

© Е.П. Киселева¹, И.В. Кудрявцев^{1,2}, А.А. Рубинштейн¹, Э.А. Старикова¹,
Дж.Т. Мамедова¹, Т.Л. Нехаева², А.В. Новик^{2,3}, И.А. Балдуева²

Особенности дифференцировки и поляризации Т-хелперов периферической крови у пациентов с первичной меланомой кожи

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург,
Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ekaterina P. Kisseleva¹, Igor V. Kudriavtsev^{1,2}, Artem A. Rubinstein¹, Eleonora A. Starikova¹,
Jennet T. Mamedova¹, Tatiana L. Nekhaeva², Aleksei V. Novik^{2,3}, Irina A. Baldueva²

Altered Peripheral Blood T-Helper Cell Maturation and Polarization in Primary Skin Melanoma

¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. CD4⁺ Т-лимфоциты играют ключевую роль в регуляции иммунитета и важны для противоопухолевой защиты. Они представляют собой гетерогенную популяцию, что требует избирательного анализа отдельных групп.

Цель. Изучение дифференцировки и субпопуляционного состава CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у больных неоперабельной меланомой кожи по сравнению со здоровым контролем.

Материалы и методы. В исследование включено 37 больных с диссеминированной или местнораспространенной нерезектабельной формой меланомы кожи. В группу сравнения вошли здоровые доноры, соответствующие по возрастному и половому составу. С использованием многоцветной проточной цитометрии в периферической крови выявляли субпопуляции CD3⁺CD4⁺ лимфоцитов (Th): Th1, Th2, Th17, Tfh, а также клетки центральной (Th CM) и периферической памяти (Th EM). В рамках общего пула EM- и CM-клеток проводили детальный анализ отдельных субпопуляций Th17- («классических» Th17, Th17.1, DN Th17 и DP Th17) и Tfh-клеток (Tfh1, Tfh2, Tfh17 и DP Tfh).

Результаты. При отсутствии количественных изменений в общем пуле CD4⁺ Т-лимфоцитов крови у больных меланомой кожи выявлен дисбаланс отдельных субпопуляций, таких как Th1/Th2 среди CD4⁺ Т-лимфоцитов, а также среди Th EM и Th CM. Кроме того, было повышено содержание клеток памяти Th CM и Th EM. Также выявлены сдвиги в балансе отдельных субпопуляций Th17 EM и Tfh EM. С тяжестью заболевания коррелировали такие показатели, как увеличение содержания Th17 и снижение Tfh CM-лимфоцитов, изменение соотношения субпопуляций клеток памяти (Th наивных и Th EM) и субпопуляций Th17 CM («классических» Th17 и Th17.1). В целом это указывает на наличие в организме больных активного иммунного ответа, как клеточного (изменения Th1, Th2 и Th17), так и гуморального (сдвиги в содержании Tfh).

Introduction. CD4⁺ T lymphocytes play a key role in immune regulation and are crucial for antitumor defense. They constitute a heterogeneous population that necessitates selective analysis of individual subsets.

Aim. To study the maturation and subset composition of peripheral blood CD4⁺ T lymphocytes in patients with inoperable cutaneous melanoma compared to healthy controls.

Materials and Methods. The study included 37 patients with disseminated or locally advanced unresectable cutaneous melanoma. Age- and sex-matched healthy donors were enrolled as controls. Multicolor flow cytometry was performed on peripheral blood samples to identify CD3⁺CD4⁺ lymphocyte subsets (Th): Th1, Th2, Th17, Tfh, as well as central memory (Th CM) and effector memory (Th EM) cells. Within the total EM and CM cell populations, we conducted detailed analysis of specific Th17 subsets ("classical" Th17, Th17.1, DN Th17 and DP Th17) and Tfh cell populations (Tfh1, Tfh2, Tfh17 and DP Tfh).

Results. While no quantitative changes were observed in the total pool of peripheral blood CD4⁺ T lymphocytes in cutaneous melanoma patients, we identified significant imbalances in specific subsets, including Th1/Th2 ratios among total CD4⁺ T lymphocytes, as well as within Th EM and Th CM populations. Furthermore, increased frequencies of memory Th CM and Th EM cells were detected. Shifts in the balance of individual Th17 EM and Tfh EM subsets were also observed. Disease severity correlated with several immunological parameters: elevated Th17 cell counts, decreased Tfh CM lymphocytes, altered ratios between memory cell subpopulations (naive Th and Th EM), and changes in Th17 CM subsets ("classical" Th17 and Th17.1). Collectively, these findings demonstrate an active immune response in melanoma patients involving both cellular immunity (Th1, Th2 and Th17 alterations) and humoral immunity (Tfh subset variations).

Выводы. Изучение отдельных субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у больных меланомой более информативно, чем суммарная оценка большой гетерогенной группы клеток. Некоторые из выявленных показателей могут быть в дальнейшем использованы для оценки прогноза или эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: меланома кожи; дифференцировка Т-хелперов; Т-хелперы 17; Т-хелперы фолликулярные; клетки памяти; проточная цитометрия

Для цитирования: Киселева Е.П., Кудрявцев И.В., Рубинштейн А.А., Старикова Э.А., Мамедова Дж.Т., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Балдуева И.А. Особенности дифференцировки и поляризации Т-хелперов периферической крови у пациентов с первичной меланомой кожи. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2436

✉ Контакты: Кудрявцев Игорь Владимирович, igorek1981@yandex.ru

Введение

На протяжении последних десятилетий заболеваемость меланомой в мире, и в Российской Федерации в частности, постоянно увеличивается [1–3]. Массовое внедрение эффективных методов иммунотерапии в лечение меланомы позволило значительно увеличить выживаемость больных с данной патологией. Более 50 % пациентов могут пережить десять лет даже при IV стадии заболевания [4–6]. Вместе с тем существующие паттерны ответа на иммунотерапию [7] требуют поиска эффективных биомаркеров эффективности лечения, прежде всего, на основании иммунологических параметров. Их можно разделить на две большие группы факторов с противоположным эффектом, от баланса которых зависит конечный результат. Это, с одной стороны, клетки-эффекторы, осуществляющие противоопухолевую активность, а с другой — различные иммуносупрессорные факторы, препятствующие развитию эффективного иммунного ответа.

Среди защитных механизмов традиционно наибольшее внимание уделяется цитотоксическим CD8⁺ Т-лимфоцитам, а роль CD4⁺ Т-хелперов недооценивается. Это связано с представлением о том, что на большинстве опухолевых клеток отсутствуют МНС-II антигены, необходимые для распознавания опухолевых антигенов CD4⁺ Т-клетками. Однако в последнее время стало появляться все больше данных о важной роли этих клеток в противоопухолевой защите [8, 9]. В частности, показана возможность формирования эффективного противоопухолевого иммунитета с помощью их адоптивного переноса у больных различными видами опухолей и, в том числе, меланомой [10, 11]. Предполагается, что механизм активации может происходить за счет кросс-презентации опухолевых антигенов стромальными клетками опухолей.

Как и другие клетки иммунной системы, CD4⁺ Т-лимфоциты играют двойственную роль при канцерогенезе — могут как способство-

Conclusion. Analysis of individual CD4⁺ T lymphocyte subsets in peripheral blood from cutaneous melanoma patients provides more clinically relevant information than evaluation of the total heterogeneous cell population. Several of the identified parameters may serve as potential biomarkers for predicting disease outcomes or monitoring therapeutic efficacy.

Keywords: cutaneous melanoma; CD4⁺ T cell maturation; Th17 cells; follicular helper T cells (Tfh); memory T cells; flow cytometry

For Citation: Ekaterina P. Kisseleva, Igor V. Kudryavtsev, Artem A. Rubinstein, Eleonora A. Starikova, Jenet T. Mammedova, Tatiana L. Nekhaeva, Aleksei V. Novik, Irina A. Baldueva. Altered Peripheral blood T-helper cell maturation and polarization in primary skin melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 00-00.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2436

вать, так и препятствовать опухолевому росту. Неблагоприятным вариантом является формирование иммунного ответа с образованием Т-регуляторных клеток (Treg), содействующих развитию толерантности к опухолевым антигенам [12]. Позитивное влияние связано с другими популяциями CD4⁺ Т-клеток, главным образом с Th1 [9]. Недавно описано прямое цитотоксическое действие CD4⁺ Т-лимфоцитов в отношении опухолевых клеток через TNFα и FasL [13], а также разрушение опухолевых сосудов с помощью TNFα и IFNγ [8].

CD4⁺ Т-лимфоциты подразделяются на «наивные» клетки (до встречи с антигеном) и клетки памяти различной степени созревания (после распознавания антигена). Среди клеток памяти выделяют две основные популяции — Т-хелперы центральной памяти (Th CM) и Т-хелперы эффекторной памяти (Th EM), обладающие разной способностью мигрировать в ткани. Th CM имеют поверхностные молекулы (CD62L и CCR7), позволяющие им длительно циркулировать в крови и направляться преимущественно во вторичные лимфоидные органы, в то время как Th EM способны мигрировать в очаги опухолевого роста и проявлять там свои эффекторные свойства, необходимые для разрушения опухоли [14]. Поэтому ряд авторов рассматривает количественное соотношение отдельных популяций CD4⁺ Т-лимфоцитов памяти как предиктивный биомаркер ответа на терапию ингибиторами контрольных точек [15]. В наших предыдущих исследованиях также было показано, что уровень Т-клеток CM и EM в периферической крови может быть маркером эффективности терапии и выживаемости больных неоперабельной или метастатической меланомой [16].

Однако в этих исследованиях изучали клетки памяти либо среди всех Т-лимфоцитов [16], либо среди CD4⁺ Т-лимфоцитов [15] и не подразделяли их на отдельные субпопуляции. Между тем CD4⁺ Т-лимфоциты представляют собой гетерогенную группу клеток, состоящую из несколь-

ких основных популяций (Th1, Th2, Th17 и Tfh) с различными функциями, каждая из которых играет самостоятельную роль при опухолевом росте [9]. Поэтому детальное изучение нарушений дифференцировки и субпопуляционного состава клеток памяти при опухолевом росте необходимо для целенаправленной оптимизации их функциональной активности и формирования эффективного противоопухолевого иммунитета. Целью настоящего исследования послужило изучение дифференцировки и субпопуляционного состава CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у больных неоперабельной меланомой кожи по сравнению со здоровым контролем.

Материалы и методы

В исследование включено 37 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом меланома кожи, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2017 г. Работа проводилась в рамках наблюдательного проекта REGATA (NCT05539677). Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика больных

Характеристика	N (%)
Всего больных	37 (100 %)
Медиана возраста, лет (диапазон)	52 (18–67)
Категория Т:	
pT1a	4 (10,8 %)
pT2a	11 (29,7 %)
pT3a	2 (5,4 %)
pT3b	6 (16,2 %)
pT4b	5 (13,5 %)
pTis	4 (10,8 %)
pTX	4 (10,8 %)
Стадия	
I–IIA	22 (59,5 %)
IIIB–IIIC	2 (5,4 %)
III	6 (16,2 %)
IV	7 (18,9 %)

Table 1. Patient's characteristics

Characteristic	N (%)
Total patients	37 (100 %)
Median age, years (range)	52 (18–67)
T category:	
pT1a	4 (10.8 %)
pT2a	11 (29.7 %)
pT3a	2 (5.4 %)
pT3b	6 (16.2 %)
pT4b	5 (13.5 %)
pTis	4 (10.8 %)
pTX	4 (10.8 %)
Stage:	
I–IIA	22 (59.5 %)
IIIB–IIIC	2 (5.4 %)
III	6 (16.2 %)
IV	7 (18.9 %)

Мутации в гене BRAF определялись только начиная с ПС стадии заболевания. Среди десяти оцененных больных мутация была выявлена у шести (60 %). Все пациенты получали хирургическое лечение как основной метод терапии. Медиана длительности наблюдения составила 95 мес. В качестве группы сравнения выступали условно здоровые добровольцы, соответствующие группе пациентов с меланомой по возрастному и половому составу.

Лабораторные исследования

С использованием многоцветной проточной цитометрии и флуорохром-меченных антител (все антитела — производства Biolegend Inc., США) в образцах периферической крови выявляли различные субпопуляции CD3+CD4⁺ лимфоцитов (Th). Так, для выявления четырех ключевых стадий созревания Th-клеток применяли антитела против CD45RA (конъюгированы с FITC, клон — HI100, изотип — Mouse IgG2b, κ) и CD62L (конъюгированы с PE, клон — DREG-56, изотип — Mouse IgG1, κ). Для выявления основных популяций «поляризованных» Th-клеток применяли антитела против CXCR5 (конъюгированы с PerCP/Cyanine5.5, клон — J252D4, изотип — Mouse IgG1, κ), CCR6 (конъюгированы с PE/Cyanine7, клон — G034E3, изотип — Mouse IgG1, κ), CXCR3 (конъюгированы с APC, клон — G025H7, изотип — Mouse IgG1, κ), а также CCR4 (конъюгированы с Brilliant Violet 510™, клон — L291H4, изотип — Mouse IgG1, κ). Удаление эритроцитов из образцов проводили с использованием лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, США), к 975 мкл которого *ex tempore* добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (Beckman Coulter, США). После разрушения эритроцитов образцы однократно отмывали избытком физиологического раствора при 330g в течение 7 мин, после чего надосады удаляли, а клеточный осадок ресуспендировали в физиологическом растворе с pH 7,2–7,4, содержащем 2 % параформальдегида (Sigma-Aldrich, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. В каждом образце анализировалось не менее 20 000 CD3+CD4⁺ Т-хелперов периферической крови. Алгоритмы («тактика гейтирования») выявления различных субпопуляций Th-клеток были описаны ранее [17]. Для абсолютного подсчета клеток в образцах использовали частицы Flow-Count Fluorospheres (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка

Обработку результатов проточной цитометрии проводили в программах Navios Software v.1.2 и Kaluza™ v.1.3 (Beckman Coulter, США). Статистическую обработку осуществляли при по-

мощи программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США). Нормальность распределения проверяли по критерию согласия Пирсона хи-квадрат. Результаты выражали в виде % позитивных клеток от искомой популяции, приводили в виде медианы и интерквартильного размаха (25 %; 75 %). Для оценки достоверности различий использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводили с применение ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При анализе образцов периферической крови, полученной от пациентов с меланомой кожи, не было выявлено статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой различий по относительному и абсолютному содержанию $CD3^+$ Т-лимфоцитов: 75,78 (72,26; 81,01) против 76,44 % (72,58; 80,44) при $p = 0,778$ и 1408 (956; 1932) против 1045 кл/1 μ L (902; 1521) при $p = 0,089$ соответственно, как и $CD3^+CD4^+$ Т-хелперов: 45,31 (42,42; 53,98) против 47,81 % (43,27; 52,42) при $p = 0,670$ и 839 кл/1 μ L (613; 1252) против 663 кл/1 μ L (509; 855) при $p = 0,062$.

На первом этапе исследования на поверхности Т-хелперов периферической крови была проведена оценка коэкспрессии двух поверхностных антигенов — $CD45RA$ и $CD62L$, репертуар которых изменяется по мере созревания Th и приобретения ими эффекторных функций. Использование данных маркеров позволяет выявить субпопуляции «наивных» Th ('Naïve', $CD45RA^+CD62L^+$), оценить уровень «зрелых» или «поляризованных» субпопуляций Th-клеток центральной и эффекторной памяти (CM и EM с фенотипами $CD45RA^+CD62L^+$ и $CD45RA^+CD62L^-$ соответственно), а также «терминально дифференцированных» $CD45RA$ -позитивных эффекторных клеток (TEMRA, $CD45RA^+CD62L^-$).

Было показано, что в периферической крови больных меланомой кожи процентное содержание указанных субпопуляций Th-клеток не изменялось относительно значений контроля (рис. 1). Вместе с тем нами было отмечено увеличение абсолютного содержания Th-клеток центральной и эффекторной памяти: 369 (277; 491) против 281 кл/1 μ L (224; 365) и 182 (132; 242) против 147 кл/1 μ L (96; 183) при $p = 0,021$ и $p = 0,032$ соответственно. Также была выявлена обратная зависимость между толщиной опухоли по Бреслоу, выраженной в категориях pT, и уровнем «наивных» Th и прямая зависимость с Th эффекторной памяти ($r = -0,471$ при $p = 0,006$ и $r = 0,413$ при $p = 0,019$ соответственно).

На втором этапе наших исследований проведена оценка особенностей экспрессии хемокиновых рецепторов $CCR4$, $CCR6$, $CXCR3$ и $CXCR5$ Th-клетками пациентов с меланомой кожи. Были выявлены четыре основные субпопуляции «поляризованных» Т-хелперов периферической крови, включая Th1 (фенотип $CXCR5^+CXCR3^+CCR6^-CCR4^-$), Th2 (фенотип $CXCR5^+CXCR3^-CCR6^-CCR4^+$), Th17 с фенотипом $CXCR5^+CCR6^+$, а также фолликулярные Т-хелперы (Tfh), экспрессирующие на своей поверхности $CXCR5$. Содержание Th1-клеток в рамках $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов периферической крови у больных меланомой было понижено относительно значений контроля (10,75 (8,74; 13,92) против 12,79 % (11,26; 16,03) при $p = 0,008$), тогда как уровень Th2-клеток в рамках общего пула $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов при меланоме повышался (7,51 % (6,06; 9,65) против 5,45 (5,04; 7,19) при $p = 0,006$). Кроме того, была обнаружена корреляция между ростом относительного и абсолютного содержания Th17-клеток и увеличением толщины опухолевой ткани ($r = 0,570$ при $p = 0,001$ и $r = 0,448$ при $p = 0,010$ соответственно).

В ходе дальнейших исследований был проведен анализ уровней ключевых субпопуляций «поляризованных» Т-хелперов в рамках клеток центральной памяти, отвечающих за «патрулирование» периферических лимфоидных органов и развитие повторных реакций на чужеродные антигены, и клеток эффекторной памяти, способных покидать кровотоки и мигрировать в очаги развития иммунного ответа, локализованных в воспаленных периферических тканях (табл. 1). Так, у пациентов с меланомой в рамках общего пула CM Th было показано увеличение доли Th1-клеток на фоне снижения Th2 по сравнению с контролем. Более того, нами была выявлена обратная зависимость между уровнем Tfh-клеток и категорией pN, характеризующей количество пораженных опухолью лимфатических узлов ($r = -0,438$ при $p = 0,007$). Что же касается общего пула EM Th-клеток, было обнаружено снижение доли Th1-клеток у пациентов с меланомой.

Затем в рамках общего пула $CXCR5^+CCR6^+$ CM и EM Th были выделены четыре основные субпопуляции Th17, которые различались как по паттернам экспрессии хемокиновых рецепторов $CXCR3$ и $CCR4$, так и по спектру выполняемых функций, связанных с синтезом и секрецией провоспалительных цитокинов [18]. На основании приведенных выше работ, в настоящее время при помощи методов многоцветной проточной цитофлуориметрии выделяют следующие субпопуляции Th17-клеток периферической крови: «дважды негативные» $CCR4^+CXCR3^-$ или DN Th17-лимфоциты, «классические» Th17

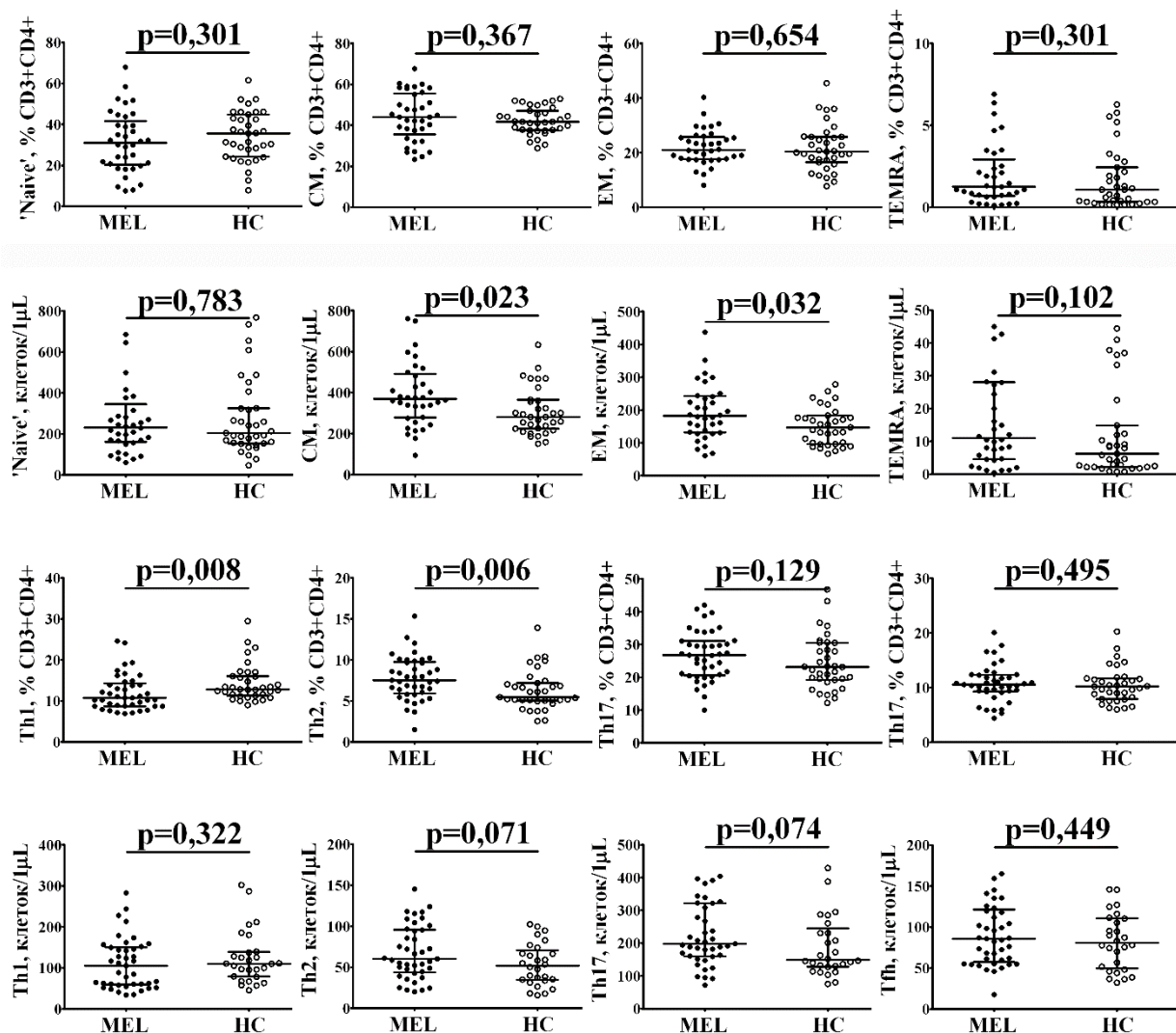


Рис. 1. Нарушения в дифференцировке и «поляризации» Т-хелперов периферической крови при меланоме кожи. Пояснения к рисунку. Здесь и далее на рис. 2: черные крути — больные с меланомой кожи (MEL, $n = 37$); белые крути — группа условно здоровых доноров (HC, $n = 35$). Каждая точка на гистограммах обозначает значение, полученное для каждого обследованного пациента; результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75)). Достоверность различий указана согласно U-критерию Манна — Уитни

Fig. 1. Disruptions in peripheral blood T-helper cell maturation and 'polarization' subsets in cutaneous melanoma. Legend (applies to fig. 1 and 2): Black circles represent melanoma patients (MEL, $n = 37$); white circles indicate healthy controls (HC, $n = 35$). Individual data points on scatter plots correspond to values from each study participant, with horizontal bars indicating group medians and interquartile ranges (Med (Q25; Q75)). Statistical significance of differences was determined using the Mann-Whitney U test. Data are presented both as percentages (subset proportion within total T-helper population) and absolute counts (cells/μL of peripheral blood)

с фенотипом $CCR4^+CXCR3^-$, «неклассические» $CCR4-CXCR3^+$ или Th17.1, а также $CCR4^+CXCR3^+$ Th17 обозначаемые как «дважды позитивные» или DP Th17. При анализе отдельных субпопуляций CM Th17 достоверных различий между группами отмечено не было, однако у пациентов с меланомой на фоне увеличения количества пораженных лимфатических узлов снижался уровень «классических» Th17 ($r = -0,472$ при $p = 0,003$) и увеличивалась доля Th17.1 ($r = 0,343$ при $p = 0,038$) клеток в циркулирующей крови. Более того, в рамках общей популяции Th17-клеток эффекторной памяти у пациентов с меланомой было отмечено увеличение доли «классических» Th17 и снижение Th17.1-клеток по сравнению со значениями, полученными для контроля.

Для анализа субпопуляционного состава Tfh был использован подход, основанный на оценке наличия или отсутствия на поверхности клетки хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR6 [19]. Благодаря этому весь компартмент циркулирующих Tfh человека был разделен на четыре отдельные популяции: $CXCR3^+CCR6^-$ Tfh1, $CXCR3^-CCR6^-$ Tfh2, $CXCR3^-CCR6^+$ Tfh17 и $CXCR3^+CCR6^+$ DP Tfh. Было показано, что у пациентов с меланомой кожи относительное содержание Tfh1-клеток снижалось относительно значений контрольной группы: 27,53 (23,33; 32,57) против 31,63 % (27,77; 35,78) при $p = 0,006$, тогда как уровень Tfh17 возрастал (34,96 (30,33; 40,89) против 31,06 % (27,55; 34,87) при $p = 0,047$, как это показано на рис. 2.

Таблица 2. Субпопуляционный состав Т-хелперов центральной и эффекторной памяти при меланоме кожи

	Меланома кожи (n = 37) Med (Q25; Q75)	Контроль (n = 35) Med (Q25; Q75)	p
% клеток в рамках общего пула Th центральной памяти:			
Th1	10,54 (7,99; 13,31)	13,97 (11,40; 16,25)	0,001
Th2	14,44 (13,02; 17,06)	11,52 (9,83; 15,04)	0,005
Th17	39,87 (34,49; 42,67)	34,93 (30,87; 42,04)	0,054
Tfh	18,39 (16,04; 20,05)	17,88 (15,49; 21,31)	0,770
% клеток в рамках общего пула Th эффекторной памяти:			
Th1	18,13 (11,21; 23,16)	22,55 (17,64; 30,18)	0,008
Th2	1,49 (1,07; 3,21)	1,33 (0,84; 1,97)	0,114
Th17	54,13 (45,47; 61,37)	49,80 (39,42; 58,40)	0,164
Tfh	9,18 (6,76; 12,26)	8,29 (5,88; 13,25)	0,794

Table 2. Alterations in ‘polarized’ peripheral blood central and effector memory Th cells in cutaneous melanoma

	Cutaneous melanoma (n = 37) Med (Q25; Q75)	Control (n = 35) Med (Q25; Q75)	p
% cells in the central memory Th subset			
Th1	10.54 (7.99; 13.31)	13.97 (11.40; 16.25)	0.001
Th2	14.44 (13.02; 17.06)	11.52 (9.83; 15.04)	0.005
Th17	39.87 (34.49; 42.67)	34.93 (30.87; 42.04)	0.054
Tfh	18.39 (16.04; 20.05)	17.88 (15.49; 21.31)	0.770
% cells in the effector memory Th subset			
Th1	18.13 (11.21; 23.16)	22.55 (17.64; 30.18)	0.008
Th2	1.49 (1.07; 3.21)	1.33 (0.84; 1.97)	0.114
Th17	54.13 (45.47; 61.37)	49.80 (39.42; 58.40)	0.164
Tfh	9.18 (6.76; 12.26)	8.29 (5.88; 13.25)	0.794

Таблица 3. Изменения в субпопуляционном составе Th17 периферической крови пациентов с меланомой кожи

Популяция Th17	Фенотип	Меланома (n = 37)	Контроль (n = 35)	p
		Med (Q25; Q75)	Med (Q25; Q75)	
% клеток в рамках общего пула Th17 центральной памяти:				
DN Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	6,61 (4,53; 7,76)	7,74 (4,70; 9,95)	0,209
'class' Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	38,82 (32,21; 46,33)	35,08 (29,90; 40,80)	0,076
Th17.1	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	24,04 (20,48; 31,91)	27,96 (24,20; 34,47)	0,081
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	27,76 (22,39; 33,18)	27,54 (24,00; 31,90)	0,872
% клеток в рамках общего пула Th17 эффекторной памяти:				
DN Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	3,78 (2,75; 4,90)	2,99 (1,88; 4,98)	0,171
'class' Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	27,71 (21,50; 34,96)	21,45 (18,30; 30,50)	0,027
Th17.1	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	43,74 (33,86; 51,98)	50,40 (43,25; 55,43)	0,036
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	23,52 (20,26; 30,20)	24,53 (18,04; 26,93)	0,643

Table 3. Alterations in peripheral blood central and effector memory Th17 cell subsets in cutaneous patients

Population Th17	Phenotype	Melanoma (n = 37)	Control (n = 35)	p
		Med (Q25; Q75)	Med (Q25; Q75)	
% cells in the central memory Th subset:				
DN Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	6.61 (4.53; 7.76)	7.74 (4.70; 9.95)	0.209
‘class’ Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	38.82 (32.21; 46.33)	35.08 (29.90; 40.80)	0.076
Th17.1	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	24.04 (20.48; 31.91)	27.96 (24.20; 34.47)	0.081
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	27.76 (22.39; 33.18)	27.54 (24.00; 31.90)	0.872
% cells in the effector memory Th subset:				
DN Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	3.78 (2.75; 4.90)	2.99 (1.88; 4.98)	0.171
‘class’ Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁻	27.71 (21.50; 34.96)	21.45 (18.30; 30.50)	0.027
Th17.1	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	43.74 (33.86; 51.98)	50.40 (43.25; 55.43)	0.036
DP Th17	CCR4 ⁺ CXCR3 ⁺	23.52 (20.26; 30.20)	24.53 (18.04; 26.93)	0.643

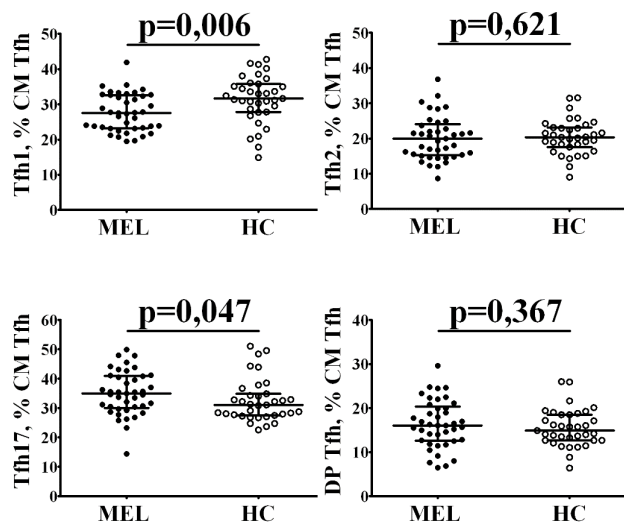


Рис. 2. Нарушения в субпопуляционном составе циркулирующих в крови пациентов с меланомой фолликулярных Т-хелперов
Fig. 2. Disruptions in circulating follicular T-helper cell subset composition in melanoma patients

Обсуждение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее время в лечении онкологических заболеваний, ответ на иммунотерапию развивается не у всех пациентов, то есть наблюдается первичная резистентность к лечению. Даже у ответивших впоследствии может развиваться вторичная резистентность [20]. Это связано с тем, что иммунные механизмы имеют «двойственный» характер и могут приводить как к защитным, так и к проопухолевым эффектам, способы координации которых еще недостаточно изучены. Для повышения противоопухолевой защиты организма, а также эффективности иммунотерапии необходимо детальное изучение роли отдельных популяций $CD4^+$ Th-клеток и их баланса, что позволит по-новому подойти к оценке иммунологического статуса пациентов и выявить Т-клеточные биомаркеры, отражающие соотношение различных субпопуляций.

В настоящей работе были изучены количественные характеристики отдельных субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов периферической крови 37 пациентов с первично выявленной диссеминированной меланомой кожи, которые сопоставляли с аналогичными показателями группы здоровых лиц. При исследовании общих показателей (абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов, а также Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток) отличий у больных меланомой от контрольной группы не выявлено. Полученные результаты подтверждают известные данные о том, что такие параметры у больных разными видами солидных опухолей могут быть как сниженными, так и оставаться

в пределах нормы [21], и создается впечатление, что показатели, характеризующие большие разнородные группы клеток, не всегда достаточно информативны. Поэтому мы перешли к более детальному изучению отдельных субпопуляций Т-хелперов ($CD4^+$ Th).

Th-клетки считаются главными регуляторами противоопухолевого иммунного ответа и представляют собой крайне гетерогенную популяцию клеток, которые могут оказывать как стимулирующие, так и иммуносупрессивные эффекты [9]. Чтобы определить, в какой мере различные субпопуляции Th-клеток отражают степень их вовлеченности в противоопухолевую защиту, мы определили содержание основных четырех субпопуляций Th1-, Th2-, Th17- и Tfh-клеток в периферической крови.

Так, Th1-лимфоциты являются одним из важнейших компонентов противоопухолевой защиты, поскольку участвуют в активации $CD8^+$ Т-клеток и кооперативном взаимодействии с ними, а также в поляризации M1-макрофагов и активации NK-клеток [9]. В то же время Th2-лимфоциты, напротив, способствуют поляризации M2-макрофагов, поддерживающих опухолевый рост [9]. В нашем исследовании было показано, что у больных меланомой баланс субпопуляций Th1/Th2 сдвинут в сторону преобладания Th2-ответа, что можно рассматривать как негативное явление. Кроме того, была выявлена корреляционная связь между ростом содержания Th17-лимфоцитов и увеличением толщины опухолевой ткани, что позволяет рассматривать количество этих клеток в качестве одного из важных маркеров прогрессирования заболевания.

Считается, что Th17-лимфоциты через секрецию IL-17 способствуют развитию опухолевого неоангиогенеза и формированию стромы [9]. С другой стороны, известно, что Th17-клетки, в отличие от Th1- и Th2-лимфоцитов, обладают очень высокой пластичностью и могут трансдифференцироваться в другие популяции $CD4^+$ клеток Т-хелперов, в частности в Th1-клетки [22]. Th17-лимфоциты могут также проявлять противоопухолевые эффекты через активацию и привлечение в опухолевый узел $CD8^+$ лимфоцитов и дендритных клеток. Поскольку роль Th17 достаточно противоречива, мы предприняли их более детальное изучение, разбив на четыре группы: DN Th17, «классические» Th17, «неклассические» Th17.1 и DP Th17. Одновременно с этим рассматривали поляризацию Th17 в рамках общего пула клеток памяти — EM и CM. Среди клеток эффекторной памяти EM наблюдалось повышение содержания Th17 клеток, и баланс субпопуляций Th17/Th17.1 был сдвинут в сторону Th17. А при анализе

поляризации Th17-лимфоцитов среди клеток центральной памяти СМ отмечено снижение Th17-клеток и повышение доли Th17.1 лимфоцитов по мере увеличения числа пораженных лимфоузлов. К сожалению, мы не встретили в доступной нам литературе данных по изучению поляризации Th17 при меланоме кожи. Однако при исследовании аутоиммунных и инфекционных заболеваний было выявлено, что две данные популяции значительно различаются по синтезу цитокинов [23, 24]. Классические Th17 являются основными продуцентами IL-17, в то время как неклассические Th17.1-лимфоциты, имеющие сходство с Th1-клетками, синтезируют другие цитокины — TNF- α и IFN- γ . Следовательно, классические Th17 должны играть главную роль в усилении опухолевого неангиогенеза, в то время как Th17.1 по своим функциям приближаются к Th1 и могут способствовать увеличению эффективности противоопухолевой защиты. В этом случае повышение Th17 среди клеток эффекторной памяти ЕМ можно трактовать как негативное явление, свидетельствующее об усилении образования клеток, участвующих в ангиогенезе и способствующих опухолевой прогрессии. В то же время уменьшение Th17-лимфоцитов среди клеток центральной памяти СМ по мере увеличения числа пораженных лимфоузлов может быть результатом их миграции в лимфоузлы для обеспечения сосудистой сетью метастазирующих клеток.

Среди других популяций, изученных нами в рамках общего пула клеток памяти — ЕМ и СМ, следует отметить противоположные изменения содержания популяции Th1-лимфоцитов, сниженной среди ЕМ-клеток и повышенной среди СМ-клеток, которые «патрулируют» лимфоузлы. Организм отвечает на опухолевый рост увеличением числа СМ Th1-клеток, но, вероятно, существуют причины недостаточной эффективности иммунного ответа. Можно предположить, что уменьшение ЕМ Th1-лимфоцитов в периферической крови является результатом их миграции на периферию в очаги воспаления.

В целом полученные данные свидетельствуют о наличии в организме иммунного ответа, протекающего по Th1-типу, что также подтверждают и результаты анализа суммарного пула всех субпопуляций клеток памяти, указывающие на увеличение в крови и CD4⁺ Th СМ, и CD4⁺ Th ЕМ. При этом по мере прогрессирования заболевания (на что указывало увеличения толщины опухоли) снижалось количество Th «наивных» и увеличивалось число Th ЕМ.

Сходные данные (снижение CD4⁺ «наивных» и увеличение CD4⁺ ЕМ в крови по сравнению с контрольной группой) были получены други-

ми авторами при исследовании клеток памяти у больных меланомой и немелкоклеточным раком легких [15]. При этом в ряде работ накопление клеток эффекторной памяти на фоне иммунотерапии ассоциировалось с лучшими показателями выживаемости [16, 25]. Авторы рассматривают эти изменения как результат иммунного ответа, напоминая, что происходит у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. При этом также было показано, что увеличение содержания CD4⁺ СМ в крови коррелирует с воспалительным ответом в опухоли и благоприятными последствиями при лечении ниволумабом [15]. При солидных опухолях других локализаций также была показана ассоциативная связь между содержанием в периферической крови популяций клеток памяти (CD4⁺ ЕМ и CD4⁺ СМ) и более длительной выживаемостью при проведении анти-PD-(L)1 терапии [26].

Кроме того, в настоящей работе была исследована еще одна субпопуляция CD4⁺ Т-лимфоцитов — фолликулярные Tfh-клетки, которые, в основном, присутствуют в В-клеточных фолликулах и регулируют синтез антител В-лимфоцитами. В небольшом количестве они также находятся и в периферической крови. Их роль в противоопухолевом иммунитете недостаточно изучена и противоречива [27]. С одной стороны, они могут оказывать иммуносупрессивное действие, а с другой — усиливать цитотоксичность CD8⁺ Т-лимфоцитов [9]. При этом показано, что их присутствие в солидных опухолях нелимфоидного происхождения ассоциировано с благоприятным прогнозом, в том числе и у больных меланомой [28].

При исследовании общего пула Tfh среди СМ было выявлено снижение их содержания по мере прогрессирования заболевания (увеличения числа пораженных лимфоузлов). Далее общий пул Tfh крови подразделяли на четыре субпопуляции: Tfh1, Tfh2, Tfh17 и DP Tfh. Известно, что все эти клетки синтезируют IL-21, но различаются по синтезу других цитокинов, которые отвечают за разные этапы синтеза антител и переключение классов иммуноглобулинов [19]. Нами было показано, что у больных меланомой снижено содержание Tfh1 и повышено относительное содержание Tfh17 по сравнению с контрольной группой. Сдвиг баланса популяций Tfh-лимфоцитов в сторону увеличения Tfh2 и Tfh17 наблюдали также при аутоиммунных заболеваниях, что свидетельствовало о гиперпродукции антител IgG и IgA [19]. Сведений по изучению этих субпопуляций при опухолевом росте в доступной нам литературе не обнаружено. Предположительно также можно трактовать эти данные как усиление гуморального ответа.

Заключение

CD4⁺ Т-лимфоциты играют ключевую роль в регуляции иммунитета и являются важной мишенью для повышения противоопухолевой защиты организма с помощью иммунотерапии. Они представляют собой гетерогенную популяцию, поэтому анализ общих популяций не в полной мере отражает происходящие в организме процессы и требует более избирательного анализа отдельных популяций с помощью проточной цитометрии. Данная работа продемонстрировала важную роль детализации иммунологических показателей. Было показано, что изучение отдельных субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов периферической крови у больных меланомой более информативно, чем суммарная оценка большой гетерогенной группы клеток. Некоторые из выявленных показателей можно предложить для дальнейшего изучения в качестве биомаркеров для оценки прогноза или эффективности проводимой терапии. К таким показателям, коррелировавшим с тяжестью заболевания, можно отнести увеличение содержания Th17- и снижение Tfh СМ-лимфоцитов, изменение соотношения субпопуляций клеток памяти (Th-наивных и Th EM) и субпопуляций Th17 СМ (Th17/Th17.1).

На основе проведенного исследования в целом можно охарактеризовать процессы, происходящие в организме нелеченых больных меланомой кожи по сравнению со здоровыми, как активный иммунный ответ по всем направлениям: клеточный (количественные изменения популяций Th1, Th2 и Th17) и гуморальный (сдвиги в содержании Tfh). Необходимо продолжать изучение, насколько этот ответ является эффективным и почему организм не справляется с элиминацией опухолевых клеток.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 3/23 от 20.02.2023. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All study procedures involving human participants strictly adhered to the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013 revision). This research protocol received formal approval from the Institutional Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 3/23, February 20, 2023). Written informed

consent was obtained from all participating patients prior to their inclusion in the study.

Финансирование

Работа выполнялась в рамках исследований по плановой теме НИР ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» FGWG-2022-0005 (рег. № 122020300186-5) и плановой НИР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 2024–2026 гг. (РК 124020300020-0).

Funding

This study was conducted as part of the planned research program of the Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Experimental Medicine, Project FGWG-2022-0005 (Registration No. 122020300186-5) and the Federal State Budgetary Institution N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Research Program 2024-2026 (RK 124020300020-0).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship complies with the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria.

All authors contributed equally to the preparation of this publication, including conceptual development of the article, acquisition and analysis of research data, writing and editing of the manuscript, and final review and approval of the article text.

All authors have approved the final version of the manuscript prior to publication and agree to take responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.-DOI: 10.3322/caac.21660.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33538338>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024; 276.-URL: https://oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2023.pdf.-ISBN: 978-5-85502-298-8. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality) Ed. by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow: PA Herzen Moscow Institute of Medical Sciences — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMITS of Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 276.-URL: <https://oncology.ru/service/statistics/>

- malignant_tumors/2023.pdf.-ISBN: 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
- Sun Y., Shen Y., Liu Q., et al. Global trends in melanoma burden: A comprehensive analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990-2021. *J Am Acad Dermatol.* 2025; 92(1): 100-107.-DOI: 10.1016/j.jaad.2024.09.035.
 - Upreti D., Bista A., Chennamadhavuni A., et al. Survival trends among patients with metastatic melanoma in the pretargeted and the post-targeted era: a US population-based study. *Melanoma Res.* 2018; 28(1): 56-60.-DOI: 10.1097/cmr.0000000000000394.
 - Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (с43). Популяционное исследование — часть I. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(6): 630-637.-EDN: VLIIG.-DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-630-637.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1187>. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma. Population study — part I. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(6): 630-637.-EDN: VLIIG.-DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-6-630-637.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1187> (In Rus)].
 - Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н. Эпидемиология, достоверность учета, гистологическая структура, погодичная летальность и выживаемость больных злокачественной меланомой кожи (C43). Популяционное исследование — часть II. *Вопросы онкологии.* 2020; 66(6): 638-644.-EDN: VLIIG.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-638-644>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1187>. [Merabishvili V.M., Merabishvili E.N. Epidemiology, index of accuracy, histological structure, year-by-year lethality and survival of patients with malignant melanoma. Population study — part II. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2020; 66(6): 638-644.-EDN: VLIIG.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-638-644>.-URL: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/1187> (In Rus)].
 - Suda K. The ABCs of preventing hyperprogressive disease after immunotherapy: awareness, biomarkers, and combination. *J Thorac Dis.* 2019; 11(Suppl 3): S347-S351.-DOI: 10.21037/jtd.2018.12.112.-URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6424788/>.
 - Poncette L., Bluhm J., Blankenstein T. The role of CD4 T cells in rejection of solid tumors. *Curr Opin Immunol.* 2022; 74: 18-24.-DOI: 10.1016/j.coi.2021.09.005.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34619457>.
 - Speiser D.E., Chijioke O., Schaeuble K., Munz C. CD4(+) T cells in cancer. *Nat Cancer.* 2023; 4(3): 317-329.-DOI: 10.1038/s43018-023-00521-2.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36894637>.
 - Veatch J.R., Lee S.M., Fitzgibbon M., et al. Tumor-infiltrating BRAFV600E-specific CD4+ T cells correlated with complete clinical response in melanoma. *J Clin Invest.* 2018; 128(4): 1563-1568.-DOI: 10.1172/JCI98689.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29360643>.
 - Rohaam M.W., van den Berg J.H., Kvistborg P., Haanen J. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. *JITC.* 2018; 6(1): 102.-DOI: 10.1186/s40425-018-0391-1.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285902>.
 - Alonso R., Flament H., Lemoine S., et al. Induction of anergic or regulatory tumor-specific CD4(+) T cells in the tumor-draining lymph node. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 2113.-DOI: 10.1038/s41467-018-04524-x.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29844317>.
 - Bawden E.G., Wagner T., Schroder J., et al. CD4(+) T cell immunity against cutaneous melanoma encompasses multifaceted MHC II-dependent responses. *Sci Immunol.* 2024; 9(91): eadi9517.-DOI: 10.1126/sciimmunol.adi9517.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38241401>.
 - Liu Q., Sun Z., Chen L. Memory T cells: strategies for optimizing tumor immunotherapy. *Protein Cell.* 2020; 11(8): 549-564.-DOI: 10.1007/s13238-020-00707-9.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32221812>.
 - Manjarrez-Orduno N., Menard L.C., Kansal S., et al. Circulating T cell subpopulations correlate with immune responses at the tumor site and clinical response to PD1 inhibition in non-small cell lung cancer. *Front Immunol.* 2018; 9: 1613.-DOI: 10.3389/fimmu.2018.01613. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30123214>.
 - Новик А.В., Кудрявцев И.В., Нехаева Т.Л., et al. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 14(11): 10-14.-DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-10-14.-URL: https://umedp.ru/articles/prognosticheskoe_i_prediktivnoe_znachenie_tkletok_pamyati_v_perifericheskoy_krovi_u_bolnykh_neoperab.html. [Novik A.V., Kudryavtsev I.V., Nekhayeva T.L., et al. Prognostic and predictive value of memory T-cells in peripheral blood in patients with inoperable or metastatic melanoma. *Effective Pharmacotherapy.* 2021; 14(11): 10-14.-DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-11-10-14.-URL: https://umedp.ru/articles/prognosticheskoe_i_prediktivnoe_znachenie_tkletok_pamyati_v_perifericheskoy_krovi_u_bolnykh_neoperab.html (In Rus)].
 - Golovkin A., Kalina O., Bezrukh V., et al. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. *Viruses.* 2021; 13(10).-DOI: 10.3390/v13101966.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34696395>.
 - Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., et al. Alterations in B cell and follicular T-helper cell subsets in patients with acute COVID-19 and COVID-19 convalescents. *Curr Issues Mol Biol.* 2021; 44(1): 194-205.-DOI: 10.3390/cimb44010014.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35723393>.
 - Morita R., Schmitt N., Bentebibel S.E., et al. Human blood CXCR5(+)CD4(+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity.* 2011; 34(1): 108-121.-DOI: 10.1016/j.immuni.2010.12.012.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21215658>.
 - Pereira M.V.A., Galvani R.G., Goncalves-Silva T., et al. Tissue adaptation of CD4 T lymphocytes in homeostasis and cancer. *Frontiers in immunology.* 2024; 15: 1379376.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1379376.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38690280>.
 - Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний. *Вопросы онкологии.* 2015; 61(6): 867-875. URL: <https://cloud.aonw.ru/index.php/s/E9qqzFwYSpcW72x>. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Moshev A.V. Role of T- and B-cell immunity in the pathogenesis of cancer. *Voprosy Onkologii*

- = *Problems in Oncology*. 2015; 61(6): 867-875.-URL: <https://cloud.aonw.ru/index.php/s/E9qqzFwYSpcW72x> (In Rus)].
22. Guery L., Hugues S. Th17 cell plasticity and functions in cancer immunity. *BioMed Res Int*. 2015; 2015: 314620.-DOI: 10.1155/2015/314620.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583099>.
 23. van Hamburg J.P., Tas S.W. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2018; 87: 69-81.-DOI: 10.1016/j.jaut.2017.12.006.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29254845>.
 24. Wacleche V.S., Goulet J.P., Gosselin A., et al. New insights into the heterogeneity of Th17 subsets contributing to HIV-1 persistence during antiretroviral therapy. *Retrovirology*. 2016; 13(1): 59.-DOI: 10.1186/s12977-016-0293-6.-URL: <https://retrovirology.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12977-016-0293-6.pdf>.
 25. Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор. *Эффективная фармакоотерапия*. 2020; 16(33): 58-78.-EDN: PDUUVW.-DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-33-58-75.-URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id = 44356245> (In Rus)].
 26. Hou J., Yang X., Xie S., et al. Circulating T cells: a promising biomarker of anti-PD-(L)1 therapy. *Front Immunol*. 2024; 15: 1371559.-DOI: 10.3389/fimmu.2024.1371559.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38576625>.
 27. Gutierrez-Melo N., Baumjohann D. T follicular helper cells in cancer. *Trends Cancer*. 2023; 9(4): 309-325.-DOI: 10.1016/j.trecan.2022.12.007.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36642575>.
 28. Veatch J.R., Lee S.M., Shasha C., et al. Neoantigen-specific CD4(+) T cells in human melanoma have diverse differentiation states and correlate with CD8(+) T cell, macrophage, and B cell function. *Cancer Cell*. 2022; 40(4): 393-409 e399.-DOI: 10.1016/j.ccell.2022.03.006.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35413271>.

Поступила в редакцию / Received / 14.07.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 21.07.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Екатерина Прохоровна Киселева / Ekaterina P. Kisseleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7169-4933>; SPIN: 4385-0905.

Игорь Владимирович Кудрявцев / Igor V. Kudriavtsev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>; SPIN: 4903-7636.

Артем Аркадьевич Рубинштейн / Artem A. Rubinstein / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-5211>; SPIN: 6025-1790.

Элеонора Александровна Старикова / Eleonora A. Starikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9687-7434>; SPIN: 6488-4036.

Дженнет Тумаровна Маммедова / Jennet T. Mammedova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4381-6993>; SPIN: 1418-6373.

Татьяна Леонидовна Нехаева / Tatiana L. Nekhaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7826-4861>; SPIN: 5366-8969.

Алексей Викторович Новик / Aleksei V. Novik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>; SPIN: 4549-7885.

Ирина Александровна Балдуева / Irina A. Baldueva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7472-4613>; SPIN: 7512-8789.

