

doi : 10.52485/19986173_2026_2_162

УДК: 616.34-006.6:612.42

3.3.3. – Патологическая физиология (медицинские науки).

Миронов А.А., Крюкова В.В., Цепелев В.Л.

СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького 39а

Резюме. В статье обобщены современные данные о составе, функциональном состоянии и роли субпопуляций Т-лимфоцитов в противоопухолевом иммунном ответе у пациентов с колоректальным раком. Проанализированы при колоректальном раке данные о CD8+, CD4+, регуляторных Т-клетках (Treg), тканерезистентных клетках памяти (TRM), а также нетрадиционных субпопуляций (iNKT и $\gamma\delta$ -Т-клеток). Показано, что преобладание CD8+ и Th1 связано с благоприятным прогнозом, тогда как функциональное истощение Т-клеток ассоциировано с коэкспрессией PD-1, TIM-3, LAG-3 и TIGIT, что отражает иммунную дисфункцию и может свидетельствовать о прогрессировании заболевания. Отмечено контекст-зависимое влияние Th2- и Th17-клеток. Описано функциональное истощение тканерезистентных CD8+ Trm-клеток в опухолевом микроокружении при прогрессировании заболевания.

Обзор показывает, что иммунный ландшафт колоректального рака формируется взаимодействием различных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет функциональной и количественной неоднородности, подчеркивая важность данных характеристик для разработки прогностических биомаркеров и персонализированных стратегий иммунотерапии.

Ключевые слова: колоректальный рак, Т-лимфоциты, противоопухолевый иммунитет

Mironov A.A., Kryukova V.V., Tsepelev V.L.

T-LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN COLORECTAL CANCER
Chita State Medical Academy, 39a Gorky St. Chita, Russia, 672000

Resume. This review summarizes current data on the composition, functional state, and role of T-lymphocyte subpopulations engaged in the antitumour immune response in patients with colorectal carcinoma. The distinct functional states of CD8+, CD4+ T-cells, regulatory T-cells (Treg), tissue-resident memory T-cells (TRM) and unconventional lymphocyte populations- including invariant natural killer (iNKT) and $\gamma\delta$ -T-cells- are examined within the colorectal tumour microenvironment. It has been shown that a prevalence of CD8+ and Th1 cells is associated with a favorable prognosis, whereas functional exhaustion of T cells with co-expression of PD-1, TIM-3, LAG-3, and TIGIT reflects immune dysfunction and may indicate disease progression. A context-dependent influence of Th2 and Th17 cells has been noted. The functional exhaustion of tissue-resident memory CD8+ Trm cells in the tumor microenvironment during disease progression is described.

This review demonstrates that the immune landscape of colorectal cancer is shaped by the interplay of diverse T-lymphocyte subpopulations driven by their functional and quantitative heterogeneity, thereby underscoring the significance of these characteristics for the development of prognostic biomarkers and personalized immunotherapeutic strategies.

Keywords: colorectal cancer, T lymphocytes, antitumor immunity

Введение.

Колоректальный рак (КРР) остается одной из ведущих причин онкологической смертности в мире, занимая третье место по распространенности среди всех злокачественных новообразований [1]. Несмотря на значительный прогресс в хирургическом лечении и химиотерапии, а также внедрение

таргетных препаратов, прогноз при метастатическом КРР остается неблагоприятным, что определяет необходимость разработки новых терапевтических подходов [2]. В настоящее время фундаментальное понимание роли иммунной системы в развитии и прогрессии опухолей претерпело существенную трансформацию – от классической концепции иммунного надзора до современной теории иммунного редактирования опухоли. Многие авторы считают Т-лимфоциты наиболее перспективной клеткой-мишенью в разработке новых иммунотерапевтических методов лечения больных со злокачественными новообразованиями.

Т-лимфоциты представляют собой ключевой компонент противоопухолевого иммунитета, выполняя функции распознавания опухолевых антигенов, координации иммунного ответа и прямого цитотоксического воздействия на трансформированные клетки [3]. Исследования показывают, что эффективность терапии колоректального рака зависит от соотношения различных субпопуляций Т-лимфоцитов [4].

Материалы и методы

Проанализированы источники литературы за 2018–2025 г.г, баз Pubmed, JAMA Network, elibrary, с использованием поисковых систем google, Yandex, google scholar, по ключевым словам: колоректальный рак, Т-лимфоциты, противоопухолевый иммунитет.

Цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ, CD8⁺) – это эффекторные клетки иммунной системы, способные к распознаванию и элиминации чужеродных антигенов. Метаанализ, включавший данные более 2000 пациентов, показал, что низкая плотность CD8⁺ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (Tumor-Infiltrating Lymphocytes – TIL) до и после начала лечения коррелирует со снижением общей и безрецидивной выживаемости у больных КРР. Важно отметить, что прогностическое значение CD8⁺ Т-клеток различается в зависимости от локализации опухоли – их влияние наиболее выражено при правосторонней локализации КРР [5].

Установлены значительные изменения субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль ЦТЛ при КРР. Методом проточной цитометрии показано, что в первичном очаге опухолевого роста у больных КРР III стадии, по сравнению с контрольной группой, снижается доля наивных и терминально-дифференцированных CD8⁺Т-клеток, возрастает относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов центральной и эффекторной памяти. Эти данные свидетельствуют о перераспределении субпопуляций CD8⁺ Т-лимфоцитов в сторону клеток памяти, что может отражать хроническую антигенную стимуляцию в опухолевом микроокружении [6].

Дифференцировка на субпопуляции CD8⁺ Т-лимфоцитов — это сложный многоступенчатый процесс, в результате которого из наивных Т-клеток формируются различные по функциональному состоянию и рецепторному составу группы, такие как центральные клетки памяти, эффекторные клетки памяти и терминально-дифференцированные эффекторные клетки.

Наивные Т-клетки (naïve T-cells – TN, CD45RO⁺CCR7⁺) – это клетки иммунной системы, обладающие высоким пролиферативным потенциалом, которые при наличии антигенной стимуляции приобретают эффекторные функции. Показано, что данная группа клеток у пациентов с КРР локализуется преимущественно в периферической крови и вторичных лимфоидных органах, но практически не обнаруживается в опухолевом микроокружении. При помощи сравнительного фенотипирования CD8⁺ Т-клеток опухоли и периферической крови выявлено, что наивные Т-клетки при презентации опухолевых антигенов быстро активируются и дифференцируются в эффекторные и клетки памяти, инфильтрируя ткань опухоли [7].

Центральные клетки памяти (central memory T-cells – TCM, CD45RO⁺CCR7⁺) локализуются преимущественно в лимфатических органах, обладают высоким пролиферативным потенциалом и способностью к самообновлению. В контексте противоопухолевого иммунитета являются субстратом для дифференцировки в ЦТЛ, о чем в том числе свидетельствует связь повышенного содержания TCM в опухолевых инфильтратах с улучшенной общей выживаемостью пациентов [8].

Основной фракцией являются эффекторные клетки памяти (effector memory T-cells – TEM, CD45RO⁺CCR7⁺), которые характеризуются быстрым функциональным ответом на появление

опухолевых антигенов. Высокая плотность в опухолевой ткани данных клеток коррелирует со сниженным риском прогрессирования заболевания [9].

При длительной антигенной стимуляции, характерной для опухолевого микроокружения при КРР, из ТЕМ формируются терминально-дифференцированные эффекторные клетки (terminally differentiated effector memory T-cells – TEMRA, CD45RA⁺CCR7⁺). Данные клетки экспрессируют маркеры функционального истощения, такие как PD-1 и CD57, при этом обладают выраженной цитотоксичностью и сниженной пролиферативной способностью, что ассоциировано с неблагоприятными иммунными условиями в опухоли [10].

Функциональное состояние CD8⁺ Т-клеток при КРР характеризуется динамическим изменением экспрессивных профилей и переходом от функциональных к выраженно истощенным фенотипам Т-клеток, что отражается на их способности к ответу на антиген в зависимости от стадии заболевания и состояния опухолевого микроокружения (TME). Показано, что увеличение доли таких фенотипов наблюдается при прогрессировании заболевания [11].

Ключевую роль в поддержании гетерогенности и функционального потенциала популяции CD8⁺ Т-лимфоцитов при КРР играет баланс транскрипционных программ, регулирующих эффекторную активность и истощение. Показано, что делеция транскрипционного фактора TCF1 в CD8⁺ Т-клетках приводит к выраженному снижению их численности и нарушению эффекторных функций, включая продукцию IFN-γ и TNF-α, дегрануляцию и экспрессию CD107a, а также к уменьшению уровня перфорина [12].

В свою очередь транскрипционный фактор TOX (thymocyte selection-associated HMG box), благодаря хронической антигенной стимуляции, запускает перепрограммирование эпигенома, обеспечивающее проникновение истощенных Т-клеток (exhausted T-cells – Tex) и повышающее экспрессию рецепторов иммунных контрольных точек. Гиперэкспрессия TOX сопряжена с подавлением пролиферативного потенциала и цитокинового ответа, что соответствует финальной стадии истощения CD8⁺ Т-лимфоцитов. Среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) при КРР выделяется субпопуляция CD8⁺ TIL, в которой обнаруживаются повышенные уровни PD-1 и TIM-3, что связывается с неблагоприятным прогнозом при КРР, так как данная субпопуляция демонстрирует значительную функциональную недостаточность, утрачивая способность к делению и секреции TNF-α, TNF-γ и IL-2. Данные The Cancer Genome Atlas показывают, что экспрессия HAVCR2 (кодирующего TIM-3) была выше, чем PDCD1 (кодирующего PD-1) в терминально истощенных CD8⁺Т-клетках, что предполагает большую специфичность TIM-3 в качестве маркера функционального истощения [13]. Исследования показывают, что у пациентов с КРР на поверхности CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в микроокружении опухоли экспрессия CTLA-4 возрастает в 1,9 раза, а TIM-3 – в 2,5 раза. Кроме того, экспрессия CD57, маркера терминальной дифференцировки Т-клеток увеличивается в 1,9 раза [14].

CD4⁺ Т-хелперы

Т-хелперы (CD4⁺ Т-лимфоциты) – ключевая в регулировании противоопухолевого иммунного ответа субпопуляция. Состав и функциональная направленность CD4⁺ Т-клеток при КРР претерпевает значительные изменения и непосредственно влияет на прогрессирование заболевания [15].

CD4⁺ Т-лимфоциты дифференцируются в несколько основных субпопуляций Т-хелперов (Th), включая Th1, Th2, Th17, Tfh и регуляторные Т-клетки. Изменение соотношения этих субпопуляций в опухолевой ткани при КРР рассматривается как один из ключевых факторов ремоделирования опухолевого иммунного микроокружения и модуляции противоопухолевого иммунного ответа [16].

Th1 клетки характеризуются продукцией IFN-γ, TNF-α, IL-18 и IL-12, экспрессией транскрипционного фактора T-bet, что в опухолевом микроокружении КРР способствует активации цитотоксических CD8⁺ Т-клеток, естественных киллеров и макрофагов, усиливая противоопухолевый эффект. Некоторые исследования демонстрируют, что уровни Th1 цитокинов значительно повышены в ткани колоректальных аденом по сравнению с нормальной слизистой оболочкой, однако при малигнизации наблюдается выраженное снижение экспрессии IFN-γ, IL-12A и IL-18 [17].

Высокая плотность инфильтрации Th1 клеток в опухоли ассоциирована с благоприятным прогнозом при КРР. Исследования показывают, что уровень Th1 клеток коррелирует с увеличением концентрации в мезентериальной крови IL-12 с одновременным снижением IL-10, что указывает на связь между локальной и системной Th1-опосредованной иммунной реакцией [18].

Известно, что Th1-опосредованный клеточный иммунитет подавляется за счет выработки Th2-клетками IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, которые опосредованно подавляют дифференцировку Th1 клеток и способствуют активации макрофагов, которые, в свою очередь, продуцируют ангиогенные факторы, такие как VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов), тем самым способствуя ангиогенезу в ткани опухолей. При этом недавние исследования показали, что высокая плотность Th2-клеток в опухолевой ткани ассоциирована с высокой общей и канцер-специфической выживаемостью, что позволяет расценивать их не только в качестве протуморогенных [19].

Анализ системных уровней цитокинов показал повышение Th2 цитокинов (IL-4, IL-5) в периферической крови пациентов с КРР на 2–3 стадиях, что отражает сдвиг баланса Th1/Th2 в пользу Th2-опосредованного ответа. Концентрации CCL1, CCL11 и CCL26 — хемокинов, ассоциированных с Th2 ответом, значительно повышены у пациентов с IV стадией КРР, что может указывать на активацию проопухолевых функций Th2 клеток на поздних стадиях заболевания [20].

Th17 клетки продуцируют IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22, экспрессируют транскрипционный фактор ROR γ t, способствуют индукции ангиогенеза, рекрутингу миелоидных супрессорных клеток и созданию иммуносупрессивного микроокружения, что приводит к прогрессии опухоли. Плотность данных клеток в опухоли коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Исследования на мышиных моделях продемонстрировали, что дефицит IL-17A приводит к уменьшению опухолевой нагрузки и снижению инфильтрации миелоидных супрессорных клеток. Известно, что в определенных условиях Th17 цитокины могут оказывать противоопухолевое действие. Экспериментально показано, что цитокины IL-17 и IL-22 обеспечивают устойчивость к колит-ассоциированному КРР за счет подавления экспрессии хемокинов посредством C/EBP β -зависимого пути, приводящего к блокированию инфильтрации эпителия иммунными клетками [21].

Для проявления противоопухолевой активности интратуморальных CD45RO⁺ цитотоксических Т-клеток требуется достаточная инфильтрация опухоли различными субпопуляциями CD4⁺ Т-хелперов, включая Th1, Th2, Th17 и Treg. Выявлено, что дефицит данных субпопуляций в циркулирующей крови у пациентов с КРР приводит к иммуносупрессии. Этот дефицит объясняется уменьшением нескольких фракций Т-хелперов (Th1, Th2, Th17), ответственных за индукцию Т-киллеров (CD8⁺), которые устраняют опухолевые клетки [22]. При этом отмечается, что в опухолевом микроокружении при КРР на ранних стадиях повышается относительное содержание Т-хелперов в 1,4 раза, но снижается доля наивных клеток и эффекторных CD4⁺ клеток в 1,8 раза. Также возрастает экспрессия CD57 в 4,1 раза, CTLA-4 – в 5,5 раза и PD-1 – в 1,8 раза на поверхности CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов, способствуя их истощению [23].

Регуляторные Т-клетки

Регуляторные Т-клетки (regulatory T-cells – Treg) – это субпопуляция Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺, являющаяся важным звеном механизма предотвращения аутоиммунных реакций. При КРР Treg демонстрируют парадоксальную роль: с одной стороны, они подавляют противоопухолевый иммунный ответ, способствуя прогрессии опухоли; с другой стороны, могут ограничивать хроническое воспаление, связанное с канцерогенезом.

Многие исследования документируют аккумуляцию Treg в опухолевой ткани КРР по сравнению с нормальной слизистой оболочкой. Проонкогенное действие Treg реализуется посредством секреции IL-10, IL-35 и TGF- β , а также CD39/CD73-опосредованной продукции аденозина [24].

В ходе исследования регуляторных Т-клеток в первичном очаге опухолевого роста при КРР методом проточной цитометрии было установлено, что у больных с аденокарциномой толстой кишки наблюдаются значительные изменения в субпопуляционном составе Treg, **характеризующиеся увеличением доли активированных CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ Treg**, что указывает на их важную роль

в механизме локальной иммуносупрессии в опухолевом микроокружении [25].

Экспрессия иммунных контрольных точек на поверхности Treg имеет важное значение для их супрессорной функции [26]. В ряде исследований оценена экспрессия PD-1 (белок программируемой клеточной гибели-1) на Treg опухолевого микроокружения и выявлено, что PD-1+ Treg клетки демонстрируют усиленную супрессорную активность и ассоциированы с подавлением CD8+ Т-клеток *in vivo* и *in vitro* при неизменном количестве Т-клеток [27]. Одновременная экспрессия LAG-3 и TIM-3 идентифицирует особо мощную субпопуляцию Treg, которая более эффективно подавляет провоспалительную активацию макрофагов по сравнению с LAG-3-TIM-3- Treg клетками [28].

Прогностическое значение Treg при КРР остается предметом дискуссий. Высокие уровни интралимфатических Treg коррелируют с неблагоприятным прогнозом, сниженной эффективностью иммунотерапии и меньшей общей выживаемостью в некоторых исследованиях. Однако другие работы продемонстрировали, что высокая плотность Treg инфильтрации ассоциирована с улучшенной выживаемостью при КРР [29]. Это кажущееся противоречие может объясняться гетерогенностью Treg популяций, различиями в методологии их идентификации, специфическим микроокружением первичной опухоли кишечника и взаимодействием Treg с другими иммунными клетками.

Важно отметить, что Treg могут оказывать защитное действие, блокируя хроническое воспаление, индуцированное кишечной микробиотой, которое в противном случае способствовало бы проангиогенным и проонкогенным эффектам [30]. Кроме того, определенные субпопуляции Treg могут секретировать не только супрессорные, но и провоспалительные и иммунорегуляторные цитокины (IFN- γ , IL-2).

В контексте КРР все больше внимания привлекает вопрос истощения регуляторных Т-клеток и их участия в формировании «exhausted» – иммунного ландшафта. В ткани первичной опухоли субпопуляционный состав Т-лимфоцитов смещается в сторону клеток эффекторной памяти и терминально-дифференцированных клеток. Показано, что данный эффект обусловлен повышенной коэкспрессией на поверхности Treg белка программируемой клеточной гибели-1 и индуцируемого Т-клеточного стимулятора ICOS [31].

Тканерезистентные Т-клетки памяти (Tissue-resident memory T cells, Trm)

Данная субпопуляция Т-лимфоцитов инфильтрирует ткани и обеспечивает локальную иммунную защиту, характеризуется экспрессией интегрина CD103 (α E β 7) и CD69, а также транскрипционных факторов Hobit (Homolog of Blimp-1 in T cells) и Blimp-1. Показано, что при колоректальном раке субпопуляция CD8⁺CD103⁺ лимфоцитов имеет высокую плотность среди клеток опухолевого микроокружения. Данные клетки характеризуются повышенной экспрессией гранзимов и перфорина, а также одновременно экспрессируют ряд молекул иммунных контрольных точек, включая PD-1, LAG-3 и TIM-3 [32].

Недавнее исследование выявило, что количество CD103⁺CD8⁺ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов является благоприятным предиктивным фактором общей и безрецидивной выживаемости при КРР. Анализ инфильтрирующих опухоль иммунных клеток КРР с помощью секвенирования единичных клеток выявил значительно повышенную экспрессию ZNF683 (цинкового пальцевого белка 683) в Trm клетках. ZNF683⁺ Trm клетки демонстрировали повышенную экспрессию цитотоксических цитокинов, молекул иммунных контрольных точек и активированную Т клеточного рецептора (TCR) и IFN- γ сигнализацию, что предполагает их активную антитуморогенную роль [33].

Недавно был открыт новый механизм усиления цитотоксичности CD103⁺ Т-клеток через взаимодействие с CD61 (интегрин β 3). CD61 функционально комбинируется с CD103 в Т-клеточном синаптическом ответе для промотирования противоопухолевых Т-клеточных ответов. Опухолеспецифические CD61⁺ Т-клетки демонстрируют значительно повышенную экспрессию цитолитического дегрануляционного маркера CD107a, улучшенную цитотоксичность и способность контролировать рост опухоли [34].

Современные данные свидетельствуют о том, что **тканерезидентные CD8⁺ Trm-клетки в опухолях толстой кишки представлены функционально и фенотипически неоднородной популяцией,**

включающей как клетки с характеристиками **предварительного истощения (pf-Trm)**, так и **терминально истощённые CD8⁺ Т-клетки (Tex)**. В крупном исследовании с применением **одномасштабной транскриптомики и проточной цитометрии** у пациентов с KPP были выделены подтипы CD8⁺ Т-клеток на основе ко-экспрессии PD-1, Tim-3, CD39 и CD103: **PD-1⁺Tim-3⁻CD103⁺CD8⁺ клетки были отнесены к pf-Trm**, тогда как **PD-1⁺Tim-3⁺CD103⁺CD8⁺ клетки представляли собой терминально истощённые Tex-клетки**. На ранних стадиях KPP pf-Trm демонстрировали высокую функциональную активность и участие в местном иммунном надзоре и презентации антигена, тогда как при прогрессировании опухоли их функциональные возможности снижались, отражая переход к истощённому состоянию [35].

Показано, что в колоректальной аденокарциноме значительная часть CD103⁺CD8⁺ Trm ко-экспрессирует несколько чек-поинтов, ассоциируемых с истощением (PD 1, Tim 3, TIGIT, CTLA 4), а также CD39, при этом именно CD39⁺CD103⁺CD8⁺ клетки обогащены опухолеспецифической реактивностью. Важно, что экспрессия этих молекул сама по себе не означает полной утраты эффекторной функции: предистощённые Trm на ранних стадиях заболевания сочетают «exhaustion подобный» фенотип с выраженной цитотоксичностью и пролиферативным потенциалом, тогда как по мере прогрессирования KPP и хронизации антигенной стимуляции формируется пул терминально истощённых Tex с глубокой функциональной недостаточностью.

Эти результаты хорошо коррелируют с ранее опубликованными данными о роли CD69⁺CD103⁺CD8⁺ Trm-клеток при KPP. В одном из недавних исследований было продемонстрировано, что двойные позитивные CD69⁺CD103⁺CD8⁺ Trm (DP-Trm) преимущественно инфильтрируют опухолевую ткань на ранних стадиях первичной опухоли и при отсутствии признаков лимфогенного метастазирования, характеризуются более высокой цитотоксической активностью и ассоциируются с лучшими клиническими исходами по сравнению с альтернативными Trm-популяциями [36]. DP-Trm, несмотря на повышенную экспрессию молекул иммунных контрольных точек, посредством Fas/FasL-зависимых механизмов сохраняют способность к эффективному уничтожению опухолевых клеток, демонстрируют повышенную пролиферативную активность и участвуют в формировании третичных лимфоидных структур за счет секреции хемокина CXCL13, что способствует рекрутированию В-лимфоцитов в ткань опухоли. Таким образом, можно рассматривать DP-Trm как предистощенную субпопуляцию Т-лимфоцитов, которая при длительной антигенной стимуляции может постепенно трансформироваться в более истощенные Tex-клетки.

Динамический характер истощения Trm подтверждён и клиническими данными о CD103⁺CD8⁺ Trm при KPP. В когортном исследовании 306 пациентов высокая инфильтрация CD103⁺CD8⁺ Trm в первичной опухоли ассоциировалась с более ранней стадией, отрицательной экспрессией VEGF и достоверным улучшением общей и безрецидивной выживаемости; при этом CD103⁺CD8⁺ Trm были независимым благоприятным прогностическим фактором и предиктором меньшего риска развития метастазов в печень. В метастатических очагах печени высокая плотность CD103⁺CD8⁺ Trm также коррелировала с более благоприятным прогнозом, тогда как снижение доли этих клеток и одновременный рост пула PD 1⁺Tim 3⁺ истощённых CD8⁺ Т лимфоцитов отражали формирование более иммуносупрессивного микроокружения [37]. Совокупность этих данных указывает, что потеря функционально активных Trm и накопление терминально истощённых Tex являются ключевыми чертами иммунного ремоделирования при прогрессирующем KPP.

Нетрадиционные субпопуляции Т-лимфоцитов

Важную роль в контроле опухолевого роста играют нетрадиционные субпопуляции, такие как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и инвариантные естественные киллерные Т-клетки (invariant natural killer T-cells – iNKT). $\gamma\delta$ Т-лимфоциты представляют собой особую субпопуляцию Т-клеток, которые несут $\gamma\delta$ -цепи в своем TCR вместо обычного $\alpha\beta$ -TCR и совмещают свойства врожденного и адаптивного иммунитета. Основными подмножествами данной субпопуляции являются V γ 9 δ 2 и V δ 1 клетки, локализующиеся преимущественно в тканях и обладающие различной чувствительностью к опухолевым антигенам, что является определяющим фактором их функциональной специализации. Противоопухолевое

действие их связано с опосредованным TCR узнаванием стресс-антигенов, распознавание через активирующие NK-рецепторы, антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, секрецию цитотоксических молекул (перфорин, гранзимы) и провоспалительных цитокинов IFN- γ и TNF- α , что способствует уничтожению опухолевых клеток и активации иных компонентов иммунной системы [38].

iNKT характеризуются наличием полуинвариантного T-клеточного рецептора, включающего консервативную α -цепь (V α 24-J α 18 у человека), и распознают липидные антигены, представленные молекулой CD1d на поверхности антиген-презентирующих клеток, таких как дендритные клетки и макрофаги.

Противоопухолевый потенциал iNKT-клеток был впервые выявлен в экспериментальных моделях, где было показано, что именно эта популяция отвечает за выраженный антиметастатический эффект α -галактозилцерамида (α -GalCer) в печени. Этот гликолипид связывается с CD1d и вызывает активацию практически всех iNKT-клеток как у мышей, так и у человека, приводя к быстрому высвобождению цитокинов. В дальнейшем было продемонстрировано, что человеческие кишечные iNKT-клетки обладают прямой цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток толстой кишки. Как циркулирующие, так и тканевые iNKT-клетки эффективно уничтожали линии клеток KPP и первичные опухолевые эпителиальные клетки пациентов. Основным механизмом цитотоксичности являлось высвобождение перфорина и гранзимов, при этом вклад CD1d-зависимого распознавания был частичным. Кроме того, при взаимодействии с опухолевыми клетками iNKT-клетки экспрессировали Fas-лиганд и TRAIL, что также способствовало индукции апоптоза и гибели трансформированных клеток [39].

В экспериментах на мышиных моделях установлено, что комбинированное использование при иммунотерапии агониста iNKT-клеток α -GalCer совместно с ингибиторами контрольной точки PD-1 приводит к усилению противоопухолевого действия. Данные эффекты связаны со значительным усилением инфильтрации опухолевой ткани различными популяциями иммунных клеток, в том числе цитотоксическими Т-лимфоцитами и инвариантными NKT-клетками, а также снижением уровня экспрессии PD-L1 на поверхности опухолевых клеток [40].

Заключение.

Исследования субпопуляционного состава Т-лимфоцитов при КРР сегодня является интенсивно развивающейся областью онкоиммунологии, переосмысляющей представления о противоопухолевом иммунном ответе и подходах к иммунотерапии. Актуальность данного направления существенно выросла на фоне внедрения иммунотерапии, в частности, при лечении КРР, в рутинную клиническую практику и постоянного расширения арсенала иммуномодулирующих лекарственных средств. Исследования опухолевого микроокружения при КРР демонстрируют разветвленную сеть взаимодействий между различными субпопуляциями Т-клеток, включая цитотоксические лимфоциты, Т-хелперы различных подтипов, Treg, тканерезистентные клетки памяти, а также нетрадиционные популяции, такие как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и iNKT-клетки.

Современное представление о противоопухолевом иммунитете при КРР опирается на интеграцию нескольких ключевых блоков характеристик: молекулярно-генетического профиля опухоли (MSI-статус, мутационная нагрузка), транскриптомных подтипов (CMS-классификация), иммунологического ландшафта (Immunoscore, качественно-количественный состав инфильтрирующих лимфоцитов) и функционального спектра Т-клеточных субпопуляций (соотношение эффекторных и истощенных клеток). В этих условиях приоритетным направлением становится разработка персонализированных иммунотерапевтических стратегий, основанных на детальном иммунологическом и молекулярно-генетическом профилировании опухоли и опухолевого микроокружения.

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Миронов А.А. – написание статьи, анализ литературы (40%).

Крюкова В.В. – написание статьи, анализ литературы (40%).

Цепелев В.Л. – написание статьи, редактирование текста (20%).

Список литературы:

1. Morgan E., Arnold M., Gini A., Lorenzoni V., Cabasag C.J. et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023; 72 (2): 338–344. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
2. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*. 2021; 325 (7): 669–685. doi: 10.1001/jama.2021.0106.
3. He T., Hu C., Li S., Fan Y., Xie F. et al. The role of CD8+ T-cells in colorectal cancer immunotherapy. *Heliyon*. 2024; 10 (12): e32549. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33144.
4. Wang F., Lu S., Cao D., Qian J., Li C. et al. Prognostic and predictive value of Immunoscore and its association with circulating tumor DNA in stage II colorectal cancer. *OncoImmunology*. 2023; 12 (1): 2161167. doi:10.1080/2162402X.2022.2161167.
5. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Изменения субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии ко-ингибирующих молекул на их поверхности при колоректальном раке III стадии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69 (3): 18–24. doi:10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.18-24.
6. Masuda K., Kornberg A., Miller J., Lin S., Suek N. et al. Multiplexed single-cell analysis reveals prognostic and nonprognostic T cell types in human colorectal cancer. *JCI Insight*. 2022; 7 (24): e154646. doi: 10.1172/jci.insight.154646.
7. Wu Z.X., Da T.T., Huang C., Wang X.Q., Li L. et al. CD69+CD103+CD8+tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024 Dec. 18; 22 (1): 608. doi: 10.1186/s12964-024-01990-3.
8. Rahimi R.A., Luster A.D. Redefining memory T cell subsets. *Trends in Immunology*. 2020; 41 (8): 645–648. doi:10.1016/j.it.2020.06.003.
9. Huang H., Ge J., Fang Z., Wu S., Jiang H. et al. Precursor exhausted CD8+ T cells in colorectal cancer are associated with patient survival and immunotherapy response. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2024; 6 (15): 1362140 doi: 10.3389/fimmu.2024.1362140.
10. Zhang L., Yu X., Zheng L., Zhang Y., Li Y. et al. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells in colorectal cancer. *Nature*. 2018; 564 (7735): 268–272. doi:10.1038/s41586-018-0694-x.
11. Jadhav R.R., Im S.J., Hu B., Hashimoto M., Li P. et al. Epigenetic signature of PD-1+ TCF1+ CD8 T cells that act as resource cells during chronic viral infection and cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116 (28): 14113–14118. doi: 10.1073/pnas.1903520116.
12. Thommen D.S., Schumacher T.N. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell*. 2018; 33 (4): 547–562. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.012.
13. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Экспрессия иммунных контрольных точек Т-лимфоцитами опухолевого микроокружения при раке толстой кишки. *Молекулярная медицина*. 2025; 6: 3–9. doi:10.29296/24999490-2025-06-01.
14. Galon J., Bruni D. Tumor immunology and tumor evolution: intertwined histories. *Immunity*. 2020; 52 (1): 55–81. doi: 10.1016/j.immuni.2019.12.018.
15. Andreu-Sanz D., Kobold S. Role and Potential of Different T Helper Cell Subsets in Adoptive Cell Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023 15 (6): 1650. doi: 10.3390/cancers15061650.
16. Silinskaite U., Valciukiene J., Jakubauskas M., Poskus T. The Immune Environment in Colorectal Adenoma: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2025; 13 (3): 699. doi:10.3390/biomedicines13030699.
17. Ojanperä A., Sirniö P., Elomaa H., Äijälä V.K., Karjalainen H. et al. Significance of Th1 and Th2 cell

- densities and Th1/Th2 cytokine ratios in mesenteric and peripheral serum in colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2025; 34 (11): 2032–2041. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0767.
18. An Q., Duan L., Wang Y., Wang F., Liu X. et al. Role of CD4⁺ T cells in cancer immunity: a single-cell sequencing exploration of tumor microenvironment. *Journal of Translational Medicine*. 2025; 23 (1): 179. doi: 10.1186/s12967-025-06167-1.
 19. Ojanperä A., Sirniö P., Elomaa H., Äijälä V.K., Karjalainen H. et al. Significance of Th1 and Th2 cell densities and Th1/Th2 cytokine ratios in mesenteric and peripheral serum in colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2025; 34 (11): 2032–2041. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0767.
 20. Czajka-Francuz P., Cisoń-Jurek S., Czajka A., Kozaczka M., Wojnar J. et al. Systemic Interleukins' Profile in Early and Advanced Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Dec. 23; 23 (1): 124. doi: 10.3390/ijms23010124.
 21. Xing C., Duan T., Li L., Chen L., Zhang P. et al. TH17 cells regulate chemokine expression in epithelial cells through C/EBP β and dictate host sensitivity to colitis and cancer immunity. *Science Advanced*. 2025 Aug.; 11 (31): eads3530. doi: 10.1126/sciadv.ads3530.
 22. Златник Е.Ю., Новикова И.А., Бондаренко Е.С., Ульянова Е.П., Ситковская А.О. Особенности локального и системного иммунитета и характеристики раковых стволовых клеток у пациентов с различной стадией, динамикой и прогнозом колоректальной карциномы. *Медицинская иммунология*. 2022; 24 (1): 121–134. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COL-2352>.
 23. 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.
 24. Arstin Revilla S., Kranenburg O., Coffey P.J. Colorectal Cancer-Infiltrating Regulatory T Cells: Functional Heterogeneity, Metabolic Adaptation, and Therapeutic Targeting. *Frontiers of Immunology*. 2022 Jul. 8; 13: 903564. doi: 10.3389/fimmu.2022.903564.
 25. Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Регуляторные Т-клетки в первичном очаге опухолевого роста при колоректальном раке. *Успехи молекулярной онкологии*. 2025; 12 (4): 100–108. doi: 10.17650/2313-805X-2025-12-4-100-108.
 26. Li D.Y., Xiong X.Z. ICOS⁺ Tregs: A Functional Subset of Tregs in Immune Diseases. Erratum in: *Frontiers of Immunology*. 2021 May 12; 12: 701515. doi: 10.3389/fimmu.2021.701515.
 27. Tan C.L., Kuchroo J.R., Sage P.T., Liang D., Francisco L.M. et al. PD-1 restraint of regulatory T cell suppressive activity is critical for immune tolerance. *The Journal of Experimental Medicine*. 2021 Jan. 4; 218 (1): e20182232. doi: 10.1084/jem.20182232.
 28. Poschel D.B., Klement J.D., Merting A.D., Lu C., Zhao Y. et al. PD-L1 restrains PD-1+Nrp1^{lo} Treg cells to suppress inflammation-driven colorectal tumorigenesis. *Cell Reports*. 2024 Oct. 22; 43 (10): 114819. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114819.
 29. Kuwahara T., Hazama S., Suzuki N., Yoshida S., Tomochika S. et al. Intratumoural-infiltrating CD4⁺ and FOXP3⁺ T cells as strong positive predictive markers for the prognosis of resectable colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2019 Nov.; 121 (11): 983–984. doi: 10.1038/s41416-019-0605-4.
 30. Figliuolo da Paz V.R., Jamwal D.R., Kiela P.R.. Intestinal Regulatory T Cells. *Advanced in Experimental Medicine and Biology*. 2021; 1278: 141–190. doi: 10.1007/978-981-15-6407-9_9.
 31. Yu H., Yang R., Li M., Li D., Xu Y. The role of Treg cells in colorectal cancer and the immunotherapy targeting Treg cells. *Frontiers of Immunology*. 2025 Apr. 16; 16: 1574327. doi: 10.3389/fimmu.2025.1574327.
 32. Xiao Y., Yang Q.C., Sun Z.J. Tissue-Resident Memory T Cells: Pioneering New Avenues in Cancer Immunotherapy. *Cancer Medicine*. 2025 Dec.; 14 (23): e71429. doi: 10.1002/cam4.71429.
 33. Kitakaze M., Uemura M., Hara T., Chijimatsu R., Motooka D. et al. Cancer-specific tissue-resident memory T-cells express ZNF683 in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2023 May; 128 (10):

1828–1837. doi: 10.1038/s41416-023-02202-4.

34. Hamid M.H.B.A., Cespedes P.F., Jin C., Chen J.L., Gileadi U. et al. Unconventional human CD61 pairing with CD103 promotes TCR signaling and antigen-specific T cell cytotoxicity. *Nature Immunology*. 2024 May; 25 (5): 834–846. doi: 10.1038/s41590-024-01802-3.
35. Wu H., Fan P.W., Feng Y.N., Chang C., Gui T. et al. Role of T cell exhaustion and tissue-resident memory T cells in the expression and prognosis of colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2025 Aug. 5; 15 (1): 28503. doi: 10.1038/s41598-025-14409-x.
36. Wu Z.X., Da T.T., Huang C., Wang X.Q., Li L. et al. CD69+CD103+CD8+ tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024 Dec. 18; 22 (1): 608. doi: 10.1186/s12964-024-01990-3.
37. Liu S., Wang P., Wang P., Zhao Z., Zhang X. et al. Tissue-resident memory CD103+CD8+ T cells in colorectal cancer: its implication as a prognostic and predictive liver metastasis biomarker. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2024 Jul. 2; 73 (9): 176. doi: 10.1007/s00262-024-03709-2.
38. Simões A.E., Di Lorenzo B., Silva-Santos B. Molecular Determinants of Target Cell Recognition by Human $\gamma\delta$ T Cells. *Frontiers of Immunology*. 2018 Apr. 27; 9: 929. doi: 10.3389/fimmu.2018.00929.
39. Díaz-Basabe A., Burrello C., Lattanzi G., Botti F., Carrara A. et al. Human intestinal and circulating invariant natural killer T cells are cytotoxic against colorectal cancer cells via the perforin-granzyme pathway. *Molecular Oncology*. 2021 Dec.; 15 (12): 3385–3403. doi: 10.1002/1878-0261.13104.
40. Bae E.A., Seo H., Kim B.S., Choi J., Jeon I. et al. Activation of NKT Cells in an Anti-PD-1-Resistant Tumor Model Enhances Antitumor Immunity by Reinvigorating Exhausted CD8 T Cells. *Cancer Research*. 2018 Sep. 15; 78 (18): 5315–5326. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0734.

References

1. Morgan E., Arnold M., Gini A., Lorenzoni V., Cabañas C.J. et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023; 72 (2): 338–344. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
2. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*. 2021; 325 (7): 669–685. doi: 10.1001/jama.2021.0106.
3. He T., Hu C., Li S., Fan Y., Xie F. et al. The role of CD8+ T-cells in colorectal cancer immunotherapy. *Heliyon*. 2024; 10 (12): e32549. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33144.
4. Wang F., Lu S., Cao D., Qian J., Li C. et al. Prognostic and predictive value of Immunoscore and its association with circulating tumor DNA in stage II colorectal cancer. *OncoImmunology*. 2023; 12 (1): 2161167. doi:10.1080/2162402X.2022.2161167.
5. Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Changes in subpopulation composition of infiltrating cytotoxic T-lymphocytes and expression of co-inhibitory molecules in colorectal cancer stage III. *Patological Physiology and Experimental Therapy*. 2025; 69 (3): 18–24. doi:10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.18-24. in Russian.
6. Masuda K., Kornberg A., Miller J., Lin S., Suek N. et al. Multiplexed single-cell analysis reveals prognostic and nonprognostic T cell types in human colorectal cancer. *JCI Insight*. 2022; 7 (24): e154646. doi: 10.1172/jci.insight.154646.
7. Wu Z.X., Da T.T., Huang C., Wang X.Q., Li L. et al. CD69+CD103+CD8+tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024 Dec. 18; 22 (1): 608. doi: 10.1186/s12964-024-01990-3.
8. Rahimi R.A., Luster A.D. Redefining memory T cell subsets. *Trends in Immunology*. 2020; 41 (8): 645–648. doi:10.1016/j.it.2020.06.003.
9. Huang H., Ge J., Fang Z., Wu S., Jiang H. et al. Precursor exhausted CD8+ T cells in colorectal cancer are associated with patient survival and immunotherapy response. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2024; 6 (15): 1362140 doi: 10.3389/fimmu.2024.1362140.
10. Zhang L., Yu X., Zheng L., Zhang Y., Li Y. et al. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells

- in colorectal cancer. *Nature*. 2018; 564 (7735): 268–272. doi:10.1038/s41586-018-0694-x.
11. Jadhav R.R., Im S.J., Hu B., Hashimoto M., Li P. et al. Epigenetic signature of PD-1+ TCF1+ CD8 T cells that act as resource cells during chronic viral infection and cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2019; 116 (28): 14113–14118. doi: 10.1073/pnas.1903520116.
 12. Thommen D.S., Schumacher T.N. T cell dysfunction in cancer. *Cancer Cell*. 2018; 33 (4): 547–562. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.012.
 13. Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Expression of immune checkpoints by T lymphocytes in the tumor microenvironment of colon cancer *Molecular Medicine*. 2025; 6: 3–9. doi:10.29296/24999490-2025-06-01. in Russian.
 14. Galon J., Bruni D. Tumor immunology and tumor evolution: intertwined histories. *Immunity*. 2020; 52 (1): 55–81. doi: 10.1016/j.immuni.2019.12.018.
 15. Andreu-Sanz D., Kobold S. Role and Potential of Different T Helper Cell Subsets in Adoptive Cell Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023 15 (6): 1650. doi: 10.3390/cancers15061650.
 16. Silinskaite U., Valciukiene J., Jakubauskas M., Poskus T. The Immune Environment in Colorectal Adenoma: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2025; 13 (3): 699. doi:10.3390/biomedicines13030699.
 17. Ojanperä A., Sirniö P., Elomaa H., Äijälä V.K., Karjalainen H. et al. Significance of Th1 and Th2 cell densities and Th1/Th2 cytokine ratios in mesenteric and peripheral serum in colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2025; 34 (11): 2032–2041. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0767.
 18. An Q., Duan L., Wang Y., Wang F., Liu X. et al. Role of CD4+ T cells in cancer immunity: a single-cell sequencing exploration of tumor microenvironment. *Journal of Translational Medicine*. 2025; 23 (1): 179. doi: 10.1186/s12967-025-06167-1.
 19. Ojanperä A., Sirniö P., Elomaa H., Äijälä V.K., Karjalainen H. et al. Significance of Th1 and Th2 cell densities and Th1/Th2 cytokine ratios in mesenteric and peripheral serum in colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2025; 34 (11): 2032–2041. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-25-0767.
 20. Czajka-Francuz P., Cisoń-Jurek S., Czajka A., Kozaczka M., Wojnar J. et al. Systemic Interleukins' Profile in Early and Advanced Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Dec. 23; 23 (1): 124. doi: 10.3390/ijms23010124.
 21. Xing C., Duan T., Li L., Chen L., Zhang P. et al. TH17 cells regulate chemokine expression in epithelial cells through C/EBP β and dictate host sensitivity to colitis and cancer immunity. *Science Advanced*. 2025 Aug.; 11 (31): eads3530. doi: 10.1126/sciadv.ads3530.
 22. Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Bondarenko E.S., Uljanova E.P., Sitkovskaya A.O. Characteristics of local and system immunity, and features of cancer stem cells in patients with different stage, dynamics and prognosis of colorectal carcinoma. *Medical Immunology (Russia)*. 2022; 24 (1): 121–134. doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-COL-2352>. in Russian.
 23. Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. T helper subpopulations in regional lymph nodes in colorectal cancer. *Patogenez*. 2024; 22 (4): 44–48. doi:10.25557/2310-0435.2024.04.44-48. in Russian.
 24. Aristin Revilla S., Kranenburg O., Coffey P.J. Colorectal Cancer-Infiltrating Regulatory T Cells: Functional Heterogeneity, Metabolic Adaptation, and Therapeutic Targeting. *Frontiers of Immunology*. 2022 Jul. 8; 13: 903564. doi: 10.3389/fimmu.2022.903564.
 25. Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Regulatory T cells in the primary tumor growth lesion in colorectal cancer. *Advances in Molecular Oncology*. 2025; 12 (4): 100–108. doi: 10.17650/2313-805X-2025-12-4-100-108. in Russian.
 26. Li D.Y., Xiong X.Z. ICOS+ Tregs: A Functional Subset of Tregs in Immune Diseases. Erratum in: *Frontiers of Immunology*. 2021 May 12; 12: 701515. doi: 10.3389/fimmu.2021.701515.
 27. Tan C.L., Kuchroo J.R., Sage P.T., Liang D., Francisco L.M. et al. PD-1 restraint of regulatory T cell suppressive activity is critical for immune tolerance. *The Journal of Experimental Medicine*. 2021 Jan. 4;

- 218 (1): e20182232. doi: 10.1084/jem.20182232.
28. Poschel D.B., Klement J.D., Merting A.D., Lu C., Zhao Y. et al. PD-L1 restrains PD-1+Nrp1^{lo} Treg cells to suppress inflammation-driven colorectal tumorigenesis. *Cell Reports*. 2024 Oct. 22; 43 (10): 114819. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114819.
 29. Kuwahara T., Hazama S., Suzuki N., Yoshida S., Tomochika S. et al. Intratumoural-infiltrating CD4⁺ and FOXP3⁺ T cells as strong positive predictive markers for the prognosis of resectable colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2019 Nov.; 121 (11): 983–984. doi: 10.1038/s41416-019-0605-4.
 30. Figliuolo da Paz V.R., Jamwal D.R., Kiela P.R. Intestinal Regulatory T Cells. *Advanced in Experimental Medicine and Biology*. 2021; 1278: 141–190. doi: 10.1007/978-981-15-6407-9_9.
 31. Yu H., Yang R., Li M., Li D., Xu Y. The role of Treg cells in colorectal cancer and the immunotherapy targeting Treg cells. *Frontiers of Immunology*. 2025 Apr. 16; 16: 1574327. doi: 10.3389/fimmu.2025.1574327.
 32. Xiao Y., Yang Q.C., Sun Z.J. Tissue-Resident Memory T Cells: Pioneering New Avenues in Cancer Immunotherapy. *Cancer Medicine*. 2025 Dec.; 14 (23): e71429. doi: 10.1002/cam4.71429.
 33. Kitakaze M., Uemura M., Hara T., Chijimatsu R., Motooka D. et al. Cancer-specific tissue-resident memory T-cells express ZNF683 in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2023 May; 128 (10): 1828–1837. doi: 10.1038/s41416-023-02202-4.
 34. Hamid M.H.B.A., Cespedes P.F., Jin C., Chen J.L., Gileadi U. et al. Unconventional human CD61 pairing with CD103 promotes TCR signaling and antigen-specific T cell cytotoxicity. *Nature Immunology*. 2024 May; 25 (5): 834–846. doi: 10.1038/s41590-024-01802-3.
 35. Wu H., Fan P.W., Feng Y.N., Chang C., Gui T. et al. Role of T cell exhaustion and tissue-resident memory T cells in the expression and prognosis of colorectal cancer. *Scientific Reports*. 2025 Aug. 5; 15 (1): 28503. doi: 10.1038/s41598-025-14409-x.
 36. Wu Z.X., Da T.T., Huang C., Wang X.Q., Li L. et al. CD69+CD103+CD8⁺ tissue-resident memory T cells possess stronger anti-tumor activity and predict better prognosis in colorectal cancer. *Cell Communication and Signaling*. 2024 Dec. 18; 22 (1): 608. doi: 10.1186/s12964-024-01990-3.
 37. Liu S., Wang P., Wang P., Zhao Z., Zhang X. et al. Tissue-resident memory CD103+CD8⁺ T cells in colorectal cancer: its implication as a prognostic and predictive liver metastasis biomarker. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2024 Jul. 2; 73 (9): 176. doi: 10.1007/s00262-024-03709-2.
 38. Simões A.E., Di Lorenzo B., Silva-Santos B. Molecular Determinants of Target Cell Recognition by Human $\gamma\delta$ T Cells. *Frontiers of Immunology*. 2018 Apr. 27; 9: 929. doi: 10.3389/fimmu.2018.00929.
 39. Díaz-Basabe A., Burrello C., Lattanzi G., Botti F., Carrara A. et al. Human intestinal and circulating invariant natural killer T cells are cytotoxic against colorectal cancer cells via the perforin-granzyme pathway. *Molecular Oncology*. 2021 Dec.; 15 (12): 3385–3403. doi: 10.1002/1878-0261.13104.
 40. Bae E.A., Seo H., Kim B.S., Choi J., Jeon I. et al. Activation of NKT Cells in an Anti-PD-1-Resistant Tumor Model Enhances Antitumor Immunity by Reinvigorating Exhausted CD8 T Cells. *Cancer Research*. 2018 Sep. 15; 78 (18): 5315–5326. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0734.

Информация об авторах:

1. **Миронов Андрей Александрович**, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: amadinionio@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-5841-3815.
2. **Крюкова Виктория Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: oigen72@yandex.ru, ORCID ID: 0009-0008-2228-3351.
3. **Цепелев Виктор Львович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, e-mail: viktorcepelev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2166-5154.

Author information:

1. **Mironov A.A.**, postgraduate student of the Department of Hospital Surgery with a course in pediatric surgery, e-mail: amadinionio@gmail.com, ORCID ID: 0009-0001-5841-3815.
2. **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, ORCID ID: 0009-0008-2228-3351.
3. **Tsepelev V.L.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with a course in pediatric surgery, e-mail: viktorcepelev@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2166-5154.

Информация

Дата опубликования – 30.06.2026