

УДК 632.938

*А.В. Чуров¹, Е.К. Олейник¹, А.А. Романов²***РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ РАЗВИТИЕМ ВОСПАЛЕНИЯ**

¹Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук» (ИБ КарНЦ РАН), г. Петрозаводск, Российская Федерация;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский онкологический диспансер», г. Петрозаводск, Российская Федерация

*A.V. Churov¹, E.K. Oleinik¹, A.A. Romanov²***REGULATORY T-CELLS IN DISEASES ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION**

¹ Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences (IB KarRC RAS), Petrozavodsk, Russian Federation;

² State Budgetary Healthcare Institution «Republican Oncology Center», Petrozavodsk, Russian Federation

Резюме. *Целью работы* было изучение содержания субпопуляций регуляторных Т-клеток (Трег) при заболеваниях, сопровождающихся развитием воспаления.

Материалы и методы. Исследован субпопуляционный состав регуляторных Т-клеток (Трег) периферической крови 20 пациентов с раком молочной железы (РМЖ) и 17 пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга (СЗГМ). Анализ экспрессии маркеров Трег-клеток был проведен методом проточной цитометрии.

Результаты. У пациентов с РМЖ и СЗГМ наблюдалось увеличение уровня субпопуляций CD4⁺ Трег-клеток в периферической крови. Наиболее высокий уровень Трег-клеток был отмечен на поздних стадиях (III-VI) РМЖ и у пациентов с СЗГМ с хронической формой заболевания.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что количественные показатели некоторых субпопуляций Трег-клеток могут применяться в комплексной диагностике заболеваний, сопровождающихся развитием воспаления.

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, транскрипционный фактор FOXP3, рак молочной железы, сосудистые заболевания головного мозга

Abstract. *The aim* of the was to study the content of subpopulations of regulatory T cells (Treg) in diseases accompanied by the development of inflammation.

Material and methods. We studied the subpopulation composition of regulatory T cells (Treg) in the peripheral blood of 20 patients with breast cancer and 17 patients with cerebrovascular disorders. The expression of Treg cell markers was analyzed by flow cytometry.

Results. Patients with breast cancer and cerebrovascular disorders demonstrated elevated levels of CD4⁺ Treg subpopulations in peripheral blood. The level of Treg cells was the highest in the late stages (III-IV) of breast cancer and in patients with a chronic form of cerebrovascular disorders.

Conclusion. The data obtained suggest that the quantitative indicators of some subpopulations of Treg cells can be used in comprehensive diagnosis of some inflammation-accompanied diseases.

Keywords: regulatory T cells, transcriptional factor FOXP3, breast cancer, cerebrovascular disorders

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Чуров Алексей Викторович

achurou@yandex.ru

Дата поступления 25.09.2019 г.

Образец цитирования:

Чуров А.В., Олейник Е.К., Романов А.А. Регуляторные т-клетки при некоторых заболеваниях, сопровождающихся развитием воспаления. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16,

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Alexey V. Churov

achurou@yandex.ru

Received 25.09.2019

For citation:

Churov A.V., Oleinik E.K., Romanov A.A. Regulatory T-cells in Diseases Associated with the Development of Inflammation. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 4, pp. 450–456. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-4-450-

Введение

Воспаление представляет собой ключевой процесс, вовлеченный в патогенез многих заболеваний. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что воспаление, в особенности хроническое воспаление, может способствовать развитию таких мультифакторных заболеваний как рак, атеросклероз. Медиаторы и продукты воспаления могут способствовать инициации канцерогенеза, оказывать влияние на рост опухоли и обуславливать ответ клеток опухоли на терапевтические вещества и гормональную терапию. Воспаление также играет важную роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов и последующего развития как острых, так и хронических форм ишемии головного мозга.

В этой связи представляется актуальным исследование как эффекторов иммунного ответа при вышеуказанных патологиях, так и изучение субпопуляций клеток, оказывающих супрессорное действие. Детальное понимание особенностей функционирования клеток иммунной системы при данных патологиях позволит в будущем разработать новые подходы к диагностике и комплексной терапии.

Одним из перспективных показателей для оценки состояния иммунной системы при различных патологиях является исследование количественных и функциональных характеристик субпопуляций регуляторных Т-клеток (Трег), обладающих супрессорными свойствами и эффективно ингибирующих функции лимфоцитов-эффекторов иммунного ответа ($CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, NKT-клеток). Трег-клетки способны снижать уровень пролиферации клеток-мишеней, а также ингибировать секрецию ряда цитокинов (IL-2, IFN- γ и некоторых других) [1-2].

При развитии заболеваний, включая аутоиммунные и онкологические патологии, было отмечено существенное изменение численности Трег-клеток и их функциональной активности. В частности отмечены изменения активности данной субпопуляции при ревматоидном артрите в зависимости от степени активности, определенной по критериям DAS и DAS28 [3] и при развитии солидных опухолей, в зависимости от клинической стадии заболевания [4].

Целью работы было изучение содержания $CD4^+$ Т-клеток и Трег-клеток при некоторых заболеваниях, патогенез которых связан с развитием воспаления: рак молочной железы (РМЖ), сосудистые заболевания головного мозга (СЗГМ).

Материалы и методы

Для проведения исследования был получен биоматериал 21 пациентки с диагнозом «рак молочной железы» (РМЖ; средний возраст $62,4 \pm 8,5$ лет) и 17 паци-

Introduction

Inflammation is a key process involved in the pathogenesis of many diseases. Epidemiological data can cause the development of multifactorial diseases such as cancer and atherosclerosis. Medicines and products of inflammation can contribute to the initiation of carcinogenesis, affect the growth of tumors and determine the response of tumor cells to therapeutic substances and hormonal therapy. Inflammation also plays an important role in the development of atherosclerotic vascular lesions and the subsequent development of both acute and chronic forms of cerebral ischemia.

In this regard, it is necessary to study subpopulation cells that have a suppressor effect. A detailed understanding of the functioning of the cells of the immune system with these pathologies will allow us to develop new approaches to diagnosis and complex therapy.

One of the promising indicators for assessing the state of the immune system in various pathological conditions is the study of the quantitative and functional characteristics of subpopulations of regulatory T cells (Treg), which have suppressor properties and effectively inhibit the functions of lymphocytes-effectors of the immune response ($CD4^+$ and $CD8^+$ T-lymphocytes, NKT cells). Treg cells can reduce the proliferation of target cells, as well as inhibit the secretion of a number of cytokines (IL-2, IFN- γ , and some others) [1-2].

Disease development, including autoimmune and oncology cases, has been observed to involve a substantial change in Treg cell numbers and functional activity. In particular, the activity of this subpopulation changed in rheumatoid arthritis in relation to DAS/DAS28 disease activity scores [3] and in the course of solid tumor development through clinical stages [4].

The aim of the study was to evaluate the content of $CD4^+$ T cells and Treg cells in diseases accompanied by the development of inflammation: breast cancer (BC), vascular diseases of the brain (CBVD).

Patients and methods

Samples for the study were collected from 21 patients diagnosed with breast cancer (BC; average age of 62.4 ± 8.5 years) and 17 patients with cerebrovascular disorders (CBVD; average age of 71.6 ± 9.4 years), including patients with acute (stroke) and chronic (dyscirculatory encephalopathy/cerebral ischemia) forms of CBVD. Exclusion criteria: history of other forms of neoplasms, presence of cardiovascular disorders (apart from the above CBVD), as well as immunoinflammatory diseases. Samples from 28 healthy individuals (average age of 57.9 ± 15.7 years) were taken for the control. The patients were subjected to all tests and sampling before the onset of therapy.

ентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга (СЗГМ; средний возраст 71,6±9,4 лет), включая пациентов с острой формой заболевания (инсульты) и хронической формой СЗГМ – дисциркуляторная энцефалопатия. Критерии исключения: наличие иных форм новообразований в анамнезе, сердечно-сосудистых патологий (за исключением вышеуказанных СЗГМ), а также иммуновоспалительных заболеваний. В качестве контроля использовали образцы 28 здоровых лиц (средний возраст 57,9±15,7 лет). Все исследования у пациентов проводились до начала терапии. Для проведения исследования было получено разрешение Комитета по медицинской этике при Министерстве здравоохранения и социального развития Республики Карелия и Петрозаводском государственном университете (протокол №25 от 12.02.2013 г.).

Экспрессию мембранных и внутриклеточных молекул клетками крови оценивали методом проточной цитометрии на цитофлуориметре Cytomics FC500 производства «Beckman Coulter» (США) с добавлением моноклональных антител к мембранным антигенам CD4, CD25, CD127, CD3, («Beckman Coulter», США) и к внутриклеточному транскрипционному фактору FOXP3 (eBioscience, США). Окрашивание клеток антителами к мембранным маркерам проводили в образцах цельной крови. Для окрашивания на внутриклеточный маркер FOXP3 мононуклеары периферической крови пациентов и здоровых лиц выделяли на градиенте фикола, плотностью 1,077 г/см³ («Панэко», Россия) и проводили процедуру пермеабиллизации клеток с помощью коммерческого набора реагентов Biolegend (США). Статистический анализ данных проведен с использованием программного пакета «GraphPad Prism V.7». Достоверность различий оценивали на основании непараметрического критерия Манна-Уитни для малых выборок при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.

Исследование выполнено на оборудовании «Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук» (ЦКП КарНЦ РАН).

Результаты исследования

Нами проведено исследование содержания Трег-клеток с фенотипами CD4⁺CD25^{hi} и CD4⁺CD25⁺CD127^{low} у пациентов с РМЖ и СЗГМ. Результаты представлены в таблице. У пациентов с СЗГМ нами был отмечен рост численности Трег-клеток. В общей группе больных СЗГМ содержание CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Трег-клеток периферической крови было в полтора раза выше, чем в контрольной группе (7,11±1,75 против 4,49±1,32 в контроле; $p < 0,05$). Все пациенты с СЗГМ также были разделены на две группы: пациенты с острой формой патологии (недавно перенесенный инсульт) и с хронической формой (дисциркуляторная энцефалопатия). У пациентов с острой формой СЗГМ (n=8) существенных отличий от контроля по количеству Трег-клеток с

The expression of membrane and intracellular molecules by blood cells was estimated by flow cytometry in Beckman Coulter (USA) Cytomics FC500 with the addition of monoclonal antibodies to membrane antigens CD4, CD25, CD127, CD3 (Beckman Coulter, USA) and to the intracellular transcription factor FOXP3 (eBioscience, USA). Cell staining with antibodies to membrane markers was done in whole blood samples. Staining for the intracellular marker FOXP3 was done by highlighting peripheral blood mononuclear cells from patients and healthy persons against Ficoll (1.077 g/cm³) density gradient (Paneco, Russia), and the cells were made permeable using a commercial reagent kit by Biolegend (USA). Statistical treatment of the data employed the GraphPad Prism V.7 software package. Differences were validated by the Mann-Whitney nonparametric test for small samples at $p < 0.05$ significance level. The results are in the $M \pm SD$ form.

The study was carried out using the equipment of the Core Facility of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences (KarRC RAS CF).

Results

We investigated the content of Treg cells with the phenotypes CD4⁺CD25^{hi} and CD4⁺CD25⁺CD127^{low} in patients with BC and CBVD. The results are presented in the Table. Patients with CBVD in our study demonstrated a rise in Treg cell count. The content of CD4⁺CD25⁺CD127^{low} Treg cells in peripheral blood of CBVD patients taken as one group was about 50% higher than in the control (7.11±1.75 vs. 4.49±1.32; $p < 0.05$). Additionally, we divided all patients with CBVD into two groups: patients in acute condition (recent stroke) and in chronic condition (dyscirculatory encephalopathy). Patients with an acute form of CBVD (n=8) showed no significant difference from the control in the number of Treg cells with the phenotype CD4⁺CD25⁺CD127^{low}, whereas patients in a chronic condition (n=9) contained almost twice more of such Treg cells compared to the control (8.67±2.04 and 4.49±1.32, respectively; $p < 0.05$).

The number of Treg cells with the phenotypes CD4⁺CD25^{hi} and CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low} in BC patients taken together did not differ from the control. We divided BC patients into two groups: BC stages I and II (TNM staging system) in the first group, and stages III and IV in the second group. Patients in the early stages of tumor development had the same numbers of Treg cells as healthy controls. At BC stages III and IV, however, the content of peripheral Treg cells with the phenotypes CD4⁺CD25^{hi} and CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low} was higher than in healthy donors (5.47±1.64 and 6.98±1.64, respectively, versus 4.49±1.32 in the control; $p < 0.05$).

фенотипом CD4⁺CD25⁺CD127^{low} не наблюдалось, тогда как при хроническом течении заболевания (n=9) число таких Трег-клеток было почти в два раза выше по сравнению с контролем (8,67±2,04 и 4,49±1,32, соответственно; p<0,05).

У больных РМЖ, в общей группе, количество Трег-клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{hi} и CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low} не отличалось от контроля. Пациенты с РМЖ были разделены на две группы: в первую — с I и II стадиями РМЖ, во вторую — с III и IV стадиями РМЖ согласно классификации TNM. У пациентов на начальных стадиях развития опухоли количество Трег-клеток не отличалось от контроля. В то время как на III и IV стадиях РМЖ содержание периферических Трег-клеток с фенотипами CD4⁺CD25^{hi} и CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low} было выше, чем у здоровых доноров (5,47±1,64 и 6,98±1,64 соответственно, против 4,49±1,32 в контроле; p<0,05).

Таблица

Содержание Трег-клеток в периферической крови пациентов в % от CD4⁺ Т-клеток

	CD4+CD25hi	CD4+CD25+CD127low
Контроль (n=28)	3,89±1,29	4,49±1,32*
Больные РМЖ I-II стадии (n=11)	4,75±2,28	5,16±1,38
Больные РМЖ III-IV стадии (n=10)	5,47±1,64*	6,98±1,64*
Пациенты с СЗГМ, острая фаза (n=8)	3,29±2,16	5,71±1,95
Пациенты с СЗГМ, хронич. фаза (n=9)	4,21±1,75	8,67±2,04*

* — различия достоверны по сравнению с контролем.

Обсуждение результатов

К основным свойствам Трег-клеток человека относится способность подавлять функциональную активность других иммуноцитов, включая Т- и В-лимфоциты, а также антиген-презентирующие клетки [5].

Ключевыми маркерами Трег-клеток являются транскрипционный фактор FOXP3 и CD25 — α-цепь рецептора к IL-2. Эти молекулы не являются специфичными для данной популяции, и их экспрессия может увеличиваться в процессе активации Т-лимфоцитов [6]. Отсутствие специфических антигенов для идентификации Трег-лимфоцитов представляет собой существенные трудности для их изучения и клинического применения. В то же время, благодаря развитию метода проточной цитометрии, появилась возможность анализировать лимфоциты с применением целого ряда молекул, ассоциированных с активностью Трег-клеток. Одним из таких маркеров является молекула CD127, уровень экспрессии которой обратно пропорционален уровню экспрессии основного маркера Трег-клеток — FOXP3 [6]. Поскольку FOXP3 располагается в ядре клетки, применение CD127, который является мембранным маркером, предоставляет больше возможно-

Table

Treg cell content in the peripheral blood of patients, percentage shares among CD4⁺ T cells

	CD4+CD25hi	CD4+CD25+CD127low
Control (n=28)	3.89±1.29	4.49±1.32*
BC patients in stages I-II (n=11)	4.75±2.28	5.16±1.38
BC patients in stages III-IV (n=10)	5.47±1.64*	6.98±1.64*
CBVD patients, acute phase (n=8)	3.29±2.16	5.71±1.95
CBVD patients, chronic phase (n=9)	4.21±1.75	8.67±2.04*

* — the differences are significant compared to the control.

Discussion

An essential quality of human Treg cells is the ability to suppress the functional activity of other immunocytes, including T- and B lymphocytes, as well as antigen-presenting cells [5].

The key markers of Treg cells are the transcription factor FOXP3 and IL-2 receptor α-chain (CD25). These markers are not specific to this population, and their expression can rise as T cells become activated [6]. The lack of Treg-specific marker molecules is a major hindrance to the study and clinical application of these cells. At the same time, advancements in the flow cytometry method have enabled the analysis of lymphocytes using quite a number of molecules associated with Treg cell activity. One such marker is the CD127 molecule, whose expression is inversely proportional to the expression of the main Treg cell marker — FOXP3 [6]. Since FOXP3 is located in the cell nucleus, the application of CD127, which is a membrane marker, offers better opportunities for an easy and more accurate study of Treg cells in clinical immunology practices.

In this study we investigated the variation of the Treg cell content of peripheral blood in BC and CBVD patients in different clinical conditions. Patients with CBVD in our samples had elevated amounts of Treg cells with the phenotype CD4⁺CD25⁺CD127^{low}, especially patients with a chronic form of cerebrovascular disorder. Changes in Treg cell content in the acute phase of CBVD were less pronounced.

We suppose that cerebral ischemia associated with a chronic CBVD (dyscirculatory encephalopathy) results in a lasting activation of the mechanisms which first trigger inflammation and then entail a build-up of the Treg cell population. These patterns appear to serve as protection by restraining inflammation as ischemia is developing. There is so far no agreement in the literature as to the role of Treg cells in CBVD. It is however hypothesized that Treg cells perform a protective function in cases of ischemic brain injury. According to some reports, Treg cells inhibit the activation of resident and recruited peripheral immunocytes, including microglia cells and T cells in the

стей для простого и более точного исследования Трег-клеток в клинико-иммунологической практике.

В работе мы изучали содержание Трег-клеток периферической крови при РМЖ и СЗГМ, в зависимости от клинического состояния пациентов. По нашим данным, у пациентов с СЗГМ отмечается увеличение количества Трег-клеток с фенотипом $CD4^+CD25^+CD127^{low}$, в особенности среди пациентов с хронической формой цереброваскулярной патологии. Изменения содержания Трег-клеток при СЗГМ в острой фазе были менее значительными.

Мы предполагаем, что в результате ишемии мозга при хронической форме СЗГМ (дисциркуляторная энцефалопатия) происходит длительная активация механизмов, которые сначала приводят к развитию воспаления, а затем к увеличению количества Трег-клеток. Подобные закономерности, вероятно, носят защитный характер при развитии ишемии, ограничивая уровень воспаления. В литературе на данный момент нет единого мнения о роли Трег-лимфоцитов при СЗГМ. Однако высказываются предположения о протекторной роли Трег-клеток при ишемическом поражении головного мозга. По некоторым данным, Трег-клетки ограничивают активацию резидентных и рекрутируемых периферических иммуноцитов, в том числе клеток микроглии и Т-клеток в постишемический период [7].

Значительные изменения уровня Трег-клеток отмечены и при развитии РМЖ, но только на более поздних стадиях опухолевого роста. Патогенез РМЖ также в значительной мере связан с развитием воспаления, что в особенности может быть выражено на поздних стадиях онкогенеза, когда в ходе трансформации опухолевых клеток возникает большое количество неоантигенов, обладающих более высоким уровнем иммуногенности. Эти данные согласуются с данными литературы. К примеру, в работе Abo-Elenein и соавт. (2008) было проведено исследование уровня Трег-клеток с фенотипами $CD4^+CD25^+$, а также $FOXP3^+$ у пациентов на разных стадиях РМЖ. Оказалось, что уровень Трег-клеток при РМЖ был выше по сравнению с контролем [8].

Выводы

По нашим данным, при РМЖ и СЗГМ происходят значительные изменения субпопуляционного состава Трег-клеток — ключевого звена иммунной системы, контролирующего процессы воспаления и супрессии. Эти изменения можно учитывать в комплексной оценке состояния больных с СЗГМ и РМЖ. При СЗГМ, Трег-клетки, по-видимому, выполняют протекторную роль при нарушениях мозгового кровообращения, тогда как при РМЖ увеличение количества Трег-лимфоцитов может служить индикатором плохого прогноза, поскольку содержание Трег-клеток выше на поздних стадиях онкогенеза.

Однако для применения Трег-клеток в диагностике требуются дальнейшие исследования роли Трег-

post-ischemia period [7].

Breast cancer development also involved significant changes in Treg cell levels, but at later stages of tumor growth. BC pathogenesis is also closely associated with inflammation, which can be particularly pronounced at later stages of carcinogenesis, when tumor cell transformations result in abundant formation of neoantigens which have higher immunogenicity. These findings are in agreement with data from the literature. For instance, Abo-Elenein et al. (2008) studied the level of Treg cells with the phenotype $CD4^+CD25^+$, as well as $FOXP3^+$ in patients at different stages of breast cancer. It turned out, Treg level in BC cases was higher than in the control [8].

Conclusions

Our studies revealed substantial BC- and CBVD-associated changes in the subpopulation composition of Treg cells — a key component of the immune system, which controls inflammation and suppression processes. These changes can be taken into account in comprehensive assessments of the condition of patients with CBVD and BC. In CBVD-associated cerebral circulatory dysfunction Treg cells appear to perform the protective function, whereas a rise in Treg cell count in BC patients may be indicative of a poor prognosis, since Treg cell content was found to be higher at later stages of tumor development.

However, to enable the application of Treg cells in diagnosis further studies are needed to clarify the role of Tregs in the pathogenesis of inflammation accompanied diseases.

Funding: The study was funded from the federal budget under state order to KarRC RAS, project № 0218-2019-0083.

The study was carried out under state order on the topic “Changing transcriptional programs for differentiation of regulatory T cells in immuno-inflammatory and oncological pathologies”

Sponsor of publication PRIME PAPERS LLC (scientific translation services)

клеток в патогенезе заболеваний, сопровождающихся развитием воспаления.

Финансирование: финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН, тема № 0218-2019-0083.

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Изменение транскрипционных программ дифференцировки регуляторных Т-клеток при иммуновоспалительных и онкологических патологиях»

Спонсор публикации ООО «ПРАЙМ ПЕЙПЕРС» (услуги научного перевода)

ЛИТЕРАТУРА

1. Benoist C., Mathis D. Treg cells, life history, and diversity. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Sep 1;4(9):a007021. doi: 10.1101/cshperspect.a007021.
2. Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118. doi: 10.1038/cr.2016.151.
3. Кравченко П.Н., Жулай Г.А., Чуров А.В., и др. Субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов в периферической крови больных ревматоидным артритом. Вестник РАМН. 2016. Т. 71. С. 148-153.
4. Жулай Г.А., Чуров А.В., Олейник Е.К. и др. Активация CD4+CD39+ Т-клеток при колоректальном раке // Вестник РГМУ. 2019. Т.7. С. 47-53.
5. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. Nat Rev Immunol. 2010 Jul;10(7):490-500. doi:10.1038/nri2785.
6. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. Immunity. 2013 Mar 21;38(3):414-23. doi: 10.1016/j.immuni.2013.03.002.
7. Offner H., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression // Neuroscience. – 2009. – Vol. 158. – P. 1098–1111.
8. Abo-Elenein A, Elgohary SE, Hashish A, El-Halaby E. Significance of immunoregulatory T cells in different stages of breast cancer patients. Egypt J Immunol. 2008;15(2):145-52.

Авторы

Алексей Викторович Чуров
Институт биологии — обособленное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Федерального исследовательского центра
«Карельский научный центр Российской академии
наук» (ИБ КарНЦ РАН)
Кандидат биологических наук, старший научный со-
трудник группы иммунологии
Российская Федерация, 185014, Республика Карелия,
г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11
achurou@yandex.ru

REFERENCES

1. Benoist C., Mathis D. Treg cells, life history, and diversity. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Sep 1;4(9):a007021. doi: 10.1101/cshperspect.a007021.
2. Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. Cell Res. 2017 Jan;27(1):109-118. doi: 10.1038/cr.2016.151.
3. Kravchenko P.N., Zhulai G.A., Churov A.V., et al. Subpopulations of Regulatory T-lymphocytes in the Peripheral Blood of Patients with Rheumatoid Arthritis // Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. 2016. Vol. 71. P. 148–153 (In Russ.).
4. Zhulai, G.A., Churov, A.V., Oleinik, E.K. Activation of CD4+CD39+ T cells in colorectal cancer // Bulletin of Russian State Medical University. 2018. Vol.7. P. 47-53 (In Russ.).
5. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. Nat Rev Immunol. 2010 Jul;10(7):490-500. doi:10.1038/nri2785.
6. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. Immunity. 2013 Mar 21;38(3):414-23. doi: 10.1016/j.immuni.2013.03.002.
7. Offner H., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression // Neuroscience. – 2009. – Vol. 158. – P. 1098–1111.
8. Abo-Elenein A, Elgohary SE, Hashish A, El-Halaby E. Significance of immunoregulatory T cells in different stages of breast cancer patients. Egypt J Immunol. 2008;15(2):145-52.

Authors

Alexey V. Churov
Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the
Russian Academy of Sciences
Senior Researcher, Immunology Group, PhD (Biology)
11 Pushkinskaya St., 185014 Petrozavodsk, Republic of
Karelia, Russian Federation
achurou@yandex.ru

Eugenia K. Oleinik
Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the
Russian Academy of Sciences

Олейник Евгения Константиновна
Институт биологии — обособленное подразделение
Федерального государственного бюджетного учреж-
дения науки Федерального исследовательского цен-
тра «Карельский научный центр Российской академии
наук» (ИБ КарНЦ РАН)
Доктор биологических наук, главный научный сотруд-
ник, заведующая группой иммунологии
Российская Федерация, 185014, Республика Карелия,
г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11
ole@krc.karelia.ru

Head of Immunology Group, PhD (Biology)
11 Pushkinskaya St., 185014 Petrozavodsk, Republic of
Karelia, Russian Federation
ole@krc.karelia.ru

Aleksander A. Romanov
Republican Oncology Centre
oncology surgeon
5 Lososinsky highway Petrozavodsk Republic of Karelia
185002 Russian Federation
tiffози@mail.ru

Романов Александр Анатольевич
ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер»
Российская Федерация, 185002, Республика Карелия,
г. Петрозаводск, Лососинское шоссе, 5
Врач-хирург-онколог
tiffози@mail.ru