

Т.Ю. Мушкарина¹, Е.Г. Кузьмина¹, Л.Ю. Гривцова¹, Г.В. Афонин¹,
В.А. Бирюков¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

РЕАКЦИЯ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК НА ХИМИОЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ РАКА ЛЕГКОГО И БРАХИТЕРАПИЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава России, Обнинск

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, Обнинск

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена Минздрава России, Москва

Контактное лицо: Татьяна Юрьевна Мушкарина, e-mail: jeweltany@gmail.com

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка динамики циркулирующих регуляторных Т-клеток (Трег) и изменений их аденозин-зависимой функциональной супрессорной активности в ходе химиолучевой терапии рака легкого (РЛ) и брахитерапии рака предстательной железы (РПЖ).

Материал и методы: В исследовании включены 19 пациентов с РЛ (38 цитометрических анализов периферической крови в трех контрольных точках химиолучевой терапии) и 23 пациента с РПЖ (66 цитометрических анализов в четырех контрольных точках брахитерапии). При проведении анализа использованы две контрольные группы: основная (40 практически здоровых людей, доноров крови – 22 женщины и 18 мужчин) для оценки исходного уровня Трег-клеток при РЛ; и дополнительная (14 практически здоровых людей, доноров крови) для изучения функциональной активности Трег-клеток у пациентов с РЛ и РПЖ. Содержание Трег-клеток у пациентов в дебюте РПЖ сопоставлено с подгруппой мужчин основной группы контроля ($n=18$). Статистическая обработка данных проведена с применением U-критерия Манна–Уитни (попарное сравнение) и критерия Краскела–Уоллиса (множественное сравнение).

Результаты: У пациентов с РЛ и РПЖ до лечения наблюдалось статистически значимое повышение уровня циркулирующих Трег-клеток по сравнению со значениями контрольной группы ($p<0,05$). Химиолучевая терапия РЛ приводила к значительному снижению абсолютного числа Трег-клеток ($p<0,05$), однако их относительное количество значимо не изменялось ($p>0,05$), что, по-видимому, указывает на среднюю чувствительность этой субпопуляции клеток к проводимому лечению по сравнению с другими типами лимфоцитов. В отличие от Трег-клеток, количество В-и НК-клеток снизилось более значительно, Т-хелперов – сопоставимо, Т-цитотоксических клеток – в меньшей степени. Брахитерапия РПЖ не оказывала статистически значимого влияния на уровень Трег-клеток и других популяций лимфоцитов ($p>0,05$). Уровень экспрессии CD39 на Трег-клетках оставался стабильным в процессе лечения РЛ и РПЖ и соответствовал значениям контрольной группы ($p>0,05$).

Заключение: Высокое содержание Трег-клеток после химиолучевой терапии РЛ и брахитерапии РПЖ указывает на сохранение иммуносупрессии на системном уровне, которая может отрицательно сказаться на результатах лечения. Разработка стратегий таргетной модуляции Трег-клеток необходима для повышения эффективности терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, популяции лимфоцитов, рак легкого, химиолучевая терапия, рак предстательной железы, брахитерапия

Для цитирования: Мушкарина Т.Ю., Кузьмина Е.Г., Гривцова Л.Ю., Афонин Г.В., Бирюков В.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Реакция циркулирующих регуляторных Т-клеток на химиолучевую терапию рака легкого и брахитерапию рака предстательной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2026. Т. 71. № 1. С. 106–112. DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-1-106-112

T.Yu. Mushkarina¹, E.G. Kuzmina¹, L.Yu. Gritsova¹, G.V. Afonin¹, V.A. Biryukov¹,
S.A. Ivanov^{1,2}, A.D. Kaprin^{2,3,4}

Response of Circulating Regulatory T Cells to Chemoradiotherapy of Lung Cancer and Brachytherapy for Prostate Cancer

¹ A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Obninsk, Russia

² Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

³ National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

⁴ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Contact person: T.Yu. Mushkarina, e-mail: jeweltany@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the dynamics of circulating regulatory T cells (Treg) and changes in their adenosine-dependent functional suppressor activity during chemoradiotherapy of lung cancer (LC) and brachytherapy for prostate cancer (PC).

Material and methods: The study included 19 patients with LC (38 cytometric peripheral blood tests at three control points of chemoradiotherapy) and 23 patients with PC (66 cytometric tests at four control points of brachytherapy). Two control groups were used in the analysis: the main group (40 practically healthy people, blood donors: 22 women and 18 men) to assess the initial level of Treg cells in LC; and an additional group (14 practically healthy people, blood donors) to study the functional activity of Treg cells in patients with LC and PC. The

content of Treg cells in patients at the onset of PC was compared with a subgroup of men in the main control group ($n=18$). Statistical data processing was performed using the Mann–Whitney U-test (pairwise comparison) and the Kruskal–Wallis criterion (multiple comparison). **Results:** Patients with LC and PC before treatment showed a statistically significant increase in the level of circulating Treg cells compared with control values ($p<0.05$). Chemoradiotherapy with LC led to a significant decrease in the absolute number of Treg cells ($p<0.05$), but their relative number did not change significantly ($p>0.05$), which apparently indicates that this subpopulation of cells is not highly sensitive to treatment compared with other lymphocyte subsets. In contrast to Treg cells, the number of B and NK cells decreased more significantly, T helper cells decreased comparably, and T cytotoxic cells decreased to a lesser extent. PC brachytherapy had no statistically significant effect on the level of Treg cells and other lymphocyte subsets ($p>0.05$). The level of CD39 expression on Treg cells remained stable during treatment with LC and PC and corresponded to the control values ($p>0.05$).

Conclusion: The high content of Treg cells after chemoradiotherapy LC and PC brachytherapy indicates the persistence of immunosuppression at the systemic level, which negatively affects the results of treatment. The development of strategies for targeted modulation of Treg cells is necessary to increase the effectiveness of cancer therapy.

Keywords: regulatory T cells, lymphocyte subsets, lung cancer, chemoradiotherapy, prostate cancer, brachytherapy

For citation: Mushkarina TYu, Kuzmina EG, Grivtsova LYu, Afonin GV, Biryukov VA, Ivanov SA, Kaprin AD. Response of Circulating Regulatory T Cells to Chemoradiotherapy of Lung Cancer and Brachytherapy for Prostate Cancer. Medical Radiology and Radiation Safety. 2026;71(1):106–112. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2026-71-1-106-112

Введение

Рак легкого (РЛ) и предстательной железы (РПЖ) – одни из наиболее распространенных онкологических заболеваний в России и других развитых странах, характеризующиеся высокой смертностью [1, 2]. Повышение эффективности их лечения является приоритетной задачей современной онкологии. Лечение рака данных нозологических форм требует не только совершенствования существующих, но и разработки новых персонализированных методов терапии на основе более глубокого понимания особенностей их канцерогенеза.

Дисрегуляция работы иммунной системы играет важную роль в канцерогенезе. Опухолевые клетки используют различные механизмы уклонения от иммунного надзора, включая подавление противоопухолевого иммунитета. Для этого в опухолевое микроокружение привлекаются различные супрессорные клетки: регуляторные Т-клетки (Трег), незрелые дендритные клетки, М2-макрофаги и супрессорные клетки миелоидного происхождения. Они угнетают эффекторные клетки и за счет секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов создают среду, которая способствует опухолевому росту [3].

Трег-клетки характеризуются наиболее выраженной ингибиторной способностью среди других супрессорных клеток. Их повышенная концентрация в периферической крови и опухолевой ткани при большинстве онкологических заболеваний ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и снижением эффективности противоопухолевого лечения [4, 5].

Лучевая терапия является важным компонентом лечения онкологических заболеваний. В частности, при РЛ она имеет научно обоснованные показания у подавляющего большинства пациентов (77 %) и может применяться как в радикальном, так и в паллиативном режиме при различных стадиях заболевания [6]. В случае локализованного РПЖ лучевая терапия (дистанционное облучение и брахитерапия) наряду с хирургическим вмешательством относится к стандартным методам лечения, при этом высокодозная брахитерапия представляет собой перспективное направление с доказанной эффективностью [7].

Влияние современных противоопухолевых методик, включая лучевую терапию, на Трег-клетки недостаточно изучено. Имеющиеся экспериментальные данные крайне противоречивы: одни исследования демонстрируют повышенную устойчивость Трег-клеток к облучению по сравнению с другими типами лимфоцитов (увеличение их доли в периферической крови и лимфоидных органах после воздействия ионизирующего излучения),

тогда как другие указывают на их значительную радиочувствительность (снижение численности в периферической крови, лимфатических узлах и селезенке) [8, 9]. Некоторые авторы предполагают дозозависимый эффект: низкие дозы облучения ($<0,2$ Гр) снижают, а высокие ($>0,2$ Гр) могут увеличивать пропорцию Трег-клеток [10]. Несмотря на попытки систематизации данных, единого мнения о характере действия, оказываемого ионизирующим излучением на Трег-клетки, в научном сообществе до сих пор не сформировано [11]. Клинических исследований, посвященных данной проблеме, немного. Поскольку Трег-клетки играют ключевую роль в иммуносупрессии и могут влиять на эффективность противоопухолевого лечения, углубленное изучение их радиобиологических характеристик представляет значительный интерес для оптимизации лучевой терапии и разработки новых комбинированных подходов в онкологии.

Целью исследования являлось изучение динамики циркулирующих Трег-клеток и изменений их функциональной активности в ответ на химиолучевую терапию РЛ и брахитерапию РПЖ. Основные задачи исследования включали: определение исходного уровня Трег-клеток; мониторинг их уровня в процессе лечения; оценку изменений аденозин-зависимой супрессорной активности Трег-клеток, оцениваемой по экспрессии молекулы CD39, в ходе проводимого лечения.

Материал и методы

В анализ включены 19 больных РЛ и 23 больных РПЖ, получивших лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России.

У пациентов с РЛ проведено 38 исследований иммунологических показателей периферической крови в трех контрольных точках: до начала химиолучевой терапии ($n=10$), во время терапии ($n=14$) и после ее завершения ($n=14$). Средний возраст пациентов составил 63 ± 12 лет (от 33 до 76 лет); мужчин было 15 (79 %), женщин – 4 (21 %). Распределение пациентов по стадиям опухолевого процесса равномерно: ПВ – 4 (21,1 %), IIIA – 5 (26,3 %), IIIB – 8 (42,1 %), IVA – 2 (10,5 %). Размер первичной опухоли варьировал от T₁ до T₄. У всех пациентов выявлены метастазы в регионарные лимфатические узлы (N₁₋₃); отдаленные метастазы (M₁) диагностированы у двух пациентов. Пациентам реализована 3D-конформная лучевая терапия с СОД $62,3\pm 3,5$ Гр. Лучевая терапия, за исключением двух случаев, выполнена совместно с химиотерапией по схемам, включающим эпозид с цисплатином или паклитаксел с карбоплатином.

При обследовании пациентов с локализованным РПЖ ($T_{1-2}N_0M_0$) проведено 66 исследований иммунологических показателей периферической крови в четырех контрольных точках в ходе брахитерапии: до первой фракции ($n=23$), после первой фракции ($n=19$), до второй фракции ($n=13$) и после второй фракции ($n=11$). Средний возраст пациентов составил 67 ± 6 лет (от 54 до 75 лет). Для высокодозной брахитерапии использовали короткоживущий радионуклид иридия-192 (^{192}Ir). Применение двух фракций по 15 Гр ($\alpha/\beta=1,5$) обеспечивало дозу, эквивалентную примерно 140 Гр при обычном фракционировании. Интервал между фракциями составлял 14 дней.

Контрольная группа для сравнительного анализа с исходным уровнем Treg-клеток у пациентов с РЛ включала 40 практически здоровых людей (средний возраст - 39 ± 10 лет), среди которых было 22 женщины (55 %) и 18 мужчин (45 %). Содержание Treg-клеток у пациентов с впервые диагностированным РПЖ сопоставлено с показателями пациентов соответствующего пола контрольной группы (мужчины, $n=18$). Для анализа функциональной активности Treg-клеток у пациентов в дебюте РЛ и РПЖ относительно нормы набрана дополнительная контрольная группа из 14 практически здоровых людей.

Treg-клетки и другие клетки лимфоцитарного пула охарактеризованы иммунологически с детекцией результатов методом многопараметрической проточной цитофлуориметрии на приборе FACS Canto II (BD Biosciences, США). Обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения FACSDiva Software 6.0 (BD Biosciences, США). Абсолютное число клеток рассчитывали двухплатформенным методом, используя данные о количестве лимфоцитов, полученные на гематологическом анализаторе UniCel DxH 800 (Beckman Coulter, США). Содержание Treg-клеток определяли по фенотипу $CD45^+CD4^+CD25^+CD127^{low/-}$, их функциональную активность – по экспрессии молекулы CD39. Основные популяции лимфоцитов (Т-клетки – $CD3^+CD19^-$, В-клетки – $CD19^+CD3^-$, NK-клетки – $CD16^+CD3^-$, Т-хелперы – $CD3^+CD4^+$, цитотоксические Т-клетки – $CD3^+CD8^+$) выявлены с помощью соответствующих моноклональных антител.

Систематизация данных и визуализация результатов проведены в программе Microsoft Excel 2010. Статистический анализ выполнен в программе STATISTICA 8.0 (Stat Soft). Количественные показатели представлены в формате среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для оценки межгрупповых различий использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни (попарное сравнение) и критерий Краскела–Уоллиса (множественное сравнение). Статистическую значимость различий устанавливали при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе уровня циркулирующих Treg-клеток у первичных больных РЛ и РПЖ выявлено статистически значимое их повышение в обеих группах по сравнению с контрольными значениями (табл. 1). При РЛ процент Treg-клеток был увеличен в 2,7 раза, абсолютное количество – в 3,2 раза относительно контроля; при РПЖ процентное и абсолютное содержание Treg-клеток возросло в 1,8 раза. Полученные результаты согласуются с научными данными, подтверждающими связь между патологическими механизмами развития РЛ и РПЖ и высоким уровнем Treg-клеток [12, 13].

Проведение химиолучевой терапии РЛ не привело к статистически значимой динамике процентной величины Treg-клеток, которая оставалась стабильной на про-

Таблица 1
Treg-клетки в дебюте рака легкого и рака предстательной железы
Treg cells in the onset of lung cancer and prostate cancer

Показатель	Контроль, (n=40)	РЛ (n=10)	Контроль (мужчины, n=18)	РПЖ (n=23)
Treg-клетки, %	3,69 \pm 1,89	9,88 \pm 3,19*	4,76 \pm 1,81	8,81 \pm 2,46**
Treg-клетки, абс. $\times 10^9$ кл/л	0,031 \pm 0,017	0,100 \pm 0,046*	0,040 \pm 0,016	0,072 \pm 0,027**

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольными значениями (мужчины+ женщины, $n=40$), $p < 0,05$; ** – статистически значимые различия по сравнению с контрольными значениями (мужчины, $n=18$), $p < 0,05$

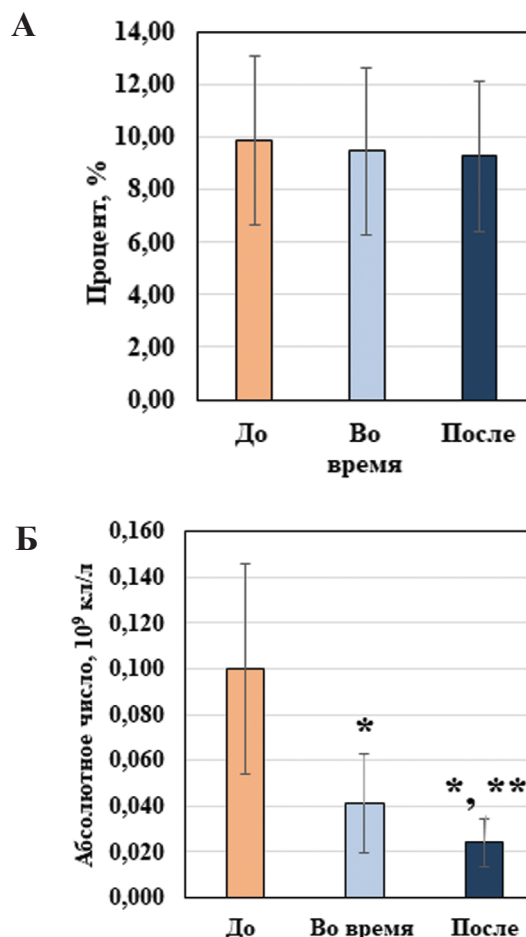


Рис. 1. Относительный (А) и абсолютный (Б) уровень Treg-клеток в ходе химиолучевой терапии рака легкого

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем при раке легкого, $p < 0,05$; ** – статистически значимые различия по сравнению с уровнем во время химиолучевой терапии рака легкого, $p < 0,05$

Fig. 1. Relative (A) and absolute (B) levels of Treg cells during chemoradiotherapy of lung cancer

Note: * – statistically significant differences compared to the initial level in lung cancer, $p < 0,05$; ** – statistically significant differences compared with the level in the middle of chemoradiotherapy of lung cancer, $p < 0,05$

тяжении всего периода лечения: во время и после лечения: $9,48 \pm 3,20$ % и $9,28 \pm 2,85$ % соответственно, $p > 0,05$ (рис. 1). В то же время как абсолютное количество Treg-клеток демонстрировало значимые изменения в ходе терапии, скорее всего, за счет снижения количества лейкоцитов и лимфоцитов. К середине курса терапии наблюдалось снижение их уровня в 2,4 раза относительно исходных значений ($0,041 \pm 0,022 \times 10^9$ кл/л, $p < 0,05$). После завершения лечения число Treg-клеток снизилось в 1,7 раза по сравнению с их уровнем в середине курса и в 4,1

раза относительно исходного уровня, $p < 0,05$. Полученные данные свидетельствуют о средней чувствительности Трег-клеток к химиолучевой терапии при РЛ. Результаты, касающиеся стабильных уровней (проценты) циркулирующих Трег-клеток после лечения соответствуют данным зарубежных исследований, где наблюдалось не только сохранение, но и увеличение их относительного содержания в периферической крови спустя месяц после завершения химиолучевой терапии с применением цисплатина при РЛ [14]. Также установлено повышение содержания Трег-клеток в периферической крови пациентов с раком головы и шеи в процессе и после проведения лучевой, химиотерапии и химиолучевой терапии по сравнению с исходными показателями [15]. Возможно, что резистентность Трег-клеток при химиолучевой терапии скорее опосредована действием ионизирующего излучения, чем цитотоксическими препаратами.

Описано несколько механизмов, объясняющих радиорезистентность Трег-клеток: сниженный апоптотический потенциал, повышенная пролиферация и низкая чувствительность к окислительному стрессу. Их роль подтверждена экспериментально: отмечен более низкий уровень апоптоза, повышенная экспрессия Ki-67, увеличение поверхностной экспрессии тиолов и повышение уровня внутриклеточных антиоксидантов, защищающих Трег-клетки [16, 17].

Для комплексной оценки влияния химиолучевой терапии на Трег-клетки дополнительно проведено исследование динамики основных субпопуляций лимфоцитов (табл. 2). Это позволило провести сравнительную оценку чувствительности иммунокомпетентных клеток в ответ на проводимое лечение. Обнаружено, что наиболее выраженные изменения по сравнению с исходным уровнем наблюдались в популяции В-клеток. Во время химиолучевой терапии РЛ установлено значительное снижение как относительного (в 2,2 раза), так и абсолютного (в 3,9 раза) количества В-клеток, после лечения уменьшение составило 4,3 и 8,5 раза соответственно, что указывает на значимое подавление клеточного звена гуморального иммунитета. Относительное содержание Т- и НК-клеток, а также популяции Т-хелперов (клеточной популяции в состав которой входят Трег-клетки) и Т-цитотоксических клеток оставалось стабильным в течение всего периода терапии, отклонения не достигли статистической

значимости ($p > 0,05$). Тем не менее, наблюдалась выраженная тенденция к увеличению процентного числа Т-цитотоксических клеток. Одновременно химиолучевая терапия РЛ вызывала статистически значимое снижение абсолютного числа клеток: суммарной популяции Т-клеток (в 2,2 и 2,7 раза соответственно во время и после терапии), Т-хелперов (в 2,4 и 3,8 раза соответственно) и НК-клеток (в 4,1 и 5,1 раза соответственно). Снижение численности Т-цитотоксических клеток (в 1,8 и 1,9 раза соответственно во время и после терапии) не показало статистически значимой разницы. Таким образом, химиолучевое воздействие, помимо подавления клеточного звена гуморального иммунитета, приводит к супрессии компонентов Т-клеточного иммунитета. При этом сравнительный анализ чувствительности клеточных популяций к химиолучевой терапии показал более выраженное угнетение В- и НК-клеток по сравнению с Трег-клетками, что подтверждает относительную радиорезистентность последних. Чувствительность Т-хелперов оказалась сопоставимой с чувствительностью самих Трег-клеток. Т-цитотоксические клетки продемонстрировали более высокую резистентность относительно Трег-клеток.

Согласно представленным результатам, цитотоксический эффект химиолучевой терапии проявляется в виде лимфоцитопении, в первую очередь, опосредованной существенным снижением В-клеток и НК-лимфоцитов. Полученные данные соответствуют литературным сведениям о большей радиочувствительности В-клеток по сравнению с Т-клетками, в том числе и с Трег-клетками. Выявленное значительное снижение количества НК-клеток, превосходящее по выраженности уменьшение уровня Трег-клеток, а также относительная радиорезистентность Т-цитотоксических клеток отличаются от данных, представленных в мировой литературе и нуждаются в дополнительных исследованиях [18].

Анализ влияния доз брахитерапии предстательной железы на величину Трег-клеток в периферической крови пациентов не показал статистически значимых колебаний ни относительного, ни абсолютного количества клеток, $p > 0,05$ (рис. 2).

Исследование изменений в популяции лимфоцитов также не выявило статистически значимого воздействия на них облучения при брахитерапии РПЖ, $p > 0,05$ (табл. 3). Отсутствие значимой динамики уровня Трег-клеток и других лимфоцитарных популяций в ходе брахитерапии предстательной железы, вероятно, связано с локальным характером воздействия. В отличие от дистанционной лучевой терапии РЛ, которая затрагивает обширные области, включая здоровые ткани и лимфоидные структуры, брахитерапия оказывает минимальное влияние на системный иммунитет.

Сохранение повышенного относительного уровня циркулирующих Трег-клеток после химиолучевой терапии РЛ, а также их относительного и абсолютного числа после брахитерапии РПЖ свидетельствует о продолжающейся системной иммуносупрессии после проведенного лечения. Это важный фактор снижения эффективности лечения, требующий учета его значимости в разработке новых терапевтических стратегий, направленных на элиминацию Трег-клеток и стимуляцию функции других иммунокомпетентных клеток. Подтверждением целесообразности таких подходов служат данные многочисленных исследований, демонстрирующие положительный синергический эффект комбинированного применения лучевой терапии и иммунотерапии, специфически воздействующих на Трег-клетки, и улучшение выживаемости пациентов [19].

Таблица 2

Динамика показателей основных субпопуляций лимфоцитов в ходе химиолучевой терапии рака легкого

Dynamics of the lymphocyte subsets during chemoradiotherapy of lung cancer

Показатели	До	Во время	После
Т-клетки, %	67,7±13,1	76,3±11,8	78,3±11,3
Т-клетки, 10 ⁹ кл/л	1,63±0,63	0,75±0,40*	0,61±0,41*
Т-хелперы, %	44,1±11,5	46,5±13,3	39,7±13,9
Т-хелперы, 10 ⁹ кл/л	1,05±0,44	0,44±0,23*	0,28±0,14*. **
Т-цитотоксические клетки, %	19,3±13,1	24,3±11,5	32,5±12,5
Т-цитотоксические клетки, 10 ⁹ кл/л	0,46±0,35	0,25±0,20	0,24±0,20
В-клетки, %	8,6±7,4	3,9±2,8*	2,2±0,9*
В-клетки, 10 ⁹ кл/л	0,17±0,10	0,04±0,04*	0,02±0,01*. **
НК-клетки, %	22,1±12,5	17,6±13,6	17,7±10,1
НК-клетки, 10 ⁹ кл/л	0,61±0,56	0,15±0,11*	0,12±0,07*

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем при раке легкого, $p < 0,05$; ** – статистически значимые различия по сравнению с уровнем во время химиолучевой терапии рака легкого, $p < 0,05$

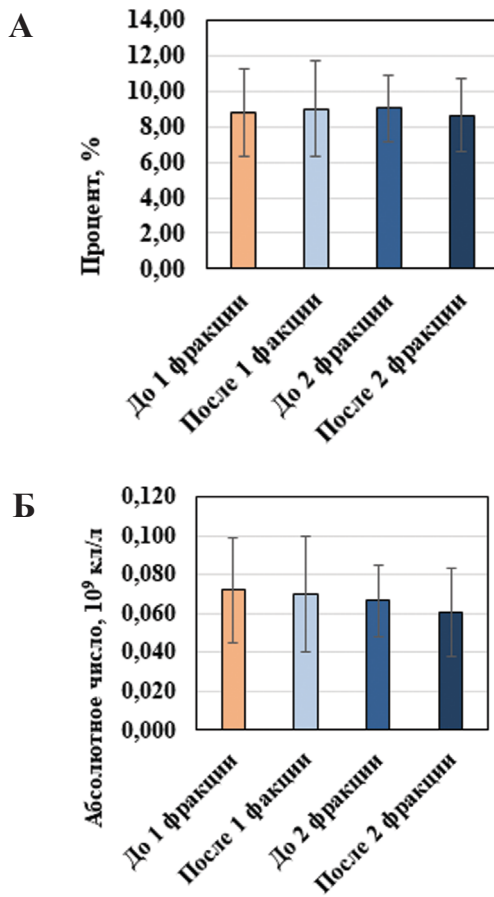


Рис. 2. Относительный (А) и абсолютный (Б) уровень Трег-клеток в ходе брахитерапии рака предстательной железы
 Fig. 2. Relative (A) and absolute (B) levels of Treg cells during prostate cancer brachytherapy

Таблица 3
 Динамика показателей основных субпопуляций лимфоцитов в ходе брахитерапии рака предстательной железы
 Dynamics of the lymphocyte subsets during prostate cancer brachytherapy

Показатели	До 1 фракции	После 1 фракции	До 2 фракции	После 2 фракции
Т-клетки, %	68,4±7,2	68,7±8,1	70,1±7,6	70,4±9,4
Т-клетки, 10 ⁹ кл/л	1,35±0,38	1,33±0,38	1,22±0,35	1,14±0,33
Т-хелперы, %	42,3±7,9	41,2±9,9	43,7±8,0	44,0±9,3
Т-хелперы, 10 ⁹ кл/л	0,83±0,25	0,80±0,29	0,75±0,19	0,71±0,24
Т-цитотоксические клетки, %	21,6±7,8	23,0±9,1	22,6±9,2	22,0±8,4
Т-цитотоксические клетки, 10 ⁹ кл/л	0,43±0,20	0,44±0,18	0,41±0,24	0,37±0,18
В-клетки, %	9,8±3,9	10,1±4,8	7,5±1,8	7,6±1,7
В-клетки, 10 ⁹ кл/л	0,20±0,12	0,21±0,16	0,13±0,05	0,13±0,06
NK-клетки, %	20,5±7,8	20,2±9,3	27,1±8,4	20,1±8,8
NK-клетки, 10 ⁹ кл/л	0,40±0,17	0,38±0,18	0,36±0,16	0,33±0,19

Таблица 4
 Относительный уровень экспрессии маркера CD39 на Трег-клетках в ходе химиолучевой терапии рака легкого и брахитерапии рака предстательной железы
 The relative level of expression of the CD39 marker on Treg cells during chemoradiotherapy of lung cancer and prostate cancer brachytherapy

Показатель		Уровень экспрессии CD39, % (в пределах Трег-клеток)
Контроль		45,2±15,7
РЛ	До	36,3±24,6
	Во время	37,5±26,8
	После	38,8±25,1
РПЖ	До 1 фракции	40,8±18,8
	После 1 фракции	40,9±20,9
	До 2 фракции	42,1±20,4
	После 2 фракции	41,0±22,2

Исходное увеличение числа циркулирующих Трег-клеток у пациентов с РЛ и РПЖ не сопровождалось усилением их супрессорной активности по аденозин-зависимому пути. Уровень экспрессии молекулы CD39 на поверхности Трег-клеток соответствовал контрольным значениям (табл. 4). В ходе химиолучевой терапии РЛ и брахитерапии РПЖ не отмечено статистически значимого изменения в экспрессии молекулы CD39 на Трег-клетках ($p>0,05$). Аденозин-зависимая иммуносупрессия, опосредованная Трег-клетками, играет значительную роль в подавлении противоопухолевого иммунитета [20]. Однако, наши данные указывают на преобладание при РЛ и РПЖ либо других механизмов ингибирования, связанных с циркулирующими Трег-клетками, либо на локальную аденозин-опосредованную супрессию этими клетками в пределах опухолевого микроокружения.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования установлено, что у пациентов с РЛ и РПЖ до лечения наблюдается повышенный уровень циркулирующих Трег-клеток. Химиолучевая терапия РЛ снижает абсолютное, но не относительное число Трег-клеток, что указывает на их невысокую чувствительность по сравнению с другими популяциями лимфоцитов. В отличие от Трег-клеток, В-и NK-клетки оказались более чувствительными к терапии, чувствительность Т-хелперов сопоставима с Трег-клетками, а Т-цитотоксических клеток была наименьшей. Применявшаяся схема брахитерапии РПЖ не влияет на уровень Трег-клеток и других популяций лимфоцитов. Функциональная супрессорная активность циркулирующих Трег-клеток по аденозин-зависимому пути не изменяется при использованных схемах лечения РЛ и РПЖ, оставаясь на уровне нормальных значений.

Сохранение высокого процента Трег-клеток после химиолучевой терапии РЛ, а также их относительного и абсолютного числа после брахитерапии РПЖ свидетельствует о продолжающейся системной иммуносупрессии в организме, которая может негативно сказываться на результатах специфического лечения. Эти данные обосновывают необходимость разработки дополнительных подходов, направленных на нивелирование супрессорного влияния Трег-клеток и стимуляции других иммунокомпетентных клеток для повышения эффективности терапии онкологических заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Озерская Ю.В., Юсубалиева Г.М., Жукова О.А., Зыков К.А., Баклаушев В.П. Иммуноterapia рака легкого: status quo, проблемы и перспективы // Медицина экстремальных ситуаций. 2024. Т.26. №4. С. 87-97. Doi: 10.47183/mes.2024-26-4-87-97.
2. Киреева Т.А., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А., Обухов А.А., Макарова К.С., Стриканова И.А., Джабраилова С.О. Профилактическое облучение лимфатических узлов малого таза у больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Обзор // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2021. Т.30. №4. С. 94-107. Doi: 10.21870/0131-3878-2021-30-4-94-107.
3. Козлов В.А. Клетки супрессоры – основа иммунопатогенеза онкозаболеваний // Вопросы онкологии. 2016. Т.62. №3. С. 390-396.
4. Сеников С.В., Хантакова Ю.Н. Роль субпопуляций Т-клеток в индукции иммунологической толерантности // Иммунология. 2017. Т.38. №4. С. 239-244. Doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-4-239-244.
5. Жулай Г.А., Олейник Е.К., Шибайев М.И., Семакова П.Н., Олейник В.М. Анализ прогностической значимости экспрессии эктонуклеотидазы CD39 периферическими Трег-клетками у больных колоректальным раком // Вестник уральской медицинской академической науки. 2020. Т.17. №4. С. 323–332. Doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-323-332.
6. Vinod S.K., Hau E. Radiotherapy Treatment for Lung Cancer: Current Status and Future Directions // Respirology. 2020. V.25. No.2. P. 61-71. Doi: 10.1111/resp.13870. PMID: 32516852.
7. Шукина Е.О., Бирюков В.А., Карякин О.Б., Иванов С.А. Высокомощная брахитерапия в монорежиме у пациентов с локализованным раком предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2023. Т.16. №3. С. 136-145. Doi: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-136-145.
8. Qu Y., Jin S., Zhang A., Zhang B., Shi X., Wang J., Zhao Y. Gamma-Ray Resistance of Regulatory CD4+CD25+Foxp3+ T Cells in Mice // Radiat Res. 2010. V.173. No.2. P. 148-57. Doi: 10.1667/RR0978.1. PMID: 20095846.
9. Liu R., Xiong S., Zhang L., Chu Y. Enhancement of Antitumor Immunity by Low-Dose Total Body Irradiation Associated with Selectively Decreasing the Proportion and Number of T Regulatory Cells // Cell Mol Immunol. 2010. V.7. No.2. P. 157-62. Doi: 10.1038/cmi.2009.117. PMID: 20140010.
10. Wang B., Li B., Dai Z., Ren S., Bai M., Wang Z., Li Z., Lin S., Wang Z., Huang N., Yang P., Liu M., Min W., Ma H. Low-Dose Splenic Radiation Inhibits Liver Tumor Development of Rats through Functional Changes in CD4+CD25+Treg Cells // Int J Biochem Cell Biol. 2014. No.55. P. 98-108. Doi: 10.1016/j.biocel.2014. PMID: 25168696.
11. McKelvey K.J., Hudson A.L., Back M., Eade T., Diakos C.I. Radiation, Inflammation and the Immune Response in Cancer // Mamm Genome. 2018. V.29. No.11-12. P. 843-865. Doi: 10.1007/s00335-018-9777-0. PMID: 30178305.
12. Principe D.R., Chiec L., Mohindra N.A., Munshi H.G. Regulatory T-Cells as an Emerging Barrier to Immune Checkpoint Inhibition in Lung Cancer // Front Oncol. 2021. No.11. P. 684098. Doi: 10.3389/fonc.2021.684098. PMID: 34141625.
13. Попов С.В., Стуров Н.В., Воробьев Н.В., Хайдуков С.В. Роль Т-регуляторных клеток в прогрессировании рака предстательной железы // Медицинская иммунология. 2019. Т.21. №4. С. 587-594. Doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-587-594.
14. Boustani J., Joseph E.L.M., Martin E., Benhmida S., Lecoester B., Tochet F., Mirjolet C., Chevalier C., Thibouw D., Vulquin N., Servagi S., Sun X., Adotévi O. Cisplatin-Based Chemoradiation Decreases Telomerase-Specific CD4 TH1 Response but Increases Immune Suppressive Cells in Peripheral Blood // BMC Immunol. 2021. V.22. No.1. P. 38. Doi: 10.1186/s12865-021-00429-5. PMID: 34144673.
15. Dutsch-Wicherek M., Chaberek K., Makarewicz A., Antoni S.I., Witwicki J., Bielecki I., Wicherek L. The Analysis of Treg Lymphocyte Blood Percentage Changes in Patients with Head and Neck Cancer during Combined Oncological Treatment: a Preliminary Report // Cent Eur J Immunol. 2020. V.45. No.4. P. 409-413. Doi: 10.5114/ceji.2020.103417. PMID: 33658889.
16. Baba J., Watanabe S., Saida Y., Tanaka T., Miyabayashi T., Koshio J., Ichikawa K., Nozaki K., Koya T., Deguchi K., Tan C., Miura S., Tanaka H., Tanaka J., Kagamu H., Yoshizawa H., Nakata K., Narita I. Depletion of Radio-Resistant Regulatory T Cells Enhances Antitumor Immunity during Recovery from Lymphopenia // Blood. 2012. V.120. No.12. P. 2417-27. Doi: 10.1182/blood-2012-02-411124. PMID: 22806892.
17. Mougiakakos D., Johansson C.C., Kiessling R. Naturally Occurring Regulatory T Cells Show Reduced Sensitivity Toward Oxidative Stress-Induced Cell Death // Blood. 2009. V.113. No.15. P. 3542-5. Doi: 10.1182/blood-2008-09-181040. PMID: 19050306.
18. Ярилин А.А. Иммунология: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
19. Schoenhals J.E., Cushman T.R., Barsoumian H.B., Li A., Cadena A.P., Niknam S., Younes A.I., Caetano M.D.S., Cortez M.A., Welsh J.W. Anti-Glucocorticoid-Induced Tumor Necrosis Factor-Related Protein (GITR) Therapy Overcomes Radiation-Induced Treg Immunosuppression and Drives Abscopal Effects // Front Immunol. 2018. No.9. P. 2170. Doi: 10.3389/fimmu.2018.02170. PMID: 30294332.

REFERENCES

1. Ozerskaya Yu.V., Yusubaliyeva G.M., Zhukova O.A., Zykov K.A., Baklaushev V.P. Lung Cancer Immunotherapy: Status Quo, Problems, and Prospects. *Meditsina Ekstremal'nykh Situatsiy* = Medicine of Extreme Situations. 2024;26;4:87-97 (In Russ.). Doi: 10.47183/mes.2024-26-4-87-97.
2. Kireyeva T.A., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A., Obukhov A.A., Makarova K.S., Strikanova I.A., Dzhabrailova S.O. Prophylactic Irradiation of Pelvic Lymph Nodes in Patients with High-Risk Prostate Cancer Progression. Review. *Radiatsiya i Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-epidemiologicheskogo Registra)* = Radiation and Risk. 2021;30;4:94-107 (In Russ.). Doi: 10.21870/0131-3878-2021-30-4-94-107.
3. Kozlov V.A. Suppressor Cells – the Basis of Immunopathogenesis of Oncological Diseases. *Voprosy Onkologii* = Problems in Oncology 2016;62;3:390-396 (In Russ.).
4. Sennikov S.V., Khantakova Yu.N. The Role of T-Cell Subpopulations in the Induction of Immunological Tolerance. *Immunologiya* = Immunology. 2017;38;4:239-244 (In Russ.). Doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-4-239-244.
5. Zhulay G.A., Oleynik Ye.K., Shibayev M.I., Semakova P.N., Oleynik V.M. Analysis of the Prognostic Significance of CD39 Ectonucleotide Expression by Peripheral Treg Cells in Patients with Colorectal Cancer. *Vestnik Ural'skoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki* = Journal of Ural Medical Academic Science. 2020;17;4:323-332 (In Russ.). Doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-4-323-332.
6. Vinod S.K., Hau E. Radiotherapy Treatment for Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *Respirology*. 2020;25;2:61-71. Doi: 10.1111/resp.13870. PMID: 32516852.
7. Shchukina Ye.O., Biryukov V.A., Karyakin O.B., Ivanov S.A. High-Power Brachytherapy in Monomode in Patients with Localized Prostate Cancer. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Urologiya* = Experimental & Clinical Urology. 2023;16;3:136-145 (In Russ.). Doi: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-136-145.
8. Qu Y., Jin S., Zhang A., Zhang B., Shi X., Wang J., Zhao Y. Gamma-Ray Resistance of Regulatory CD4+CD25+Foxp3+ T Cells in Mice. *Radiat Res*. 2010;173;2:148-57. Doi: 10.1667/RR0978.1. PMID: 20095846.
9. Liu R., Xiong S., Zhang L., Chu Y. Enhancement of Antitumor Immunity by Low-Dose Total Body Irradiation Associated with Selectively Decreasing the Proportion and Number of T Regulatory Cells. *Cell Mol Immunol*. 2010;7;2:157-62. Doi: 10.1038/cmi.2009.117. PMID: 20140010.

10. Wang B., Li B., Dai Z., Ren S., Bai M., Wang Z., Li Z., Lin S., Wang Z., Huang N., Yang P., Liu M., Min W., Ma H. Low-Dose Splenic Radiation Inhibits Liver Tumor Development of Rats through Functional Changes in CD4+CD25+Treg Cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;55:98-108. Doi: 10.1016/j.biocel.2014. PMID: 25168696.
11. McKelvey K.J., Hudson A.L., Back M., Eade T., Diakos C.I. Radiation, Inflammation and the Immune Response in Cancer. *Mamm Genome.* 2018;29;11-12:843-865. Doi: 10.1007/s00335-018-9777-0. PMID: 30178305.
12. Principe D.R., Chiec L., Mohindra N.A., Munshi H.G. Regulatory T-Cells as an Emerging Barrier to Immune Checkpoint Inhibition in Lung Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:684098. Doi: 10.3389/fonc.2021.684098. PMID: 34141625.
13. Popov S.V., Sturov N.V., Vorob'yev N.V., Khaydukov S.V. The Role of T-Regulatory Cells in the Progression of Prostate Cancer. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia).* 2019;21;4:587-594 (In Russ.). Doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-587-594.
14. Boustani J., Joseph E.L.M., Martin E., Benhmida S., Lecoester B., Tochet F., Mirjolet C., Chevalier C., Thibou D., Vulquin N., Servagi S., Sun X., Adotévi O. Cisplatin-Based Chemoradiation Decreases Telomerase-Specific CD4 TH1 Response but Increases Immune Suppressive Cells in Peripheral Blood. *BMC Immunol.* 2021;22;1:38. Doi: 10.1186/s12865-021-00429-5. PMID: 34144673.
15. Dutsch-Wicherek M., Chaberek K., Makarewicz A., Antoni S.I., Witwicki J., Bielecki I., Wicherek Ł. The Analysis of Treg Lymphocyte Blood Percentage Changes in Patients with Head and Neck Cancer during Combined Oncological Treatment: a Preliminary Report. *Cent Eur J Immunol.* 2020;45;4:409-413. Doi: 10.5114/ceji.2020.103417. PMID: 33658889.
16. Baba J., Watanabe S., Saida Y., Tanaka T., Miyabayashi T., Koshio J., Ichikawa K., Nozaki K., Koya T., Deguchi K., Tan C., Miura S., Tanaka H., Tanaka J., Kagamu H., Yoshizawa H., Nakata K., Narita I. Depletion of Radio-Resistant Regulatory T Cells Enhances Antitumor Immunity during Recovery from Lymphopenia. *Blood.* 2012;120;12:2417-27. Doi: 10.1182/blood-2012-02-411124. PMID: 22806892.
17. Mougialakos D., Johansson C.C., Kiessling R. Naturally Occurring Regulatory T Cells Show Reduced Sensitivity Toward Oxidative Stress-Induced Cell Death. *Blood.* 2009;113;15:3542-5. Doi: 10.1182/blood-2008-09-181040. PMID: 19050306.
18. Yarin A.A. *Immunologiya = Immunology.* Textbook. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010. 752 p. (In Russ.).
19. Schoenhals J.E., Cushman T.R., Barsoumian H.B., Li A., Caden A.P., Niknam S., Younes A.I., Caetano M.D.S., Cortez M.A., Welsh J.W. Anti-Glucocorticoid-Induced Tumor Necrosis Factor-Related Protein (GITR) Therapy Overcomes Radiation-Induced Treg Immunosuppression and Drives Abscopal Effects. *Front Immunol.* 2018;9:2170. Doi: 10.3389/fimmu.2018.02170. PMID: 30294332.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Т.Ю. Мушкарина – проведение исследований, статистическая обработка данных, написание статьи; Е.Г. Кузьмина – научное редактирование текста, разработка дизайна исследования, научное руководство; Л.Ю. Гривцова – научное редактирование текста; Г.В. Афонин – сбор материала исследования; В.А. Бирюков – сбор материала исследования; С.А. Иванов – разработка концепции исследования; А.Д. Каприн – разработка концепции исследования.

Поступила: 20.11.2025. Принята к публикации: 25.12.2025.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. T.Yu. Mushkarina – conducting research, performing statistical data analysis, drafting the manuscript; E.G. Kuzmina – scientific text editing, research design development, scientific guidance; L.Yu. Grivtsova – scientific text editing; G.V. Afonin – collecting research material; V.A. Biryukov – collecting the material; S.A. Ivanov – development of the research concept; A.D. Kaprin – development of the research concept.

Article received: 20.11.2025. Accepted for publication: 25.12.2025.