, что у больных колоректальным раком происходят изменения клеточного состава лимфоцитов в опухоли, что выражается в увеличении общего количества лимфоцитов в опухолевой ткани, снижении числа Т-лимфоцитов и увеличении относительного содержания CD4-позитивных клеток. При изучении субпопуляций Т-хелперов в первичном очаге опухолевого роста нами установлено, что при КРР происходит уменьшение доли наивных клеток. 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 (CM) экспрессируют CD45R0, CD62L, CD27, CD28. Данные клетки прошли антигензависимую дифференцировку и они обладают способностью длительно циркулировать в организме [10, 11].

Более того, результаты наших исследований показали, что в очаге злокачественного роста при КРР уменьшается относительное содержание зрелых форм Т-хелперов (эффекторной памяти; терминально-дифференцированные Т-клетки и Т-хелперы, экспрессирующие CD57).

Т-клетки эффекторной памяти (EM) имеют фенотип CD45RA-CD45R0⁺CD62L-CCR7⁻. По сравнению с клетками CM, данный тип лимфоцитов секретирует ряд цитокинов, определяющих онкорезистентность и противоопухолевый иммунитет. Т-хелперы EM являются основными продуцентами IFN γ и IL-4. Важнейшим отличием Т-хелперов EM является высокий уровень экспрессии адгезионных молекул, а также рецепторов для провоспалительных хемокинов, способствующих миграции данных клеток в первичный очаг опухолевого роста [12]. Терминально-дифференцированные CD45RA-позитивные Т-клетки (TEMRA) (CD45RA⁺CD45R0-CD62L-CCR7⁻) являются финальной стадией созревания Т-лимфоцитов. Они обладают низкой пролиферативной активностью, но в то же время обладают повышенной способностью к синтезу ряда эффекторных молекул, определяющих силу противоопухолевого иммунного ответа [11, 13].

До настоящего времени недостаточно изучены Т-хелперы опухолевого микроокружения, экспрессирующие CD57, в отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов. Нами получены интересные данные, свидетельствующие о повышении экспрессии CD57 на данных клетках. Роль CD4⁺CD57⁺ лимфоцитов в патогенезе колоректального рака требует дальнейшего изучения. Между тем уже в настоящее время известно, что Т-клетки CD57⁺PD-1⁺CD4 являются полифункциональными, продуцируя как IFN- γ , так и TNF- α . Кроме того, все Т-клетки CD57⁺ CD4 экспрессировали высокие

уровни гранзима В по сравнению с Т-клетками CD57 – CD4 [13].

Нами изучена экспрессия трех ко-ингибирующих белков на Т-хелперах опухолевого микроокружения. 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:

1. В первичном очаге опухолевого роста 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 4,1 раза относительное содержание в опухолевой ткани Т-хелперов, экспрессирующих CD57.

2. У больных КРР увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4 и PD-1) на Т-хелперах опухолевого микроокружения.

Сведения о вкладе каждого автора в работу:

Крюкова В.В. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования; анализ и интерпретация данных; анализ литературы по теме исследования; написание текста статьи);

Цепелев В.Л. – 30% (написание текста статьи; научное редактирование; техническое редактирование; утверждение окончательного текста статьи);

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

Себаочжай А.В. – 10% (сбор данных; анализ литературы по теме исследования).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие научной специальности.

Материалы статьи соответствуют научной специальности:

3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., 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.
2. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal transduction and targeted therapy. 2020. 5(1). 1–30. DOI <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>.
3. Zheng Z., Wieder T., Maurer 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. <https://doi.org/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.
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.
6. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кроби́нец 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.
8. Kawabe T., Yi J., Sprent J. Homeostasis of naive and memory T lymphocytes. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2021. 13 (9). 037879.
9. 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 метастатической меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2021. 17 (11). 10–14.
10. Ratajczak W., Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. Immunological memory cells. Central European Journal of Immunology. 2018. 43 (2). 194–203.
11. Кудрявцев И.В. Т-клетки памяти: основные популяции и стадии дифференцировки. Российский иммунологический журнал. 2014. 8 (17). 4. 947–964.
12. 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.
13. Espinosa F., Herr G., Tarp S. et al. CD57⁺CD4 T Cells underlie belatacept-resistant allograft rejection. American Journal of Transplantation. 2016. 16 (4). 1102–1112.

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., 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.
2. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal transduction and targeted therapy. 2020. 5 (1). 1–30. DOI <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>.
3. Zheng Z., Wieder T., Mauere 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. <https://doi.org/10.3390/ijms241411673>.
4. Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. Level of co-inhibitory immune checkpoints in tumor tissue in patients with colon neoplasms. Molecular Medicine. 2023. 21 (1). 56–60.
5. Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. 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.
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. Medical Immunology. 2015.17 (6). 525–538.
7. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. Transbaikal Medical Bulletin. 2020. 1. 140–150.
8. Kawabe T., Yi J., Sprent J. Homeostasis of naive and memory T lymphocytes. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2021. 13 (9). 037879.
9. Novik A.V., Kudryavtsev I.V., Nekhaeva T.L., Emelyanova N.V., Danilova A.B. et al. Prognostic and predictive value of memory T cells in peripheral blood in patients with inoperable or metastatic melanoma. Effective pharmacotherapy. 2021. 17 (11). 10–14.
10. Ratajczak W., Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. Immunological memory cells. Central European Journal of Immunology. 2018. 43 (2). 194–203.
11. Kudryavtsev I.V. Memory T-cells: main populations and differentiation stages. Russian Journal of Immunology. 2014. 8 (17). 4. 947–964.
12. 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.

13. Espinosa F., Herr G., Tarp S. et al. CD57⁺CD4 T Cells underlie belatacept-resistant allograft rejection. American Journal of Transplantation. 2016. 16 (4). 1102–1112.

Сведения об авторах:

1. **Крюкова Виктория Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: oigen72@yandex.ru, Author ID РИНЦ: 357867, ORCID ID: 0009-0008-2228-3351.
2. **Цепелев Виктор Львович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: viktorcepelev@mail.ru, Author ID РИНЦ: 469488, ORCID ID: 0000-0002-2166-5154.
3. **Терешков Павел Петрович**, к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, e-mail: tpp6915@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8601-3499.
4. **Себаочжай Алина Вадимовна**, студентка 6 курса лечебного факультета, e-mail: 27101978elena@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-2357-1241.

Corresponding authors:

1. **Kryukova V.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, e-mail: oigen72@yandex.ru, Author ID РИНЦ: 357867, ORCID ID: 0009-0008-2228-3351.
2. **Tsepelev V.L.**, Doctor of Medical Science, Professor, The head of Hospital Surgery department with a Course in Pediatric Surgery, e-mail: viktorcepelev@mail.ru, Author ID РИНЦ: 469488, ORCID ID: 0000-0002-2166-5154.
3. **Tereshkov P.P.**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, e-mail: tpp6915@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8601-3499.
4. **Sebaochzhay A.V.**, 6th year student of the medical faculty, e-mail: 27101978elena@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-2357-1241.

Информация.

Дата опубликования – 27.12.2024