

2. Neiger, H. E. Breast Cancer Predisposition Genes and Synthetic Lethality / H.E. Neiger, E.L. Siegler, Y. Shi // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 11. – P. 5614.
3. The Functional Hallmarks of Cancer Predisposition Genes / A. Capelini [et al.] // Cancer Management and Research. – 2021. – Vol. 13. – P. 4351-4357.
4. Koontongkaew, S. The Tumor Microenvironment Contribution to Development, Growth, Invasion and Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas / S. Koontongkaew // J. Cancer. – 2013. – Vol. 4, №1. – P. 66-83.
5. Identification of a prostate cancer susceptibility gene on chromosome 5p13q12 associated with risk of both familial and sporadic disease / L.M. FitzGerald [et al.] // Eur J Hum Genet. – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 368-377.
6. Integrin alpha-2 and beta-3 gene polymorphisms and breast cancer risk / U. Langsenlehner [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2006. – Vol. 97, № 1. – P. 67-72.
7. The association between the rs11549465 polymorphism in the hif-1 α gene and cancer risk: a meta-analysis / Y. Li [et al.] // Int J Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 8, № 2. – P. 1561-1574.
8. Prognostic impact of serum vascular endothelial growth factor and VEGF gene polymorphism (rs2010963) in breast cancer patients / El-Hefnawy S. M. [et al.] // Human gene. – 2023. – Vol. 36. – P. 201168.
9. Xu C.H. Association of four genetic polymorphisms in the vascular endothelial growth factor-A gene and development of ovarian cancer: a meta-analysis / C.H. Xu, Z.H. He, H. Xu // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 42. – P. 73063-73078.
10. Genotype Misclassification in Genetic Association Studies of the rs1042522 TP53 (Arg72Pro) Polymorphism: A Systematic Review of Studies of Breast, Lung, Colorectal, Ovarian, and Endometrial Cancer / I. J. Dahabreh [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2013. – Vol. 177, № 12. – P. 1317-1325.

REFERENCES

1. Kaprin A.D. [et al.] Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost') (*Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality)*). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMITS of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024: 276. (in Russ)
2. Neiger H. E., Siegler E.L., Shi Y. Breast Cancer Predisposition Genes and Synthetic Lethality. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(11):5614. (in Engl)
3. Capelini A. [et al.] The Functional Hallmarks of Cancer Predisposition Genes. Cancer Management and Research. 2021;13: 4351-4357. (in Engl)
4. Koontongkaew S. The Tumor Microenvironment Contribution to Development, Growth, Invasion and Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. J. Cancer. 2013;4(1):66-83. (in Engl)
5. FitzGerald L.M. [et al.] Identification of a prostate cancer susceptibility gene on chromosome 5p13q12 associated with risk of both familial and sporadic disease. Eur J Hum Genet. 2009;17(3):368-377. (in Engl)
6. Langsenlehner U. [et al.] Integrin alpha-2 and beta-3 gene polymorphisms and breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat. 2006; 97(1):67-72.
7. Li Y. [et al.] The association between the rs11549465 polymorphism in the hif-1 α gene and cancer risk: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015;8(2):1561-1574. (in Engl)
8. El-Hefnawy S. M. [et al.] Prognostic impact of serum vascular endothelial growth factor and VEGF gene polymorphism (rs2010963) in breast cancer patients. Human gene. 2023;36:201168. (in Engl)
9. Xu C.H., He Z.H., Xu H. Association of four genetic polymorphisms in the vascular endothelial growth factor-A gene and development of ovarian cancer: a meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8(42): 73063-73078. (in Engl)
10. Dahabreh I. J. [et al.] Genotype Misclassification in Genetic Association Studies of the rs1042522 TP53 (Arg72Pro) Polymorphism: A Systematic Review of Studies of Breast, Lung, Colorectal, Ovarian, and Endometrial Cancer. American Journal of Epidemiology. 2013;177(12):1317-1325.

УДК 616.345-428-006.6

© В.В. Крюкова, В.Л. Цепелев, П.П. Терешков, 2025

В.В. Крюкова, В.Л. Цепелев, П.П. Терешков
СОДЕРЖАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ
Т-ХЕЛПЕРОВ В ПЕРВИЧНОМ ОЧАГЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И
РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Чита

Цель. Изучение субпопуляционного состава Т-хелперов в первичном очаге опухолевого роста и регионарных лимфатических узлах у больных колоректальным раком.

Материал и методы. Методом проточной цитометрии определен субпопуляционный состав Т-хелперов у 105 больных раком толстой кишки. Контрольную группу составили 75 пациентов с неопухолевыми заболеваниями толстой кишки.

Результаты. У больных колоректальным раком в первичном очаге опухолевого роста уменьшается относительное содержание Т-хелперов 1-го типа в 1,4 раза и Т-фолликулярных клеток 2-го типа – в 1,3 раза; увеличивается количество Т-хелперов 17-го типа. В регионарных лимфатических узлах больных колоректальным раком в 1,6 раза уменьшается относительное содержание Т-хелперов 2-го типа и Т-фолликулярных лимфоцитов 1 типа; возрастает количество классических Т-хелперов 17-го типа в 1,8 раза и Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа – в 2,9 раза.

Заключение. У больных колоректальным раком происходят изменения субпопуляционного состава опухолеинфильтрирующих Т-хелперов как в первичном очаге опухолевого роста, так и в лимфатических узлах.

Ключевые слова: рак, толстая кишка, лимфатический узел, Т-хелперы.

V.V. Kryukova, V.L. Tsepelev, P.P. Tereshkov
CONTENT OF DIFFERENT SUBTYPES
OF T-HELPER CELLS IN THE PRIMARY TUMOR SITE
AND REGIONAL LYMPH NODES IN COLON CANCER

Objective. To study the subpopulation composition of T-helpers in the primary tumor site and regional lymph nodes in patients with colorectal cancer.

Material and methods. The subpopulation composition of T-helpers was determined in 105 patients with colon cancer using flow cytometry. The control group consisted of 75 patients with non-neoplastic diseases of the colon.

Results. In patients with colorectal cancer, the relative content of type 1 T-helpers and type 2 T-follicular cells in the primary tumor site decreases by 1.4 times and 1.3 times respectively; the number of type 17 T-helpers increases. In the regional lymph nodes of patients with colorectal cancer, the relative content of type 2 T-helpers and type 1 T-follicular lymphocytes decreases by 1.6 times; the number of classical T-helpers type 17 increases by 1.8 times and T-follicular lymphocytes type 17 – by 2.9 times.

Conclusion. In patients with colorectal cancer, changes occur in the subpopulation composition of tumor-infiltrating T-helpers both in the primary focus of tumor growth and in the lymph nodes.

Key words: cancer, colon, lymph node, T-helpers.

Рак толстой кишки (РТК) занимает третье место в структуре злокачественных новообразований и является второй по частоте причиной смерти от рака [1]. В последние годы значимый прорыв в лечении РТК связывают с иммунотерапией, основанной на применении ингибиторов иммунных контрольных точек [2]. Вместе с тем, для эффективной разработки новых иммунных препаратов необходимо знание механизмов развития опухолевой иммуносупрессии у данной категории пациентов. В этом контексте особый интерес представляют Т-лимфоциты, которые играют ключевую роль в развитии иммунного ответа на онкоантигены. В настоящее время наиболее изучены инфильтрирующие опухоль цитотоксические Т-лимфоциты при РТК. Данные клетки непосредственно уничтожают раковые клетки посредством секреции перфоринов и гранзимов [3]. В этом отношении менее исследованы Т-хелперы (Th) опухолевого микроокружения, которые модулируют и регулируют иммунные реакции. Th имеют несколько субпопуляций, выполняющих различные функции. Данные клетки, прошедшие этап антигензависимой дифференцировки подразделяют на субпопуляции в зависимости от фенотипа, секретируемых эффекторных цитокинов и реализуемых функций: Т-хелперы 1-го типа (Th1) опосредуют иммунные реакции при внутриклеточных вирусных инфекциях и продуцируют интерферон- γ (ИФН- γ); Т-хелперы 2-го типа (Th2) секретируют IL-4, IL-5, IL-13; Т-хелперы 17-го типа (Th17) вовлечены в иммунные реакции против внеклеточных патогенов и продуцируют IL-17A, IL-22 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста [4]. Th1 и Th17, а также фолликулярные Т-хелперы (Tfh) реализуют противоопухолевые эффекты [5,6]. В противоположность этому регуляторные Т-клетки выполняют ингибиторные функции и способствуют росту опухоли [7]. Исследование изменений субпопуляционного состава Т-хелперов необходимо для понимания механизмов развития опухолевой иммуносупрессии при раке толстой кишки и разработки новых методов иммунотерапии.

Целью работы явилось исследование субпопуляционного состава Т-хелперов в

первичном очаге опухолевого роста и регионарных лимфатических узлах у больных РТК.

Материал и методы

Изучение субпопуляционного состава Т-хелперов проводили у 105 больных аденокарциномой толстой кишки III стадии в период с 2020 г. по 2024 г. Критерии включения: верифицированный РТК, первичный статус заболевания. Критерии исключения: больные, получавшие химиотерапию и лучевую терапию до оперативного вмешательства; аутоиммунные и инфекционные заболевания; хронические воспалительные заболевания толстой кишки. Возраст больных РТК составил 64,0 [56,0;69,5] года, женщин было 66 (62,9%) и 39 (37,1%) мужчин. Контрольную группу составили 75 больных, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний (дивертикулы, врожденные аномалии развития, травмы толстой кишки). Возраст пациентов контрольной группы составил 62,0 [50,0; 68,0] года, женщин – 47 (62,7%) и 28 (37,3%) мужчин. Представленные группы больных сопоставимы по полу ($\chi^2=0,001$, $p=0,979$) и возрасту ($U=3448,0$, $p=0,155$). Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 98 от 11.11.2019 г.).

Фрагменты опухолевой ткани (у больных РТК) или толстой кишки (у пациентов контрольной группы), а также регионарные лимфатические узлы забирали во время оперативного вмешательства, помещали в пробирку со стерильным физиологическим раствором и транспортировали в иммунологическую лабораторию в течение 30 минут с соблюдением температурного режима (4-10 °C). Для получения суспензии клеток ткани гомогенизировали с применением реагентов TumorDissociationKit на гомогенизаторе GentleMACS Dissociator (Германия) и фильтровали через капроновый фильтр 70 мкм (Miltenyi BiotecGmbH, Германия).

Определение субпопуляций Т-хелперов осуществляли методом проточной цитометрии на проточном цитометре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Обработку данных выполняли при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (США). Для

анализа субпопуляций Т-хелперов применяли следующую тактику гейтирования: Т-хелперы выявляли по наличию на поверхности клеток CD3 и CD4 маркеров. Далее популяцию CD3⁺CD4⁺ клеток разделяли на субпопуляции Т-хелперов по наличию маркеров CCR4, CCR6, CXCR3 и CXCR5. Т-фолликулярные лимфоциты (Tfh) были классифицированы как Tfh1 (CCR6⁺CXCR3⁺), Tfh2 (CCR6⁺CXCR3⁻), Tfh17 (CCR6⁺CXCR3⁻) и DP Tfh - двойной положительный Tfh (CCR6⁺CXCR3⁺). CCR6-положительные клетки были идентифицированы как полные Th17, которые были классифицированы как классические Th17 (CXCR3⁻CCR4⁺), DN Th17 (двойные отрицательные Th17, CXCR3⁺CCR4⁻), DP Th17 (двойные положительные Th17, CXCR3⁺CCR4⁺). Остальные CCR6-отрицательные клетки были идентифицированы как Th1 (CXCR3⁺CCR4⁻) и Th2-клетки (CXCR3⁻CCR4⁺).

Полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. Оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия Колмо-

горова-Смирнова. Сравнение показателей основной и контрольной групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни, поскольку в исследуемых группах наблюдалось распределение признаков, отличное от нормального. Статистическую обработку проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наши исследования показали, что у больных РТК в 1,4 раза уменьшается относительное содержание инфильтрирующих опухоль Т-хелперов 1-го типа. Статистически значимых различий количества Т-хелперов 2-го типа у больных РТК и контрольной группы не обнаружено. Одновременно с этим в первичном очаге опухолевого роста увеличивается относительное содержание всех разновидностей Т-хелперов 17-го типа: общих Th17 – в 1,7 раза, двойных позитивных Th17 – в 2,3 раза, классических Th17 – в 1,5 раза. При этом происходит уменьшение количества двойных негативных Th17 в 1,4 раза (табл. 1).

Таблица 1

Субпопуляции инфильтрирующих опухоль Т-хелперов у больных раком толстой кишки, Ме [Q ₁ ; Q ₃]				
Субпопуляции Т-хелперов, %	Группа контроля, n=75	Рак толстой кишки, n=105	Тестовая статистика	
			U Манна-Уитни	Значение p
Th1	26,0 [14,0; 35,3]	18,7 [11,5; 31,7]	3086,5	0,014
Th2	28,5 [20,0; 38,6]	33,6 [17,9; 43,6]	3686,5	0,466
Total Th17	16,8 [11,3; 27,4]	29,0 [14,4; 42,7]	2473,5	<0,001
DP Th17	8,8 [5,3; 14,1]	20,3 [9,2; 29,6]	1997,0	<0,001
Classical Th17	25,7 [15,8; 37,6]	39,6 [21,7; 51,5]	2503,5	<0,001
DN Th17	25,1 [17,9; 36,3]	17,7 [8,0; 28,3]	2511,0	<0,001
Tfh	5,3 [3,5; 9,1]	1,9 [1,0; 3,7]	1388,5	<0,001
DP Tfh	4,8 [2,9; 8,9]	4,7 [1,8; 10,4]	3845,5	0,789
Tfh1	35,5 [25,0; 44,3]	39,4 [26,2; 50,4]	3198,0	0,032
Tfh2	49,1 [37,0; 58,7]	37,1 [22,8; 50,2]	2396,5	<0,001
Tfh17	8,6 [4,4; 17,4]	18,4 [11,7; 25,9]	1937,5	<0,001

Примечание. Th – Т-хелперы; Tfh – Т-фолликулярные лимфоциты; DN – двойные негативные клетки; DP – двойные позитивные клетки. U – критерий Манна-Уитни; p – уровень значимости различий показателей больных раком толстой кишки и пациентов контрольной группы.

Нами зарегистрировано снижение относительного содержания Т-фолликулярных лимфоцитов в опухолевом микроокружении при РТК в 2,8 раза за счет уменьшения количества Т-фолликулярных клеток 2-го типа в 1,3 раза. При этом количество двойных позитивных Т-фолликулярных лимфоцитов и Т-фолликулярных лимфоцитов 1-го типа у больных РТК в первичном очаге опухолевого роста и в тканях толстой кишки у пациентов контрольной группы не имело статистически значимых различий. Установлено, что в опухолевой ткани больных РТК в 2,1 раза увеличивается содержание Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа (табл. 1).

Установлено, что в регионарных лимфатических узлах больных РТК, по сравнению с контрольной группой в 1,6 раза уменьшается

относительное содержание Т-хелперов 2-го типа и не изменяется количество Т-хелперов 1-го типа. Количество классических Т-хелперов 17-го типа в регионарных лимфатических узлах при РТК увеличивается в 1,8 раза. Статистически значимых различий количества общих двойных позитивных и двойных негативных Т-хелперов 17-го типа в основной и контрольной группах не обнаружено.

При РТК в регионарных лимфатических узлах зарегистрировано увеличение количества Т-фолликулярных лимфоцитов в 3,2 раза, двойных позитивных Т-фолликулярных клеток – в 2,5 раза, Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа – в 2,9 раза. В противоположность этому в лимфоузлах происходит снижение относительного содержания Т-фолликулярных лимфоцитов 1-го типа в 1,6 раза. Ста-

статистически значимых различий количества Т-фолликулярных клеток 2-го типа в группах наблюдения не установлено (табл. 2).

Инфильтрирующие опухоль Т-хелперы при РТК подразделяются на субпопуляции: Th1, Th2, Th17, Th22, а также регуляторные Т-клетки (Tregs) и фолликулярные хелперные клетки (Tfh). К клеткам, участвующим в формировании онкорезистентности и адаптивного иммунного ответа на онкоантигены, относят Th1 и Th22, к проопухолевым Т-хелперам – Th17 и Tregs, обладающие иммуносупрессивным действием. Соотношение между Th, обладающими про- и противоопухолевым действием является клинически значимым прогностическим критерием РТК [8].

Th1 уменьшают пролиферативную активность и повышают апоптоз раковых клеток, блокируют ангиогенез и увеличивают рекрутинг цитотоксических Т-лимфоцитов в первичный очаг опухолевого роста [9]. Доказано, что Th1 активируют CD8-позитивные Т-клетки, которые обладают прямым цитотоксическим действием по отношению к злокачественным клеткам [10]. Таким образом, нами установлен механизм развития опухолевой иммуносупрессии при РТК, связанный с уменьшением относительного содержания Th1 в первичном очаге опухолевого роста.

Наши исследования показали, что в регионарных лимфатических узлах больных РТК по сравнению с пациентами контрольной группы уменьшается относительное содержание Th2. Между тем, патогенетическая роль данных иммунных клеток при РТК противоречива. Эф-

фекторные цитокины, продуцируемые Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13), обладают провоспалительным действием и способствуют воспалительно-индуцированному канцерогенезу [11]. В то же время установлено, что Th2 могут привлекать эозинофилы, обладающие противоопухолевой активностью и блокировать прогрессирование РТК за счет ремоделирования микрососудистой сети опухоли [11]. Учитывая данные факты, требуется дальнейшее изучение роли Th2 в механизмах формирования онкорезистентности.

В настоящее время роль фолликулярных Т-хелперных клеток в патогенезе солидных опухолей, в том числе РТК, изучена недостаточно. Наши исследования показали, что у больных РТК происходит снижение относительного содержания Т-фолликулярных лимфоцитов в опухолевом микроокружении за счет уменьшения количества Т-фолликулярных клеток 2-го типа. Одновременно с этим в опухолевой ткани больных РТК увеличивается содержание Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа. Tfh-клетки экспрессируют на своей поверхности хемокиновый рецептор CXCR5, который способствует миграции Tfh-клеток в зародышевые центры [6]. Увеличение количества Tfh-клеток при колоректальном раке связано с хорошим прогнозом, поскольку данные клетки необходимы для эффективного иммунного ответа, опосредованного антителами [14]. Клетки Tfh секретируют IL-21, который способствует активации В-клеток и синтезу IgG1 и IgG3, а также повышению секреции IFN- γ и гранзимы В цитотоксическими Т-лимфоцитами [15].

Таблица 2

Субпопуляции Т-хелперов в регионарных лимфоузлах у больных раком толстой кишки, Ме [Q₁; Q₃]

Субпопуляции Т-хелперов, %	Группа контроля, n=75	Колоректальный рак, n=105	Тестовая статистика	
			U Манна-Уитни	Значение p
Th1	30,6 [14,9; 43,6]	30,6 [19,8; 43,2]	3618,0	0,354
Th2	13,4 [6,2; 17,7]	21,0 [10,6; 30,6]	2308,5	<0,001
Total Th17	21,6 [16,7; 32,8]	26,0 [15,9; 33,0]	3633,0	0,377
DP Th17	5,4 [1,8; 9,7]	5,9 [2,6; 9,9]	3598,5	0,325
Classical Th17	12,7 [4,7; 22,3]	22,6 [13,9; 30,9]	2268,5	<0,001
DN Th17	48,8 [28,2; 69,7]	39,9 [19,0; 57,8]	3041,0	0,009
Tfh	2,7 [1,2; 4,4]	8,7 [5,3; 13,7]	940,0	<0,001
DP Tfh	2,9 [1,3; 4,7]	7,3 [4,1; 13,3]	1491,0	<0,001
Tfh1	55,2 [45,6; 70,0]	35,5 [22,6; 48,7]	1548,0	<0,001
Tfh2	34,0 [24,6; 50,0]	40,6 [23,8; 51,4]	3534,0	0,242
Tfh17	5,8 [2,5; 10,1]	17,0 [8,7; 32,8]	1339,0	<0,001

Примечание: Th – Т-хелперы; Tfh – Т-фолликулярные лимфоциты; DN – двойные негативные клетки; DP – двойные позитивные клетки. U – критерий Манна-Уитни; p – уровень значимости различий показателей больных раком толстой кишки и контрольной группы.

Заключение. У больных колоректальным раком в первичном очаге опухолевого роста уменьшается относительное содержание Т-хелперов 1-го типа в 1,4 раза и Т-фолликулярных клеток 2-го типа – в 1,3 раза; увеличивается количество Т-хелперов 17-го типа. В регионарных лимфатических узлах больных колоректальным раком в 1,6 раза уменьшается относительное

содержание Т-хелперов 2-го типа и Т-фолликулярных лимфоцитов 1-го типа; возрастает количество классических Т-хелперов 17-го типа в 1,8 раза и Т-фолликулярных лимфоцитов 17-го типа – в 2,9 раза.

В последние годы значимый прорыв в лечении рака толстой кишки связывают с иммунотерапией. Исследование изменений субпопу-

ляционного состава Т-хелперов как в первичном очаге опухолевого роста, так и в регионарных лимфатических узлах необходимо для понимания механизмов развития опухолевой иммуносупрессии в патогенезе рака толстой кишки и разработки новых методов иммунотерапии. Т-хелперные клетки дифференцируются в несколько подтипов с различными функциями в

микроокружении опухоли, которые варьируются от противоопухолевых эффектов, опосредованных клетками Th1 и фолликулярными хелперными клетками, до эффектов, способствующих развитию опухоли, опосредованной клетками Th17. Т-хелперы 17-го типа могут быть перспективными мишенями для разработки новых методов иммунотерапии РТК.

Сведения об авторах статьи:

Крюкова Виктория Викторовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького 39а. E-mail: oigen72@yandex.ru.

Цепелев Виктор Львович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького 39а. E-mail: viktorcepelev@mail.ru.

Терешков Павел Петрович – к.м.н., зав. лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Горького 39а. E-mail: tpp6915@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Colorectal cancer statistics / R.L. Siegel [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. – 2023. – Vol. 73, № 3. – P. 233-254, <https://doi.org/10.3322/caac.21772>
2. Xie, Y.H. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer / Y.H. Xie, Y.X. Chen, J.Y. Fang // Signal transduction and targeted therapy. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 1-30, <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>
3. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment / Z. Zheng [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 14. – P. 11673, <https://doi.org/10.3390/ijms241411673>
4. Zielinski, C.E. T helper cell subsets: diversification of the field / C.E. Zielinski // European journal of immunology. – 2023. – Vol. 53, № 12. – P. 2250218, <https://doi.org/10.1002/eji.202250218>
5. Chang, S.H. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer / S. H. Chang // Archives of pharmacal research. – 2019. – Vol. 42, № 7. – P. 549-559.
6. Regulation of differentiation of follicular T-helpers in antitumor immunity / Y. Hou [et al.] // Int. J. Cancer – 2022. – Vol. 153. – P. 265-277.
7. Relevance of regulatory T cells during colorectal cancer development / J.E. Olguín [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 1888. <https://doi.org/10.3390/cancers12071888>
8. The prognostic implications of tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis / G.E. Idos [et al.] // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 3360.
9. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: the fundamental indication and application on immunotherapy / Z. Bai [et al.] // Frontiers in immunology. – 2022. – № 12. – P. 808964, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.808964>
10. Cytokine-induced senescence in the tumor microenvironment and its effects on anti-tumor immune responses / M. Rentschler [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 1364.
11. The cytokine network in colorectal cancer: implications for new treatment strategies / H. Braumüller [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 138.
12. IL-17 promotes hepatocellular carcinoma development via inhibition of IFN-γ-induced apoptosis. / J. Li [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2020. – Vol. 522. – P. 525-531.
13. Expression of IL-17 with tumor budding as a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma / S. Zhang [et al.] // American Journal of Translational Research. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 1876.
14. Coordinated cellular neighbors orchestrate antitumor immunity at the invasive frontier of colorectal cancer / C.M. Schurch [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 182. – P. 1341-1359.
15. Follicular T helper cells restore CD8+-dependent antitumor immunity and anti-PD-L1/PD-1 efficacy / J. Niogret [et al.] // J. Immunother. Cancer. – 2021. – Vol. 9. – P. 002157.

REFERENCES

1. Siegel R.L. [et al.]. Colorectal cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2023;73(3):233-254, <https://doi.org/10.3322/caac.21772>. (In Engl).
2. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal transduction and targeted therapy. 2020; 5(1): 1-30, <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>. (In Engl).
3. Zheng Z. [et al.]. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24(14): 11673, <https://doi.org/10.3390/ijms241411673>. (In Engl).
4. Zielinski C.E. T helper cell subsets: Diversification of the field. European journal of immunology. 2023; 53(12): 2250218, <https://doi.org/10.1002/eji.202250218>. (In Engl).
5. Chang S.H. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer. Archives of pharmacal research. 2019; 42(7): 549-559. (In Engl).
6. Hou Y. [et al.]. Regulation of differentiation of follicular T-helpers in antitumor immunity. Int. J. Cancer. 2022; 153: 265-277. (In Engl).
7. Olguín J.E. [et al.]. Relevance of regulatory T cells during colorectal cancer development. Cancers. 2020;12(7):1888. <https://doi.org/10.3390/cancers12071888>. (In Engl).
8. Idos G.E [et al.]. The prognostic implications of tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports. 2020; 10(1): 3360. (In Engl).
9. Bai Z. [et al.]. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer: the fundamental indication and application on immunotherapy. Frontiers in immunology. 2022; 12: 808964, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.808964>. (In Engl).
10. Rentschler M. [et al.]. Cytokine-induced senescence in the tumor microenvironment and its effects on anti-tumor immune responses. Cancers. 2022; 14(6): 1364. (In Engl).
11. Braumüller H. [et al.]. The cytokine network in colorectal cancer: implications for new treatment strategies. Cells. 2022;12(1):138. (In Engl).
12. Li J. [et al.]. IL-17 promotes hepatocellular carcinoma development via inhibition of IFN-γ-induced apoptosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020; 522: 525-531. (In Engl).
13. Zhang S. [et al.]. Expression of IL-17 with tumor budding as a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. American Journal of Translational Research. 2019; 11(3): 1876. (In Engl).
14. Schurch C.M. [et al.]. Coordinated cellular neighbors orchestrate antitumor immunity at the invasive frontier of colorectal cancer. Cell. 2020; 182: 1341-1359. (In Engl).
15. Niogret J. [et al.]. Follicular T helper cells restore CD8+-dependent antitumor immunity and anti-PD-L1/PD-1 efficacy. J. Immunother. Cancer. 2021; 9: 002157. (In Engl).