

УДК 616.34-006.6:571.27  
EDN: WQBCOP  
<https://doi.org/10.15275/ssmj2104479>

Оригинальная статья

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

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

*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия*

## REGULATORY T LYMPHOCYTES IN REGIONAL LYMPH NODES OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

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

*Chita State Medical Academy, Chita, Russia*

**Для цитирования:** Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Регуляторные Т-лимфоциты в регионарных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки. Саратовский научно-медицинский журнал. 2025; 21 (4): 479–482. EDN: WQBCOP. <https://doi.org/10.15275/ssmj2104479>.

**Аннотация.** *Цель:* выявить изменения пула регуляторных Т-клеток (Трег) и уровень экспрессии на их мембране индуцируемого Т-клеточного ко-стимулятора (ICOS) и белка программируемой клеточной гибели (PD-1) в метастатически пораженных лимфатических узлах при раке толстой кишки (РТК). *Материал и методы.* Основную группу составили 105 больных РТК III стадии. Группа клинического сравнения – неопухолевая патология (аномалии развития, стомы, дивертикулярная болезнь толстой кишки). Изучение пула Трег и экспрессии PD-1 и ICOS проводили методом проточной цитометрии. *Результаты.* В метастатически пораженных лимфатических узлах при РТК в 3,5 раза возрастает содержание Трег ( $p < 0,001$ ), уменьшается относительное количество наивных Трег ( $p < 0,001$ ), почти в 2 раза ( $p < 0,001$ ) увеличивается число Трег центральной памяти, экспрессирующих на своей мембране CD197, и в 3,6 раза ( $p < 0,001$ ) – клеток эффекторной памяти, имеющих фенотип CD45RA<sup>+</sup>CD197<sup>-</sup>. Количество Трег PD-1<sup>-</sup>ICOS<sup>+</sup> в общей популяции CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов увеличивается в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ). Число Трег, имеющих фенотип CD19<sup>-</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup>PD-1<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>, возрастает в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к контролю. *Заключение.* У больных РТК в метастатически пораженных лимфатических узлах уменьшается число наивных Трег, возрастает относительное содержание Трег центральной и эффекторной памяти, увеличивается количество Трег, экспрессирующих ICOS, а также одновременно экспрессирующих как ингибирующий белок PD-1, так и стимулирующую молекулу ICOS.

**Ключевые слова:** толстая кишка, рак, лимфатический узел, регуляторные Т-клетки

**For citation:** Kriukova VV, Tsepelev VL, Tereshkov PP. Regulatory T lymphocytes in regional lymph nodes of patients with colorectal cancer. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2025; 21 (4): 479–482. (In Russ.) EDN: WQBCOP. <https://doi.org/10.15275/ssmj2104479>.

**Abstract.** *Objective:* to identify changes in the regulatory T cell (Treg) pool and the expression level of inducible T-cell costimulator (ICOS) and programmed cell death protein (PD-1) on their membrane in metastatic lymph nodes in colorectal cancer (CC). *Material and methods.* The main group consisted of 105 patients with stage III CC. The clinical comparison group consisted of non-neoplastic pathology (developmental anomalies, stomas, diverticular disease of the colon). The Treg pool and the expression of PD-1 and ICOS were studied using flow cytometry. *Results.* In metastatic lymph nodes with RTC, the content of Treg increases by 3.5 times ( $p < 0.001$ ), the relative number of naive Treg decreases ( $p < 0.001$ ), the number of central memory Treg expressing CD197 on their membrane increases almost 2 times ( $p < 0.001$ ), and effector memory cells with the CD45RA<sup>+</sup>CD197<sup>-</sup> phenotype increase 3.6 times ( $p < 0.001$ ). The number of PD-1<sup>-</sup>ICOS<sup>+</sup> Treg in the total population of CD3<sup>+</sup> lymphocytes increases by 3.1 times ( $p < 0.001$ ). The number of Treg with the CD19<sup>-</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup>PD-1<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup> phenotype increases by 1.5 times ( $p < 0.001$ ) compared to the control. *Conclusion.* In patients with RTC, the number of naive Treg in metastatically affected lymph nodes decreases, the relative content of central and effector memory Treg increases, the number of Treg expressing ICOS increases, as well as those simultaneously expressing both the inhibitory protein PD-1 and the stimulating molecule ICOS.

**Keywords:** colon, cancer, lymph node, regulatory T cells

**Введение.** Рак толстой кишки (РТК) является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований, имеющих соответствующую локализацию в организме. В последние годы одним из наиболее перспективных направлений лечения данной патологии является совершенствование методов иммунотерапии [1]. В качестве клеток-мишеней данного лечения могут выступать регуляторные Т-клетки (Трег), которые блокируют адаптивный иммунный ответ, участвуют в ограничении аутоиммунных реакций, играют ключевую роль в канцерогенезе [2]. Известно, что Трег ингибируют пролиферативную активность Т-лимфоцитов, блокируют экспрессию главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующими клетками (АПК), подавляют цитотоксическую активность CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. Функции Трег опосредованы экспрессией фактора транскрипции forkhead box p3 (Foxp3), секрецией супрессорных клеточных медиаторов (интерлейкина (IL) 10, трансформирующего фактора роста  $\beta$  и IL-35), использованием иммунных контрольных точек (CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4, PD-1 – programmed cell death protein 1, белка запрограммированной клеточной гибели-1, и LAG-3 – lymphocyte-activation gene 3, мембранного белка суперсемейства иммуноглобулинов, продукта гена человека LAG3), эктоферментов: CD (cluster of differentiation – кластера дифференцировки) 39 и 73, а также аденозина [3]. В настоящее время исследована роль Трег в формировании иммуносупрессивного опухолевого микроокружения в очаге злокачественного роста. Между тем недостаточно сведений об изменении гетерогенного состава данных клеток в регионарных лимфатических узлах (ЛУ), а также участие коингибирующих и ко-стимулирующих белков иммунной системы в функционировании последних при РТК. В ЛУ происходит инициация адаптивного иммунного ответа на онкоантигены, презентованные дендритными клетками, а именно – активация неиммунных наивных Т-лимфоцитов, антигензависимая дифференцировка и пролиферация последних. Далее эффекторные лимфоциты мигрируют в системный кровоток и затем в первичный очаг злокачественного роста, где и реализуют свои эффекторные функции [4].

**Цель** – выявить изменения пула Трег и уровень экспрессии на их мембране индуцируемого Т-клеточного ко-стимулятора (ICOS) и PD-1 в метастатически пораженных ЛУ при РТК.

**Материал и методы.** Исследование Трег выполняли у 180 пациентов, разделенных на 2 группы. Основную составили 105 больных РТК. Критерии включения: РТК III стадии. Группа клинического сравнения – неопухолевая патология (аномалии развития, стомы, дивертикулярная болезнь толстой кишки). Критерии не включения: бактериальная и вирусная инфекции, гранулематозный колит, язвенный колит. Группа больных РТК: возраст – 64,0 [56,0; 69,5] года, из них женщин – 62,9%, мужчин – 37,1%. В группе контроля: возраст – 62,0 [50,0; 68,0] года, женщин – 47 (62,7%), мужчин – 28 (37,3%). Статистически значимых различий состава основной и контрольной групп больных по полу ( $p=0,979$ ) и возрасту ( $p=0,155$ ) не установлено. Исследование выполнено в период с 2020 по 2024 г.

У больных основной группы выполняли интраоперационную экспресс-биопсию. При наличии в ЛУ клеток аденокарциномы направляли данный ЛУ на цитологическое исследование регуляторных Т-клеток. ЛУ больных группы клинического сравнения забирали при выполнении лапаротомии. Исследуемые ткани транспортировали в иммунологическую лабораторию в стерильном физиологическом растворе при температуре 4–10°C в течение 30 мин. ЛУ измельчали при помощи гомогенизатора GentleMACSDissociator с последующей фильтрацией через фильтр 70 мкм (Miltenyi Biotec GmbH, Германия).

Полученные клетки в объеме 100 мкл окрашивали следующими моноклональными антителами (Beckman Coulter, США): CD19-FITC (клон J3-119), CD25-PE (клон B1.49.9), CD45RA-ECD (клон ALB11), CD279-PC5.5 (клон PD1.3), CD127-PC7 (клон R34.34), CD278-Pacific Blue (клон C398.4A), CD45-Krome Orange (клон J33), CD197-Brilliant Violet 605™ (клон G043H7); а также моноклональными антителами (Becton Dickinson, Великобритания): CD4-BUV395 (клон RPA-T4), CD8-BUV496 (клон RPA-T8), CD3-BUV661 (клон UCHT1). Суспензию клеток инкубировали с моноклональными антителами в темноте при комнатной температуре в течение 15 мин. Далее добавляли 975 мкл раствора VersaLyse Lysing Solution (Beckman Coulter, США) и 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, США) с целью лизиса эритроцитов согласно инструкции производителя. Затем образцы промывали один раз забуференным физиологическим раствором (PBS), центрифугировали в течение 7 мин при 400 g, ресуспендировали в 250 мкл PBS с 2% нейтрального формалина (Sigma-Aldrich Co., США). Исследование пула Трег выполняли на проточном цитометре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США).

**Стратегия гейтирования Т-рег.** На основе экспрессии кластеров дифференцировки типировали иммунные клетки: Т-лимфоциты идентифицировали как CD19<sup>-</sup>CD3<sup>+</sup>; Т-хелперы – CD19<sup>-</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>; Трег – CD19<sup>-</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup>. На основе экспрессии CD45RA и CD197 были определены подтипы Трег-лимфоцитов как «наивные» (Naive, CD45RA<sup>+</sup>CD197<sup>+</sup>), центральной памяти (CM, CD45RA<sup>+</sup>CD197<sup>+</sup>), эффекторной памяти (EM, CD45RA<sup>+</sup>CD197<sup>-</sup>) и терминально-дифференцированные CD45RA<sup>-</sup>позитивные эффекторные Т-лимфоциты (терминально-дифференцированные лимфоциты – TEMRA, CD45RA<sup>+</sup>CD197<sup>-</sup>) [5]. Экспрессия PD-1 и ICOS была оценена в общем пуле Трег.

Исследование согласовано независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол №98 от 11.11.2019).

Для сравнения двух выборок использовали тест Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение признаков в вариационном ряду не являлось нормальным, для статистической обработки результатов исследования 2 независимых групп наблюдения применен непараметрический критерий Манна – Уитни. Уровень статистически значимых различий соответствовал  $p<0,05$ .

**Результаты.** Наши исследования показали, что в результате метастатического поражения ЛУ при РТК в лимфоидной ткани значительно возрастает содержание Трег до 9,1 [5,5; 12,4] % ( $p<0,001$ ; табл. 1). Зафиксировано уменьшение относительного количества наивных Трег во вторично пораженных ЛУ ( $p<0,001$ ). Одновременно с этим в лимфоидной ткани почти

Ответственный автор – Виктор Львович Цепелев  
Corresponding author – Victor L. Tsepelev  
E-mail: viktorcepelev@mail.ru

Таблица 1

Регуляторные Т-клетки, %, в метастатически пораженных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Подтип Treg	Группа		Показатель статистики	
	1-я – контроля (n=75)	2-я – с РТК (n=105)	U-критерий Манна – Уитни	P <sub>1-2</sub>
Treg	2,6 [2,0; 4,2]	9,1 [5,5; 12,4]	581,5	<0,001
Treg наивные	83,4 [66,0; 88,6]	57,8 [44,4; 67,8]	1518	<0,001
Treg центральной памяти	17,2 [11,6; 29,4]	33,2 [16,7; 57,3]	2177	<0,001
Treg эффекторной памяти	1,4 [0,8; 2,2]	5,0 [3,2; 6,9]	861,5	<0,001
Treg TEMRA	0,4 [0,0; 0,9]	0,4 [0,2; 0,9]	3572,5	0,287

Таблица 2

Экспрессия белка программированной клеточной гибели и индуцируемого ко-стимулятора Т-лимфоцитов на мембране регуляторных Т-клеток, %, в метастатически пораженных лимфатических узлах у больных раком толстой кишки, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Подтип Treg	Группа		Показатель статистики	
	1-я – контроля (n=75)	2-я – с РТК (n=105)	U-критерий Манна – Уитни	P <sub>1-2</sub>
Treg PD-1 <sup>+</sup> ICOS <sup>-</sup>	23,4 [13,2; 33,7]	20,3 [13,7; 32,0]	3592,5	0,317
Treg PD-1 <sup>-</sup> ICOS <sup>+</sup>	3,40 [1,6; 5,2]	10,6 [4,9; 14,5]	1114	<0,001
Treg PD-1 <sup>+</sup> ICOS <sup>+</sup>	12,9 [8,1; 22,1]	19,8 [13,3; 31,0]	2719	<0,001
Treg PD-1 <sup>-</sup> ICOS <sup>-</sup>	57,4 [45,7; 66,0]	45,9 [36,6; 55,4]	2226	<0,001

в 2 раза ( $p < 0,001$ ) увеличивается число Treg центральной памяти, экспрессирующих на своей мембране CD197, и в 3,6 раза ( $p < 0,001$ ) – клеток эффекторной памяти, имеющих фенотип CD45RA<sup>-</sup>CD197<sup>-</sup>. Следует отметить, что статистически значимых различий в содержании терминально-дифференцированных Treg во вторично пораженных метастатическим процессом ЛУ по отношению к контрольной группе не установлено ( $p = 0,287$ ; табл. 1).

Установлено, что во вторично пораженных ЛУ больных РТК значительно возрастает уровень экспрессии индуцируемого ко-стимулятора Т-лимфоцитов на Treg ( $p < 0,001$ ). При этом количество клеток с фенотипом PD-1<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup> увеличивается до 10,6 [4,9; 14,5] % в общей популяции CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов (табл. 2).

Значимых различий экспрессии ко-ингибирующего белка программированной клеточной гибели (PD-1) на регуляторных Т-клетках во вторично пораженных ЛУ пациентов с РТК не выявлено ( $p = 0,317$ ). Нами установлен интересный феномен, заключающийся в одновременном увеличении уровня экспрессии на Treg в метастатически пораженных ЛУ как ко-стимулирующих, так и ко-ингибирующих белков. В частности, количество Treg, имеющих фенотип CD19<sup>-</sup>CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup>PD-1<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>, увеличилось в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к группе контроля и достигло значений 19,8 [13,3; 31,0] % (табл. 2). Количество Treg, на поверхности которых не зарегистрирована экспрессия ни рецептора PD-1, ни молекулы ICOS, снизилось в 1,25 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ; табл. 2).

**Обсуждение.** Опухолевые клетки способствуют миграции Treg в свое микроокружение и регионарные ЛУ путем секреции хемокинов. Установлена корреляционная связь между повышенным содержанием Treg и неблагоприятным течением злокачественного новообразования [6]. Данные клетки контролируют

адаптивный иммунный ответ на онкоантигены, в частности подавляют функциональную активность эффекторных CD8<sup>+</sup>-и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов [3]. Treg экспрессируют на своей мембране ко-ингибирующую иммунную контрольную точку CTLA-4, которая конкурентно связывает лиганд B7 на АПК, тем самым блокируют активацию наивных Т-лимфоцитов в периферических лимфоидных органах [4]. Таким образом, Treg играют ключевую роль в механизмах формирования опухолевой иммуносупрессии при РТК.

Нами установлено, что в опухолевом микроокружении при РТК снижается количество наивных Treg, экспрессирующих на своей мембране CD197 (CCR7), который представляет собой хемокиновый хоуминг-рецептор, способствующий транслокации наивных клеток в ЛУ. CCR7 является одной из ключевых молекул, способствующих инициации адаптивного иммунного ответа на онкоантиген. Более того, наивные Treg экспрессируют молекулу клеточной адгезии CD62L, которая также необходима для хоуминга Treg во вторичные лимфоидные органы и способствует взаимодействию наивных Treg и эндотелиальных клеток в метастатически пораженных ЛУ [7].

Нами зарегистрировано увеличение количества Treg центральной (CD45RA<sup>-</sup>CD197<sup>+</sup>) и эффекторной (CD45RA<sup>-</sup>CD197<sup>-</sup>) памяти во вторично пораженных ЛУ при РТК. Регуляторные Т-лимфоциты центральной памяти подобно наивным клеткам также экспрессируют хемокиновый рецептор CCR7, который позволяет последним проходить через Т-клеточную зону периферических ЛУ. Treg центральной памяти мигрируют из кровотока в ЛУ, затем в лимфатическую систему и далее вновь в кровотоки [4]. Клетки центральной памяти обладают эффекторными свойствами и могут длительно циркулировать в кровотоке. Treg эффекторной памяти не имеют рецептора CCR7, в то же время экспрессируют антиген

CD45R0 и интегрин  $\beta_1$  и  $\beta_2$ , что позволяет данным клеткам транслоцироваться в очаг опухолевого роста. Данные клетки секретируют иммуносупрессивные цитокины (IL-10, IL-4 и интерферон  $\gamma$ ), экспрессируют белки иммунного цикла CTLA-4 и ICOS [8].

ICOS представляет собой белок суперсемейства CD28, который экспрессируется на мембране Т-лимфоцитов при стимуляции Т-клеточного рецептора. Экспрессия ICOS отмечена на Т-хелперах 1, 2, 17-го типов, Т-фолликулярных CD4-позитивных клетках и Treg [9]. Treg, экспрессирующие ICOS, обладают повышенной ингибирующей активностью в отношении эффекторных Т-клеток. Повышенная экспрессия ICOS на Treg наблюдается при злокачественных новообразованиях различной локализации и коррелирует с прогрессированием рака [10]. Клетки аденокарциномы желудка обладают способностью экспрессировать лиганд ICOS – ICOSL, что способствует увеличению количества ICOS<sup>+</sup> Treg в опухолевой ткани [11]. Вероятно, взаимодействие между ICOS и ICOSL является ключевым механизмом ускользания злокачественных клеток от адаптивного иммунного ответа.

Нами получены интересные данные о том, что на поверхности Treg в регионарных ЛУ не изменяется уровень экспрессии ко-ингибирующей молекулы PD-1. Вместе с тем зарегистрировано увеличение количества Treg, совместно экспрессирующих ICOS и PD-1. ICOS как ко-стимулирующая молекула не обладает прямой ингибирующей функцией. Можно предположить, что передача сигналов ICOS может влиять на экспрессию других ко-ингибирующих молекул, в частности PD-1. Данный феномен требует дальнейшего изучения. Установлено, что PD-1 снижает функциональную активность Treg, а блокирование PD-1 моноклональными антителами усиливает пролиферацию и супрессорную активность Treg и способствует прогрессированию рака у ряда больных [12]. Имеются сообщения о том, что PD-1 способствует трансформации эффекторных Т-лимфоцитов в индуцированные Treg [13]. Противоположные эффекты, реализуемые PD-1 и ICOS, требуют проведения дальнейших исследований роли данных белков в модуляции функциональной активности Treg при РТК.

Результаты представленного исследования свидетельствуют об участии Treg, ко-ингибирующего рецептора PD-1 и ко-стимулирующей молекулы ICOS в формировании иммуносупрессивной среды в регионарных ЛУ при РТК. Циркуляцию в кровотоке Treg центральной памяти следует рассматривать как важнейший фактор развития стойкой иммуносупрессии и опухолевого прогрессирования. Treg следует рассматривать как перспективные клетки-мишени в стратегии иммунотерапии больных РТК. Определение отдельных подтипов Treg может иметь диагностическое и прогностическое значения.

**Заключение.** У больных РТК во вторичных очагах опухолевого роста в ЛУ уменьшается количество наивных Treg и возрастает относительное содержание Treg центральной и эффекторной памяти. В метаболически пораженных ЛУ больных РТК увеличивается количество регуляторных Т-клеток, экспрессирующих ICOS, а также одновременно экспрессирующих как ингибирующий белок PD-1, так и стимулирующую молекулу ICOS.

**Конфликт интересов** отсутствует.

Статья поступила в редакцию 10.07.2025; одобрена после рецензирования 12.09.2025; принята к публикации 20.11.2025. The article was submitted 10.07.2025; approved after reviewing 12.09.2025; accepted for publication 20.11.2025.

#### Информация об авторах:

**Виктория Викторовна Крюкова** – доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, кандидат медицинских наук, oigen72@yandex.ru, ORCID 0009-0008-2228-3351; **Виктор Львович Цепелев** – заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, профессор, доктор медицинских наук, viktorcepelev@mail.ru, ORCID 0000-0002-2166-5154; **Павел Петрович Терешков** – заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии Научно-исследовательского института молекулярной медицины, кандидат медицинских наук, trp6915@mail.ru, ORCID 0000-0002-8601-3499.

#### Information about the authors:

**Viktoriia V. Kriukova** – Assistant Professor of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, PhD, oigen72@yandex.ru, ORCID 0009-0008-2228-3351; **Viktor L. Tsepelev** – Head of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Professor, DSc, viktorcepelev@mail.ru, ORCID 0000-0002-2166-5154; **Pavel P. Tereshkov** – Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology of the Research Institute of Molecular Medicine, PhD, trp6915@mail.ru, ORCID 0000-0002-8601-3499.

**Вклад авторов.** Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

#### References (Список источников)

- 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
- Plitas G, Rudensky AY. Regulatory T cells in cancer. Annual Review of Cancer Biology. 2020;4(1):459-77. DOI:10.1146/annurev-cancerbio-030419-033428
- Dikiy S, Rudensky AY. Principles of regulatory T cell function. Immunity. 2023;56(2):240-55. DOI:10.1016/j.immuni.2023.01.004
- Murphy K, Weaver K. Immunobiology according to Janeway. Trans. from English; GA Ignatyeva et al. (eds). Moscow: Logosfera, 2020; 1184 p. (In Russ.) К. Мерфи, К. Уивер. Иммунология по Джанвэю. Пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатъевой и др. М.: Логосфера, 2020; 1184 с.
- Ambada GN, Ntsama CE, Nji NN, et al. Phenotypic characterization of regulatory T cells from antiretroviral-naïve HIV-1-infected people. Immunology. 2017;(1514):405-16. DOI:10.1111/imm.12738
- Yang ZZ, Kim HJ, Wu H, et al. TIGIT expression is associated with T-cell suppression and exhaustion and predicts clinical outcome and anti-PD-1 response in follicular lymphoma. Clin Cancer Res. 2020;26(19):5217-31. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-0558
- Kupriyanov SV, Sinitky AI, Dolgushin II. Diversity of regulatory T cell subpopulations. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(3):144-55. (In Russ.) Куприянов С.В., Синицкий А.И., Долгушин И.И. Разнообразие субпопуляций регуляторных Т-клеток. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(3):144-55. DOI:10.20538/1682-0363-2020-3-144-155
- Itahashi K, Irie T, Nishikawa H. Regulatory T-cell development in the tumor microenvironment. Eur J Immunol. 2022;52(8):1216-27. DOI:10.1002/eji.202149358
- Li DY, Xiong XZ. ICOS<sup>+</sup> Tregs: A functional subset of Tregs in immune diseases. Front Immunol. 2020;(11):2104. DOI:10.3389/fimmu.2020.02104
- Suzuki S, Ogawa T, Sano R, et al. Immune-checkpoint molecules on regulatory T-cells as a potential therapeutic target in head and neck squamous cell cancers. Cancer Sci. 2020;111(6):1943-57. DOI:10.1111/cas.14422
- Liu X, Yu H, Yan C, et al. Plasmacytoid dendritic cells and ICOS<sup>+</sup> regulatory T cells predict poor prognosis in gastric cancer: A pilot study. J Cancer. 2019;10(26):6711-5. DOI:10.7150/jca.34826
- Kamada T, Togashi Y, Tay C, et al. PD-1<sup>+</sup> regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(20):9999-10008. DOI:10.1073/pnas.1822001116
- Dong Y, Han Y, Huang Y, et al. PD-L1 is expressed and promotes the expansion of regulatory T cells in acute myeloid leukemia. Front Immunol. 2020;11:1710. DOI:10.3389/fimmu.2020.01710