

УДК 571.27

## CD8<sup>+</sup> И CD4<sup>+</sup> РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Г. А. Жулай<sup>1</sup>, А. В. Новицкая<sup>1</sup>, А. В. Чуров<sup>1</sup>, А. А. Романов<sup>2</sup>,  
К. Ы. Мамашов<sup>3</sup>, А. Е. Тонкушина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> Республиканский онкологический диспансер, Петрозаводск, Россия

<sup>3</sup> Кемеровский государственный медицинский университет, Россия

Патогенез колоректального рака (КРР) тесно связан с развитием противоопухолевого иммунного ответа. Важная роль в регуляции иммунного ответа отводится регуляторным Т-клеткам (Трег), которые могут препятствовать эффективному распознаванию и элиминации клеток опухоли. Целью работы было исследование содержания периферических CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Трег-клеток на разных стадиях КРР. Анализ экспрессии мембранных и внутриклеточных маркеров осуществляли методом многоцветной проточной цитометрии. У пациентов с КРР наблюдалось накопление периферических CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Трег-лимфоцитов на всех стадиях КРР. Наряду с этим происходило достоверное снижение числа активированных Т-хелперов.

Ключевые слова: колоректальный рак; CD8; FOXP3; Трег-клетки; иммуносупрессия; лимфоциты.

**G. A. Zhulai, A. V. Novitskaia, A. V. Churov, A. A. Romanov, K. Y. Mamashov, A. E. Tonkushina. CD8<sup>+</sup> AND CD4<sup>+</sup> REGULATORY T CELLS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER**

The pathogenesis of colorectal cancer (CRC) is closely associated with the development of antitumor immune response. An important role in the regulation of the immune response belongs to regulatory T cells (Treg), which may interfere with effective recognition and elimination of tumor cells. The aim of this study was to investigate the stage-specific content of peripheral CD8<sup>+</sup> Treg cells in patients with CRC. The expression of membrane and intracellular markers was analyzed by multicolor flow cytometry. Patients with CRC exhibited an accumulation of peripheral CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> Treg lymphocytes at all stages of the disease. Along with this, there was a significant decrease in the number of activated T-helpers.

Key words: Colorectal cancer; CD8; FOXP3; Treg cells; immunosuppression; lymphocytes.

### Введение

Колоректальный рак (КРР) – одна из распространенных форм злокачественных заболева-

ний. В 2018 году в мире было зарегистрировано свыше 1,8 миллиона случаев первичного КРР, 881 000 из которых оказались летальными. В целом КРР занимает третье место по заболе-

ваемости и второе по смертности [Bray et al., 2018].

Развитие КРР связано с инфильтрацией опухоли клетками иммунной системы [Salama et al., 2009; Nosho et al., 2010]. В частности, ряд исследований демонстрируют, что усиление инфильтрации Т-клетками, экспрессирующими маркеры CD8<sup>+</sup> и CD45RO<sup>+</sup>, коррелирует с благоприятным прогнозом течения КРР. В этом случае высокое содержание в опухоли CD8<sup>+</sup> и CD45RO<sup>+</sup> Т-клеток тесно связано с низким инвазивным потенциалом злокачественной опухоли, ранней стадией заболевания и лучшей выживаемостью пациентов [Galon et al., 2006; Vlad et al., 2015].

Роль регуляторных Т-клеток (Treg) в патологии КРР до сих пор обсуждается и четко не определена. Исследования показали, что Treg-клетки человека фенотипически и функционально разнообразны, что позволяет разделить их на ряд субпопуляций [Sakaguchi et al., 2010; Byrne et al., 2011; Yoshii et al., 2012]. FOXP3 (forkhead box P3) экспрессирующие Treg, как правило, подразделяются на CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> естественные Treg, развивающиеся в тимусе, и индуцированные Treg, генерируемые на периферии [Zhang et al., 2015]. Высокое содержание опухоль-инфильтрирующих Treg-клеток при КРР ассоциировано с плохим клиническим прогнозом и низкой выживаемостью пациентов [Terme et al., 2013]. Высокое содержание инфильтрирующих опухоль FOXP3<sup>+</sup> Treg-клеток обеспечивает супрессию Т-лимфоцитов, специфичных к антигенам опухоли. Таким образом, в случае преобладания Treg-клеток происходит ослабление противоопухолевого иммунного ответа [Betts et al., 2012]. Между тем выделяют FOXP3<sup>-</sup> Treg-клетки, к которым относят Tr1, Th3, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+/-</sup> и Qa1-рестриктированные Т-клетки [Zhang et al., 2015].

Несмотря на то что CD8<sup>+</sup> регуляторные Т-клетки (CD8<sup>+</sup> Treg) были открыты в 1970 году, до сих пор остается спорной их роль в иммунном ответе. Считается, что CD8<sup>+</sup> Treg, как и CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Treg-клетки, оказывают иммуносупрессорное действие [Yu et al., 2018].

Учитывая текущее состояние проблемы, изучение функционирования Treg-клеток у пациентов с КРР является важным для детального изучения патогенеза заболевания и создания более эффективных подходов к иммунотерапии. Целью работы было исследование содержания периферических CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Treg-клеток на разных стадиях КРР.

## Материалы и методы

В ходе работы проведен анализ 35 образцов периферической крови пациентов с КРР (средний возраст  $66 \pm 10,5$  года) и 46 здоровых доноров (средний возраст  $57,7 \pm 20,1$  года). В исследование были включены пациенты обоих полов в возрасте 18–70 лет с установленным, на основе морфологических, клинических и эндоскопических методов исследования, диагнозом «колоректальный рак». Критериями исключения послужили иные формы новообразований и иммуновоспалительных заболеваний в анамнезе. Пациенты были разделены на две группы (по стадиям КРР): в первую вошли лица с I и II стадиями, во вторую – с III и IV стадиями.

Забор крови для лабораторного анализа осуществлялся из локтевой вены натощак и, в случаях с КРР, до начала терапии. Для взятия материала использовали стандартные вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА-К<sub>3</sub> (4 мл). Экспрессию молекул клетками анализировали на проточном цитометре Cytomics FC500 (Beckman Coulter, США) с добавлением моноклональных антител к CD4, CD8, CD25, FOXP3 и соответствующих изотипических контролей. Сначала проводили окрашивание клеток цельной крови моноклональными антителами к поверхностным антигенам, а после использовали протокол для внутриклеточного окрашивания FOXP3. Для внутриклеточного окрашивания предварительно выделяли мононуклеары крови на градиенте плотности фиколла (1,077 г/мл), а затем применяли набор буферов с возможностью фиксации и пермеабиллизации клеток производства eBioscience (США).

Статистическую обработку массива данных проводили в пакете программ Statistica 6.0. Достоверность различия между группами рассчитывали с применением критерия Манна – Уитни (уровень значимости  $p < 0,05$ ). Полученные данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

Исследование выполнено на научном оборудовании Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук».

## Результаты и обсуждение

В настоящее время используются различные маркеры для идентификации Treg-клеток. Как правило, применяют CD25, CD39, CD73, CD127 и FOXP3. Среди них ключевым маркером является FOXP3, экспрессия и функции которого тесно связаны с функциональной ак-

Содержание Трег-клеток у здоровых доноров и у больных КРР на разных стадиях заболевания (% от CD4<sup>+</sup> Т-клеток)

The content of Treg-cells in the healthy donors and in patients with CRC at different stages of the disease (% of CD4<sup>+</sup> T cells)

Фракция Fraction	Здоровые доноры Healthy donors	Больные КРР Patients with CRC	
		I–II стадии Stage I–II	III–IV стадии Stage III–IV
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	20,92 ± 8,7	18,28 ± 8,61*	13,85 ± 4,46*
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>+</sup>	4,52 ± 1,7	6,88 ± 2,02*	5,20 ± 2,33*
CD8 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>+</sup>	0,32 ± 0,2	0,94 ± 0,54*	1,42 ± 0,88*

*Примечание.* \*Различия достоверны по сравнению с контролем; КРР – колоректальный рак; данные представлены в виде M ± SD (где M – среднее значение выборки, SD – стандартное отклонение).

*Note.* \*The differences are significant compared with the control; CRC – colorectal cancer; the data are presented in the form M ± SD (where M is the mean and SD is the standard deviation).

тивностью Трег-клеток. Известно, что FOXP3 экспрессируется как в CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-клетках, так и в CD8<sup>+</sup> Т-клетках [Yu et al., 2018]. В работе был проведен анализ количества Трег-клеток с фенотипами CD8<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. Полученные данные представлены в таблице.

При прогрессировании КРР были установлены значительные изменения в популяционном составе Трег-клеток. Наиболее высокий уровень CD8<sup>+</sup> Т-клеток, экспрессирующих маркер FOXP3, отмечался в периферической крови больных КРР на III–IV стадии заболевания (табл.). Также было отмечено снижение числа активированных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-хелперов на всех стадиях онкогенеза. Показано сокращение численности CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> в 1,5 раза на поздних стадиях по сравнению с контролем (табл.). Вместе с тем по мере прогрессирования КРР наблюдаются значительные колебания в содержании CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Трег-клеток. На ранних стадиях заболевания (I–II) число CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> клеток было выше по сравнению с контролем и составило 6,88 ± 2,02 %, а по мере прогрессирования (III–IV стадия) – 5,20 ± 2,33 % против 4,52 ± 1,70 % в контроле (p < 0,05) (табл.).

Противоопухолевый иммунитет – многокомпонентный процесс, основанный на взаимодействии звеньев адаптивного и врожденного иммунитета, включая множество типов клеток и их продуктов. Патогенез онкозаболеваний, в том числе КРР, сопровождается дисбалансом основных субпопуляций лимфоцитов [Кит и др., 2012]. Важную роль в регуляции иммунных функций играют Трег-клетки. Было показано, что CD8<sup>+</sup> Трег-клетки пациентов с КРР наряду с детально изученными CD4<sup>+</sup> Трег также способны эффективно подавлять пролиферацию Т-клеток и секрецию Th1-цитокинов *in vitro* [Chaput et al., 2009; Ward-Hartstonge, Kemp, 2017].

По полученным данным, при КРР происходит значительное увеличение доли CD8<sup>+</sup> Трег-клеток на всех стадиях развития КРР, в особенности на III и IV стадиях (табл.). Число CD4<sup>+</sup> Трег было повышенным на начальных этапах развития КРР, после чего наблюдался спад в содержании клеток данного фенотипа. Вероятнее всего, подобные изменения связаны с тем, что CD4<sup>+</sup> Трег играют более важную роль на ранних стадиях развития опухоли, в то время как CD8<sup>+</sup> Трег – на более поздних [Elpek et al., 2007].

В настоящее время доказано, что Трег-клетки принимают непосредственное участие в механизмах канцерогенеза [Schott et al., 2010; Watanabe et al., 2010; Zhang et al., 2015; Чуров и др., 2019]. Увеличение содержания Трег-клеток в периферической крови и ткани опухоли ряд авторов связывают с неблагоприятным прогнозом для больных со злокачественными новообразованиями различной локализации [Schott et al., 2010; Watanabe et al., 2010]. В то же время имеются сведения, указывающие на благоприятный прогноз у онкологических больных при высоком содержании опухоли-инфильтрирующих CD8<sup>+</sup> Трег-клеток [Yu et al., 2018].

В работе продемонстрировано изменение Т-клеточного состава в периферической крови пациентов с КРР, которое выражается в снижении числа активированных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-хелперов и увеличении содержания CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Трег-клеток, что свидетельствует о развитии системной иммуносупрессии у больных КРР.

## Заключение

Полученные данные показывают, что при КРР происходит значительное изменение баланса субпопуляций регуляторных клеток. Нами выявлено повышенное содержание попу-

ляций CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Treg-клеток, экспрессирующего транскрипционный фактор FOXP3 у больных KPP на ранних и поздних стадиях заболевания. Отмечена тенденция к снижению числа CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> активированных Т-хелперов.

В целом эти данные свидетельствуют об увеличении уровня иммунной супрессии при KPP. Для детального понимания роли различных субпопуляций Treg-клеток в патогенезе KPP требуется проведение дальнейших исследований, направленных на изучение функциональной роли и молекулярных механизмов супрессорной активности Treg-клеток, а также поиск маркеров для идентификации Treg-клеток с целью разработки подходов к их практическому использованию в клинических целях.

*Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0218-2019-0083).*

## Литература

- Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е. Ю., Никпелова Е. А., Новикова И. А. Местный клеточный иммунитет при аденокарциноме и полипах толстой кишки // Сибирское медицинское обозрение. 2012. Т. 76, № 4. С. 1–11.
- Чуров А. В., Новицкая А. В., Коломейчук С. Н., Олейник Е. К. Показатели клеточного иммунитета при ревматоидном артрите: роль цитомегаловирусной инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 2. С. 98–103.
- Betts G., Jones E., Junaid S. Suppression of tumour-specific CD4<sup>+</sup> T cells by regulatory T cells is associated with progression of human colorectal cancer // Gut. 2012. Vol. 61. P. 1163–1171. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300970
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. 2018. Vol. 68, no. 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
- Byrne W. L., Mills K. H., Lederer J. A., O'Sullivan G. C. Targeting regulatory T cells in cancer // Cancer Res. 2011. Vol. 71, no. 22. P. 6915–6920. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1156
- Chaput N., Louafi S., Bardier A. Identification of CD8<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> suppressive T cells in colorectal cancer tissue // Gut. 2009. Vol. 58, no. 4. P. 520–529. doi: 10.1136/gut.2008.158824
- Elpek K. G., Lacelle C., Singh N. P., Yolcu E. S., Shirwan H. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> t regulatory cells dominate multiple immune evasion mechanisms in early but not late phases of tumor development in a B cell lymphoma model // J. Immunol. 2007. Vol. 178. P. 6840–6848. doi: 10.4049/jimmunol.178.11.6840
- Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F., Kirilovsky A., Mlecnik B., Lagorce-Pagès C. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome // Science. 2006. Vol. 313, no. 5795. P. 1960–1964. doi: 10.1126/science.1129139
- Lasry A., Zinger A., Ben-Neriah Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer // Nature immunology. 2016. Vol. 17, no. 3. P. 230. doi: 10.1038/ni.3384
- Nosho K., Baba Y., Tanaka N. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review // J. Pathol. 2010. Vol. 222, no. 4. P. 350–366. doi: 10.1002/path.2774
- Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C. M., Haffner D. A. FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in the human immune system // Nat. Rev. Immunol. 2010. Vol. 10, no. 7. P. 490–500. doi: 10.1038/nri2785
- Salama P., Phillips M., Grieu F. Tumor-infiltrating FOXP3<sup>+</sup> T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, no. 2. P. 186–192. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7229
- Schott A. K., Pries R., Wollenberg B. Permanent up-regulation of regulatory T-lymphocytes in patients with head and neck cancer // Int. J. Mol. Med. 2010. Vol. 26, no. 1. P. 67–75. doi: 10.3892/ijmm\_00000436
- Terme M., Pernot S., Marcheteau E., Sandoval F., Benhamouda N., Colussi O., Dubreuil O., Carpentier A. F., Tartour E., Taieb J. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer // Cancer Res. 2013. Vol. 73. P. 539–549. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2325
- Vlad C., Kubelac P., Fetica B., Vlad D., Irimie A., Achimas-Cadariu P. The prognostic value of FOXP3<sup>+</sup> T regulatory cells in colorectal cancer // J. Buon. 2015. Vol. 20, no. 1. P. 114–119.
- Ward-Hartstonge K. A., Kemp R. A. Regulatory T-cell heterogeneity and the cancer immune response // Clin. Transl. Immunology. 2017. Vol. 6, no. 9. P. e154. doi: 10.1038/cti.2017.43
- Watanabe M. A. E., Oda J. M. M., Amarante M. K., Voltarelli J. C. Regulatory T cells and breast cancer: implications for immunopathogenesis // Canc. Metastasis Rev. 2010. Vol. 29, no. 4. P. 569–579. doi: 10.1007/s10555-010-9247-y
- Yoshii M., Tanaka H., Ohira M., Muguruma K., Iwachi T., Lee T., Sakurai K., Kubo N., Yashiro M., Sawada T., Hirakawa K. Expression of Forkhead box P3 in tumour cells causes immunoregulatory function of signet ring cell carcinoma of the stomach // Br. J. Cancer. 2012. Vol. 106, no. 10. P. 1668–1674. doi: 10.1038/bjc.2012.141
- Yu Y., Ma X., Gong R., Zhu J., Wei L., Yao J. Recent advances in CD8<sup>+</sup> regulatory T cell research // Oncol. Lett. 2018. Vol. 15, no. 6. P. 8187–8194. doi: 10.3892/ol.2018.8378
- Zhang X., Kelaria S., Kerstetter J., Wang J. The functional and prognostic implications of regulatory T cells in colorectal carcinoma // J. Gastrointest Oncol. 2015. Vol. 6, no. 3. P. 307–313. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.017

Поступила в редакцию 23.07.2019

## References

- Churov A. V., Novitskaya A. V., Kolomeichuk S. N., Oleinik E. K. Pokazateli kletchnogo immuniteta pri revmatoidnom artrite: rol' tsitomegalovirusnoi infektsii [Cellular immunity parameters in rheumatoid arthritis: the role of cytomegalovirus infection]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 2019. Vol. 64, no. 2. P. 98–103.
- Kit O. I., Shaposhnikov A. V., Zlatnik E. Yu., Nikipelova E. A., Novikova I. A. Mestnyi kletchnyi immunitet pri adenokartsinome i polipakh tolstoi kishki [Local cellular immunity in adenocarcinoma and colon polyps]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2012. Vol. 76, no. 4. P. 1–11.
- Betts G., Jones E., Junaid S., El-Shanawany T., Scurr M., Mizen P., Kumar M., Jones S., Rees B., Williams G., Gallimore A., Godkin A. Suppression of tumour-specific CD4+ T cells by regulatory T cells is associated with progression of human colorectal cancer. *Gut*. 2012. Vol. 61. P. 1163–1171. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300970
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68, no. 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
- Byrne W. L., Mills K. H., Lederer J. A., O'Sullivan G. C. Targeting regulatory T cells in cancer. *Cancer Res.* 2011. Vol. 71, no. 22. P. 6915–6920. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1156
- Chaput N., Louafi S., Bardier A. Identification of CD8+ CD25+ Foxp3+ suppressive T cells in colorectal cancer tissue. *Gut*. 2009. Vol. 58, no. 4. P. 520–529. doi: 10.1136/gut.2008.158824
- Elpek K. G., Lacelle C., Singh N. P., Yolcu E. S., Shirwan H. CD4+CD25+ T regulatory cells dominate multiple immune evasion mechanisms in early but not late phases of tumor development in a B cell lymphoma model. *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. P. 6840–6848. doi: 10.4049/jimmunol.178.11.6840
- Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F., Kirilovsky A., Mlecnik B., Lagorce-Pagès C. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science*. 2006. Vol. 313, no. 5795. P. 1960–1964. doi: 10.1126/science.1129139
- Lasry A., Zinger A., Ben-Neriah Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer. *Nat. Immunol.* 2016. Vol. 17, no. 3. P. 230. doi: 10.1038/ni.3384
- Nosho K., Baba Y., Tanaka N. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J. Pathol.* 2010. Vol. 222, no. 4. P. 350–366. doi: 10.1002/path.2774
- Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C. M., Hahler D. A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10, no. 7. P. 490–500. doi: 10.1038/nri2785
- Salama P., Phillips M., Grieu F. et al. Tumour-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, no. 2. P. 186–192. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7229
- Schott A. K., Pries R., Wollenberg B. Permanent up-regulation of regulatory T-lymphocytes in patients with head and neck cancer. *Int. J. Mol. Med.* 2010. Vol. 26, no. 1. P. 67–75. doi: 10.3892/ijmm.00000436
- Terme M., Pernot S., Marcheteau E., Sandoval F., Benhamouda N., Colussi O., Dubreuil O., Carpentier A. F., Tartour E., Taieb J. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2013. Vol. 73. P. 539–549. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2325
- Vlad C., Kubelac P., Fetica B., Vlad D., Irimie A., Achimas-Cadariu P. The prognostic value of FOXP3+ T regulatory cells in colorectal cancer. *J. Buon.* 2015. Vol. 20, no. 1. P. 114–119.
- Ward-Hartstonge K. A., Kemp R. A. Regulatory T-cell heterogeneity and the cancer immune response. *Clin. Transl. Immunology*. 2017. Vol. 6, no. 9. P. e154. doi: 10.1038/cti.2017.43
- Watanabe M. A. E., Oda J. M. M., Amarante M. K., Voltarelli J. C. Regulatory T cells and breast cancer: implications for immunopathogenesis. *Canc. Metastasis Rev.* 2010. Vol. 29, no. 4. P. 569–579. doi: 10.1007/s10555-010-9247-y
- Yoshii M., Tanaka H., Ohira M., Muguruma K., Iwachi T., Lee T., Sakurai K., Kubo N., Yashiro M., Sawada T., Hirakawa K. Expression of Forkhead box P3 in tumour cells causes immunoregulatory function of signet ring cell carcinoma of the stomach. *Br. J. Cancer*. 2012. Vol. 106, no. 10. P. 1668–1674. doi: 10.1038/bjc.2012.141
- Yu Y., Ma X., Gong R., Zhu J., Wei L., Yao J. Recent advances in CD8+ regulatory T cell research. *Oncol. Lett.* 2018. Vol. 15, no. 6. P. 8187–8194. doi: 10.3892/ol.2018.8378
- Zhang X., Kelaria S., Kerstetter J., Wang J. The functional and prognostic implications of regulatory T cells in colorectal carcinoma. *J. Gastrointest Oncol.* 2015. Vol. 6, no. 3. P. 307–313. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.017

Received July 23, 2019

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

### **Жулай Галина Анатольевна**

младший научный сотрудник группы иммунологии  
Институт биологии КарНЦ РАН,  
Федеральный исследовательский центр  
«Карельский научный центр РАН»  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: zhgali-111@yandex.ru  
тел.: (8142) 769810

### **Новицкая Анастасия Васильевна**

старший биолог группы иммунологии  
Институт биологии КарНЦ РАН,  
Федеральный исследовательский центр  
«Карельский научный центр РАН»  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: anestos@ya.ru  
тел.: (8142) 769810

### **Чуров Алексей Викторович**

старший научный сотрудник группы иммунологии, к. б. н.  
Институт биологии КарНЦ РАН,  
Федеральный исследовательский центр  
«Карельский научный центр РАН»  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185910  
эл. почта: achurou@yandex.ru  
тел.: (8142) 769810

### **Романов Александр Анатольевич**

заведующий отделением, врач хирург-онколог  
Республиканский онкологический диспансер  
Лососинское ш., 11, Петрозаводск, Республика Карелия,  
Россия, 185002  
эл. почта: tiffози@mail.ru  
тел.: (8142) 764230

### **Мамашов Кылымбек Ырысбекович**

студент  
Кемеровский государственный медицинский университет  
ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Россия, 650056  
эл. почта: kmamashov@inbox.ru

### **Тонкушина Анастасия Евгеньевна**

студентка  
Кемеровский государственный медицинский университет  
ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Россия, 650056  
эл. почта: Tnastyа996@gmail.com

## CONTRIBUTORS:

### **Zhulai, Galina**

Institute of Biology, Karelian Research Centre,  
Russian Academy of Sciences  
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: zhgali-111@yandex.ru  
tel.: (8142) 769810

### **Novitskaya, Anastasia**

Institute of Biology, Karelian Research Centre,  
Russian Academy of Sciences  
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: anestos@ya.ru  
tel.: (8142) 769810

### **Churov, Aleksey**

Institute of Biology, Karelian Research Centre,  
Russian Academy of Sciences  
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: achurou@yandex.ru  
tel.: (8142) 769810

### **Romanov, Alexander**

Republican Oncology Centre  
11 Lososinskoe Sh., 185002 Petrozavodsk, Karelia, Russia  
e-mail: tiffози@mail.ru  
tel.: (8142) 764230

### **Mamashov, Kylymbek**

Kemerovo State Medical University  
22a Voroshilov St., 650056 Kemerovo, Russia  
e-mail: kmamashov@inbox.ru

### **Tonkushina, Anastasia**

Kemerovo State Medical University  
22a Voroshilov St., 650056 Kemerovo, Russia  
e-mail: Tnastyа996@gmail.com