

Диагностика уротелиальной карциномы мочевого пузыря, ассоциированной с выделением ХГЧ, при помощи оценки иммунного статуса методом проточной цитометрии

В. А. Шатилов, А. А. Мосунов

Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия

В статье рассматриваются клинические случаи уротелиальных карцином, ассоциированных с выделением β -ХГЧ, и их диагностика различными методами, в том числе предлагается методика диагностики данного состояния организма путем оценки иммунного статуса пациента. Предложенный метод в теории поможет облегчить диагностику некоторых специфических раковых образований, однако он не дает 100 % гарантию и рассматривается как гипотетический метод.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, β -ХГЧ, методы диагностики.

Введение

Уротелиальные карциномы мочевого пузыря, ассоциированные с выделением ХГЧ, являются довольно частым явлением в современном мире, особенно у лиц среднего и пожилого возраста. Лечение данного типа рака чаще всего дает результат только в том случае, если не произошло инвазии или метастазирования, а также если рак не является смешанным. Лечение на начальных этапах довольно эффективно, однако существует проблема дифференцировки. Также есть исследования, показывающие, что раковые клетки, вырабатывая гормоны и цитокины, способны воздействовать на Т-цитотоксические клетки и макрофаги, уменьшая их активность. Помимо этого, есть информация о мутантной выработке β -субъединицы ХГЧ. Полученные данные позволяют задуматься о новых способах дифференцированной диагностики уротелиальных карцином мочевого пузыря.

Процент выявления и лечения разных видов уротелиальных карцином довольно высок, поэтому в настоящее время постановка верного диагноза не является такой острой проблемой, как разработка новых таргетных препаратов, химиопрепаратов и методов лечения других видов уротелиальных карцином.

Однако есть случаи, при которых неверная диагностика может привести к летальному исходу, поскольку данная форма рака очень агрессивна и трудно поддается лечению, — это смешанный рак, при котором уротелиальная карцинома ассоциирована с выделением ХГЧ [1]. В клинической практике зафиксированы случаи, когда хориосаркома маскируется под уротелиальный рак или развивается с ним одновременно до определенного

момента [2]. Группу риска данного заболевания составляют мужчины среднего и пожилого возраста, заболевание протекает с одинаковыми клиническими проявлениями, течением и исходом [3; 7].

Описание исследования

Уротелиальный рак мочевого пузыря является распространённым заболеванием, среди всех видов рака он занимает девятое место в мире. На период 2012 года во всем мире выявили 430 000 случаев заболевания. Среди главных факторов риска отмечают: мужской пол, возраст от 60 лет, курение, стресс, шистосомоз. В основном данный тип рака неинвазивный, поэтому поддается терапии резекцией, химиотерапией и таргетными препаратами. Пятилетний прогноз выживаемости составляет 95 % [4].

Уротелиальная карцинома мочевого пузыря, ассоциированная с выделением ХГЧ, наоборот является редкой формой. Часто бывает совмещенной с хориосаркомой и хориокарциномой, что усложняет диагностику и лечение. Данная группа опухолей включает в себя три подтипа: уротелиальная карцинома с элементами синцитиотрофобласта, уротелиальная карцинома с участками хориокарциномы или «чистая» уротелиальная карцинома с экспрессией β -ХГЧ, но без элементов синцитиотрофобласта [3]. Прогноз данного заболевания неблагоприятен, средняя продолжительность жизни пациентов с данным диагнозом 12 месяцев, а данных о полном восстановлении нет.

В рассмотренных клинических случаях наиболее частыми методами диагностики являются общие и комплексные методы исследования, не позволяющие вовремя установить точный диагноз: КТ, МРТ, цистоскопия, ПЭТ КТ, ИГХ. Пациенты

подвергались лучевой терапии, химиотерапии, хирургической резекции.

В представленных клинических случаях все пациенты были мужчинами, основной жалобой при поступлении была макрогематурия.

В результате проведенные медицинские манипуляции не дали положительного эффекта, а диагностические процедуры оказались неэффективными (табл. 1).

Нами была составлена таблица, основанная на данных представленных публикаций [2; 5; 6; 7; 8].

Данные о роли β -ХГЧ в развитии уротелиальной карциномы мочевого пузыря

В настоящее время продолжают исследования, направленные на диагностику раковых образований, в том числе и уротелиальных карцином мочевого пузыря, ассоциированных с выделением ХГЧ. Стоит отметить ключевые исследования, являющиеся «переломными моментами» в дифференцировке и диагностики данного рака.

Началом, давшим толчок к развитию в диагностике уротелиальных карцином мочевого пузыря, ассоциированных с ХГЧ, является работа В. М. Шаха, в которой была продемонстрирована связь между β -ХГЧ и уротелиальными карциномами мочевого пузыря. Это в дальнейшем послужило выделению нового типа рака и стало началом разработки методов диагностики [8].

В исследовании, проведенном Стивеном Батлером и Р. К. Ильесом, была подтверждена теория, что мутантная форма β -ХГЧ непосредственно не влияет на рост раковых клеток мочевого пузыря, так как увеличение количества раковых клеток связано не с пролиферативным эффектом β -ХГЧ, а с тем, что β -ХГЧ входит в одну группу гормонов с TGF β , и из-за этой схожести строения могут возникать похожие биологические эффекты [9]. Помимо этого, в новом исследовании Батлера и Ильеса была выдвинута и подтверждена гипотеза о несущественной разнице между биологическим эффектом и гомодимерного и мономерного β -ХГЧ. Существующий биологический эффект, при одинаковой выработке гомодимерного и мономерного β -ХГЧ, связан с тем, что гомодимерный β -ХГЧ менее стабильный, чем его мономерный вариант, выделяемый раковыми клетками. Он при определенных состояниях может диссоциировать, тем самым усиливая биологический эффект [10].

Одним из главных исследований, доказывающих необходимость своевременной дифференциальной диагностики уротелиальных карцином мочевого пузыря, ассоциированных с выделением ХГЧ, является исследование, проведенное Энто-

ном Кодзо-Греем Венио, в результате которого, были получены данные о высокой степени риска рецидива раковых образований, связанных с положительным результатом на β -ХГЧ, в том числе и уротелиальных карцином мочевого пузыря. Также по результатам данного исследования было показано, что инвазивные опухоли с β -ХГЧ имеют худший прогноз по сравнению с опухолями без β -ХГЧ [11].

Недавнее исследование, проведенное Петром Бяласом [12], даёт ответ на вопрос: «Существуют ли отличия в структуре β -ХГЧ, выделяемого клетками уротелиального рака мочевого пузыря, от обычного ХГЧ, которые могут помочь в диагностике?» По результатам данного исследования было установлено, что в образовании мутантного β -ХГЧ основную роль играют гены CGB1 и CGB2, участвующие в специфической модификации гена CGA, расположенного в локусе 6q14-q21, кодирующие β -ХГЧ. Гены CGB1 и CGB2 активируются в различных раковых клетках, однако при анализе данных выяснилось, что только 12 видов рака из 33 изначально имеют одновременную активность данных генов, а дальнейшая валидация результатов показала, что значительная экспрессия гена CGB2 характерна только для 4 видов рака. При этом в данном исследовании уротелиальная карцинома мочевого пузыря является непосредственно единственным раком, который связан с выделительной и половой системой у мужчин, что подталкивает на мысль о важности установления активности данных генов в ходе диагностики. Однако стоит отметить, что данное исследование основывается только на существующих данных, которые могут оказаться неполными или/и не учитывать все возможные обстоятельства [12]. Таким образом, исследование активности генов CGB1 и CGB2 является диагностическим критерием.

Диагностирование уротелиальной карциномы с помощью оценки иммунного статуса пациента

На сегодняшний день иммунологическая характеристика пациентов проводится преимущественно с помощью иммуногистохимии. Комплекс лечебных процедур, связанных с коррекцией иммунитета, осуществляется посредством «обучения» молодых и незрелых (интактных) иммунных клеток [13], в частности это могут быть Т-цитотоксические клетки (CD8+) [14]. Исходя из вышесказанного, диагностика раковых заболеваний может быть проведена непосредственно с помощью оценки состояния иммунного статуса пациента.

Таблица 1

Клинические случаи

Номер публикации	Диагностика за все время лечения	Обнаруженные онкомаркеры	Концентрация β -ХГЧ при первом обнаружении / в глубокой клинической стадии	Классификация TNM	Метод лечения	Исход	Диагноз
[5]	ПЭТ КТ, ИГХ	β -ХГЧ, GATA3, AE1/AE3, CK7	Нет данных / 2000 мМЕ/мл	pT2a	Резекция опухоли	Летальный исход через 7 месяцев после операции	«Чистая» хориокарцинома мочевого пузыря
[2]	МРТ, КТ, ИГХ	β -ХГЧ, GATA3, PLAP	242 мМЕ/мл / 380 мМЕ/мл	Нет данных	Химеотерапия	Летальный исход через 14 месяцев после постановки диагноза	Переходно-клеточная карцинома 3/3 степени с обширной дифференцировкой хориокарциномы
[6]	КТ, цистоскопия, гистологическое исследование, ИГХ	β -ХГЧ, AE1/AE3, САМ 5, PLAP	53,3 мМЕ/мл / 12412 мМЕ/мл	pT4a N0 M0	Резекция опухоли	Через 6 месяцев после постановки диагноза	Уротелиальная карцинома с саркомагоидной и хориокарцимагозной дифференцировкой
[7]	Цистоскопия	Нет данных	Нет данных	Нет данных	TUR-Bt	Через 7 месяцев после постановки диагноза	Первичная хориокарцинома
[8]	Цистоскопия, IVP, рентгенография	ХГЧ-8	Нет данных	Нет данных	Резекция опухоли, химиотерапия	Через 10 месяцев после обращения в больницу	Первичная хориокарцинома

На данный момент существует достаточная база знаний для осуществления построения корреляционных связей между размером раковых образований, их типом и стадией распространения. Конечно, такой подход будет только вспомогательным и не всегда осуществимым, однако он сможет значительно облегчить диагностику некоторых специфических раковых образований.

Наглядным примером может послужить диагностика уrogenитальных карцином, ассоциированных с выделением β -ХГЧ. При рассмотрении клинических случаев (таблица № 1), можно заметить, что помимо β -ХГЧ для уrogenитальных карцином мочевого пузыря существует еще один маркер, который в последнее время приобретает статус маркера данного типа рака — GATA3. По данным исследования, проведенного Маюкой Шинохарой и другими [5], процент встречаемости экспрессии данного онкомаркера составляет от 67 до 86 % — в уротелиальных карциномах и 78 % — в часто встречающихся с ними хорикарциномах [5]. При рассмотрении эффекта, который вызывает GATA3 при взаимодействии с различными иммунными клетками, внимание привлекают Th2 и Th1. При взаимодействии GATA3 с Th2, он вызывает активацию клеток и активирует секрецию IL-4, но при взаимодействии с Th1, GATA3 предотвращает их дифференцировку, блокируя передачу сигнала, опосредованного через IL-12, подавляя функцию Runx3 и напрямую подавляя ген Ifng [15]. Так как Th1 становятся неспособны к выработке IL-2, а многие из них также производят TNF- α , то соответственно снижается способность вызвать апоптоз через рецепторный путь и, как следствие, раковые клетки продолжают делиться и метастазировать в другие ткани [16].

Как и GATA3, β -ХГЧ тоже может взаимодействовать с иммунными клетками, а именно с Treg, вызывая их активацию и привлечение в очаг раковых клеток. β -ХГЧ, как и ХГЧ, в очень низких дозах является мощным хемоаттрактантом нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, а сами Treg-клетки способствуют поддержанию дендрит-

ных клеток в незрелом, толерантном состоянии, препятствуя презентации антигенов на раковые клетки [17]. Также еще одним свойством Treg является поглощение IL-2 через опосредованные рецепторы RIL2, что опять усиливает антиапоптатический эффект, реализуемый Th1. Помимо этого, Treg-клетки могут экспрессировать транскрипционный фактор подавления γ -FOXP3 что влечет к ингибированию клеточной активности [18]. Кроме всего перечисленного, Treg-клетки способны модулировать ингибирование образования АТФ, которая является молекулой иммунных реакций, выступающей в качестве хемоаттрактанта [19].

Заключение

Таким образом, при составлении иммунограммы можно увидеть уменьшение количества и активности зрелых дендритных клеток, увеличение количества и активности Treg, а также уменьшение активности Th1 и увеличение активности Th2. Однако стоит заметить, что в действительности эти изменения будут видны только на последних терминальных стадиях, поэтому необходимо смотреть динамику развития уротелиальной карциномы, ассоциированной с β -ХГЧ, для своевременной диагностики на более ранних этапах.

1. Исходя из представленных выше данных и теоретических обоснований можно заявить, что должна существовать корреляция между активностью клеток уротелиальной карциномы, ассоциированной с выработкой β -ХГЧ, и активностью иммунных клеток. Мы предлагаем статистически обрабатывать результаты данных различными способами: параметрическими методами статистики и корреляционным анализом, для наиболее лучшего понимания результатов и интерпретации данных.
2. Мы предполагаем, что дифференциальная диагностика данного рака может быть осуществлена с помощью метода проточной цитометрии и FISH-метода

Список литературы

1. Armah, H. B. Sarcomatoid urothelial carcinoma with choriocarcinomatous features: first report of an unusual case / H. B. Armah, A. V. Parwani // *Urology*. — 2007. — Vol. 70. — № 4. — P. 812.e11—812.e14. DOI: 10.1016/j.urology.2007.07.050. PMID: 17991575.
2. Krughoff, K. Choriocarcinoma of the Bladder: Case Report and Considerations for Diagnosis / K. Krughoff, C. E. Taylor, P. M. Snyder, W. F. Santis // *Clin Genitourin Cancer*. — 2020. — Vol. 18. — № 2. — P. e190—e193. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.10.029. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31983623.
3. Martin, J. E., Human chorionic gonadotrophin expression and histological findings as predictors of response to radiotherapy in carcinoma of the bladder / J. E. Martin, B. J. Jenkins, R. J. Zuk, R. T. Oliver [et al.] // *Virchows Arch a Pathol Anat Histopathol*. — 1989. — Vol. 414. — № 3. — P. 273—277. DOI: 10.1007/BF00822032. PMID: 2494806.

4. Adeloeye, D. Estimate of the incidence of bladder cancer in Africa: a systematic review and Bayesian meta-analysis / D. Adeloeye, M. O. Harhay, O. O. Ayepola, J. P. Dos Santos [et al.] // *Int J Urol.* — 2019. — Vol. 26. — № 1. — P. 102—112. DOI: 10.1111/iju.13824. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345565; PMCID: PMC6409482.
5. Shinohara, M. GATA-3 expression in primary pure choriocarcinoma of the bladder / M. Shinohara, T. Shin, T. Daa, H. Mimata // *IJU Case Rep.* — 2020. — Vol. 20. — № 3(2). — P. 76—78. DOI: 10.1002/iju5.12151. PMID: 32743476; PMCID: PMC7292125.
6. Minamino, K., Autopsy case of primary choriocarcinoma of the urinary bladder / K. Minamino, Y. Adachi, A. Okamura, T. Kushida [et al.] // *Pathol Int.* — 2005. — Vol. 55. — № 4. — P. 216—222. DOI: 10.1111/j.1320-5463.2005.01814.x. PMID: 15826249.
7. Ishikawa, J. Primary choriocarcinoma of the urinary bladder / J. Ishikawa, R. Nishimura, S. Maeda, G. Hamami [et al.] // *Acta Pathol Jpn.* — 1988. — Vol. 38. — № 1. — P. 113—120. doi: 10.1111/j.1440-1827.1988.tb01078.x. PMID: 3364197.
8. Shah, V. M., Ectopic beta-human chorionic gonadotropin production by bladder urothelial neoplasia / V. M. Shah, J. Newman, J. Crocker, C. R. Chapple [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* — 1986. — Vol. 110. — № 2. — P. 107—111. PMID: 3511880.
9. Butler, S. A. The increase in bladder carcinoma cell population induced by the free beta subunit of human chorionic gonadotrophin is a result of an anti-apoptosis effect and not cell proliferation / S. A. Butler, M. S. Ikram, S. Mathieu, R. K. Iles // *Br J Cancer.* — 2000. — Vol. 82. — № 9. — P. 1553—1556. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1177. PMID: 10789723; PMCID: PMC2363404.
10. Butler, S. A. The free monomeric beta subunit of human chorionic gonadotrophin (hCG beta) and the recently identified homodimeric beta-beta subunit (hCG beta beta) both have autocrine growth effects / S. A. Butler, R. K. Iles // *Tumour Biol.* — 2004. — Vol. 25. — № 1-2. — P. 18—23. DOI: 10.1159/000077719. PMID: 15192308.
11. Venyo, A. K. The expression of beta human chorionic gonadotrophin (β -HCG) in human urothelial carcinoma / A. K. Venyo, D. Herring, H. Greenwood, D. J. Maloney // *Pan Afr Med J.* — 2010. — Vol. 7. — P. 20. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21918707; PMCID: PMC3172635.
12. Białaś, P., The Study of the Expression of *CGB1* and *CGB2* in Human Cancer Tissues / P. Białaś, A. Śliwa, A. Szczerba, A. Jankowska // *Genes (Basel).* — 2020. — Vol. 17. — № 11 (9). — P. 1082. DOI: 10.3390/genes11091082. PMID: 32957442; PMCID: PMC7565995.
13. Geissler M., Genetic immunization with the free human chorionic gonadotropin beta subunit elicits cytotoxic T lymphocyte responses and protects against tumor formation in mice / M. Geissler, G. Wands, A. Gesien [et al.] // *Lab Invest.* — 1997. — Vol. 76. — № 6. — P. 859—871. PMID: 9194861.
14. Wang, Y. CD8+ T Cell Co-Expressed Genes Correlate With Clinical Phenotype and Microenvironments of Urothelial Cancer / Y. Wang, K. Yan, J. Lin, Y. Liu, [et al.] // *Front Oncol.* — 2020. — Vol. 19. — № 10. — P. 553—599. DOI: 10.3389/fonc.2020.553399. PMID: 33330025; PMCID: PMC7713665.
15. Yagi, R. An updated view on transcription factor GATA3-mediated regulation of Th1 and Th2 cell differentiation / R. Yagi, J. Zhu, W. E. Paul // *Int Immunol.* — 2011. — Vol. 23. — № 7. — P. 415—420. DOI: 10.1093/intimm/dxr029. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21632975; PMCID: PMC3123974.
16. Zhu, J. Differentiation of effector CD4 T cell populations / J. Zhu, H. Yamane, W. E. Paul // *Annu Rev Immunol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 445—489. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101212. PMID: 20192806; PMCID: PMC3502616.
17. Schumacher, A. Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance / A. Schumacher, K. Heinze, J. Witte, E. Poloski [et al.] // *J Immunol.* — 2013. — Vol. 190. — № 6. — P. 2650—2658. DOI: 10.4049/jimmunol.1202698. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23396945.
18. Зурочка, А. В. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях : монограф. / А. В. Зурочка, С. В. Хайдуков, И. В. Кудрявцев, В. А. Черешнев. — Екатеринбург : УрО РАН, 2018. — 720 с.
19. Ichikawa, Y. T cells bearing gamma/delta T cell receptor and their expression of activation antigen in peripheral blood from patients with Sjögren's syndrome / Y. Ichikawa, H. Shimizu, M. Yoshida, M. Takaya // *Clin Exp Rheumatol.* — 1991. — Vol. 9. — № 6. — P. 603—609. PMID: 1722441.

Сведения об авторах

Шатилов Владислав Андреевич — студент факультета фундаментальной медицины, Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия. vlad.shatilov.2018@mail.ru

Мосунов Андрей Алексеевич — студент факультета фундаментальной медицины, Челябинский государственный университет, Челябинск, Россия. *andrey.mosunov@list.ru*

Bulletin of Chelyabinsk State University.

Education and Healthcare. 2021. № 4 (16). P. 53—59.

Diagnosis of urothelial carcinoma associated with the release of HCG, bladder by assessing the immune status by flow cytometry

V. A. Shatilov

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia. vlad.shatilov.2018@mail.ru

A. A. Mosunov

Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia. andrey.mosunov@list.ru

The article discusses clinical cases of urothelial carcinomas and those diagnosed by various methods. a method of diagnosing this state of the body by assessing the immune status is proposed. The proposed approach in theory will help to facilitate the diagnosis of some specific cancers.

Keywords: *urothelial carcinoma, β -hCG, diagnostic methods.*

References

1. Armah H. B., Parwani A. V. Sarcomatoid urothelial carcinoma with choriocarcinomatous features: first report of an unusual case. *Urology*, 2007, vol. 70, no. 4, pp. 812.e11—812.e14, doi: 10.1016/j.urology.2007.07.050. PMID: 17991575.
2. Krughoff K., Taylor C. E., Snyder P. M., Santis W. F. Choriocarcinoma of the Bladder: Case Report and Considerations for Diagnosis. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, vol. 18, no. 2, pp. e190—e193, doi: 10.1016/j.clgc.2019.10.029. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31983623.
3. Martin J. E., Jenkins B. J., Zuk R. J., Oliver R. T. (et al.) Human chorionic gonadotrophin expression and histological findings as predictors of response to radiotherapy in carcinoma of the bladder. *Virchows Arch a Pathol Anat Histopathol*, 1989, vol. 414, no. 3, pp. 273—277, doi: 10.1007/BF00822032. PMID: 2494806.
4. Adeloye D., Harhay M. O., Ayepola O. O., Dos Santos J. P. (et al.) Estimate of the incidence of bladder cancer in Africa: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Int J Urol*, 2019, vol. 26, no. 1, pp. 102—112, doi: 10.1111/iju.13824. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345565; PMCID: PMC6409482.
5. Shinohara M., Shin T., Daa T., Mimata H. GATA-3 expression in primary pure choriocarcinoma of the bladder. *IJU Case Rep*, 2020, vol. 3, no. 2, pp. 76—78, doi: 10.1002/iju5.12151. PMID: 32743476; PMCID: PMC7292125.
6. Minamino K., Adachi Y., Okamura A., Kushida T. (et al.) Autopsy case of primary choriocarcinoma of the urinary bladder. *Pathol Int*, 2005, vol. 55, no. 4, pp. 216—222, doi: 10.1111/j.1320-5463.2005.01814.x. PMID: 15826249.
7. Ishikawa J., Nishimura R., Maeda S., Hamami G. (et al.) Primary choriocarcinoma of the urinary bladder. *Acta Pathol Jpn*, 1988, vol. 38, no. 1, pp. 113—120, doi: 10.1111/j.1440-1827.1988.tb01078.x. PMID: 3364197.
8. Shah V. M., Newman J., Crocker J., Chapple C.R. (et al.) Ectopic beta-human chorionic gonadotropin production by bladder urothelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*, 1986, vol. 110, no. 2, pp. 107—111. PMID: 3511880.
9. Butler S. A., Ikram M. S., Mathieu S., Iles R. K. The increase in bladder carcinoma cell population induced by the free beta subunit of human chorionic gonadotrophin is a result of an anti-apoptosis effect and not cell proliferation. *Br J Cancer*, 2000, vol. 82, no. 9, pp. 1553—1556, doi: 10.1054/bjoc.2000.1177. PMID: 10789723; PMCID: PMC2363404.
10. Butler S. A., Iles R. K. The free monomeric beta subunit of human chorionic gonadotrophin (hCG beta) and the recently identified homodimeric beta-beta subunit (hCG beta beta) both have autocrine growth effects. *Tumour Biol*, 2004, vol. 25, no. 1-2, pp. 18—23, doi: 10.1159/000077719. PMID: 15192308.
11. Venyo A. K., Herring D., Greenwood H., Maloney D. J. The expression of beta human chorionic gonadotrophin (β -HCG) in human urothelial carcinoma. *Pan Afr Med J*, 2010, vol. 7, p. 20. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21918707; PMCID: PMC3172635.

12. Białas P., Śliwa A., Szczerba A., Jankowska A. The Study of the Expression of CGB1 and CGB2 in Human Cancer Tissues. *Genes (Basel)*, 2020, vol. 11, no. 9, pp. 1082, doi: 10.3390/genes11091082. PMID: 32957442; PMCID: PMC7565995.
13. Geissler M., Wands G., Gesien A., (et al.) Genetic immunization with the free human chorionic gonadotropin beta subunit elicits cytotoxic T lymphocyte responses and protects against tumor formation in mice. *Lab Invest*, 1997, vol. 76, no. 6, pp. 859—871. PMID: 9194861.
14. Wang Y., Yan K., Lin J., Liu Y. (et al.) CD8+ T Cell Co-Expressed Genes Correlate With Clinical Phenotype and Microenvironments of Urothelial Cancer. *Front Oncol*, 2020, vol. 10, pp. 553—599, doi: 10.3389/fonc.2020.553399. PMID: 33330025; PMCID: PMC7713665.
15. Yagi R., Zhu J., Paul W. E. An updated view on transcription factor GATA3-mediated regulation of Th1 and Th2 cell differentiation. *Int Immunol*, 2011, vol. 23, no. 7, pp. 415—420, doi: 10.1093/intimm/dxr029. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21632975; PMCID: PMC3123974.
16. Zhu J., Yamane H., Paul W. E. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol*, 2010, vol. 28, pp. 445—489, doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101212. PMID: 20192806; PMCID: PMC3502616.
17. Schumacher A., Heinze K., Witte J., Poloski E. (et al.) *Human chorionic gonadotropin as a central regulator of pregnancy immune tolerance*. *J Immunol*, 2013, vol. 190, no. 6, pp. 2650—2658, doi: 10.4049/jimmunol.1202698. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23396945.
18. Zurochka A. V., Hajdukov S. V., Kudryavcev I. V., Chereshev V. A. Protochnaya citometriya v biomedicinskih issledovaniyah [Flow cytometry in biomedical research]. Yekaterinburg, UrO RAN, 2018. (In Russ.)
19. Ichikawa Y., Shimizu H., Yoshida M., Takaya M., Arimori S. T cells bearing gamma/delta T cell receptor and their expression of activation antigen in peripheral blood from patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 1991, vol. 9, no. 6, pp. 603—609. PMID: 1722441.