

На правах рукописи

Рейнгардт Глеб Вадимович

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *LGALS1* И ОСОБЕННОСТИ
ИММУНОРЕГУЛЯТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ГАЛЕКТИНА-1
ПРИ РАКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА**

3.3.3. Патологическая физиология
1.5.22. Клеточная биология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Колобовникова
Юлия Владимировна

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Уразова
Ольга Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и
патологии НИИ медицинских проблем Севера –
обособленного подразделения
ФИЦ КНЦ СО РАН

Савченко
Андрей Анатольевич

доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник
Центра иммунологии и клеточных биотехнологий
Образовательно-научного кластера
«Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»
ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта»

Юрова
Кристина Алексеевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» ____ 2026 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.068.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте <http://ssmu.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Рак толстого кишечника (РТК) занимает лидирующие позиции среди злокачественных новообразований в Российской Федерации и мире [Каприн А.Д. и соавт., 2025; Siegel R.L. et al., 2024]. Значимую роль в патогенезе РТК играет нарушение Т-клеточного противоопухолевого иммунного ответа, обусловленное дисбалансом между эффекторными и регуляторными Т-лимфоцитами, в том числе в связи с синтезом опухолью галектинов [Cedeno-Laurent F. et al., 2012; Chou F.C. et al., 2018]. Галектины, будучи представителями семейства галактозид-связывающих белков, обладают широким спектром вне- и внутриклеточных функций [Cummins R.D. et al., 2022].

Согласно литературным данным, галектин (Gal)-1 вовлечен в ключевые этапы канцерогенеза, такие как инвазия, неоангиогенез, метастазирование, а также в модуляцию иммунного микроокружения опухоли [Martinez-Bosch N. et al., 2014; Wu R. et al., 2018; Girotti M.R. et al., 2020]. Эффекты галектина-1 могут быть как прямыми – за счет взаимодействия его CRD-домена с гликанами клеточной мембраны, так и опосредованным, как в случае активации опухолевого неоангиогенеза [Schulkens I. A. et al., 2013]. Помимо прочего галектин-1 участвует в регуляции иммунного микроокружения опухоли. Исследования *in vivo* и *in vitro* демонстрируют, что данный лектин способен модулировать Т-клеточный иммунный ответ. Галектин-1 угнетает активность и пролиферацию Th1-лимфоцитов, а также вызывает апоптоз опухолеспецифических CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов [Kovács-Sólyom F. et al., 2010]. Кроме этого, галектин-1 способен активировать функции Т-регуляторных лимфоцитов (Treg). Gal-1, экспрессируемый опухолевыми клетками, усиливает секрецию интерлейкина (IL)-10 Treg-лимфоцитами [Garín M.I. et al., 2007]. Продемонстрировано, что делеция гена галектина-1 коррелирует с уменьшением инфильтрации опухоли Treg, что, в свою очередь, ассоциировано с уменьшением как размеров первичной опухоли, так и ее метастатического потенциала [Dalotto-Moreno T. et al., 2013].

Для многих злокачественных новообразований характерна гиперпродукция галектина-1 опухолевыми клетками [Кушлинский Н.Е. и соавт., 2024; Holst J.M. et al., 2020]. Гиперэкспрессия галектина-1 при раке предстательной железы, меланоме, опухолях яичников и ряде других локализаций ассоциирована, как правило, с более агрессивным течением опухолевого процесса и низкой выживаемостью больных [Thijssen V.L. et al., 2015; Griffiths A. et al., 2025]. Опухоль-ассоциированная продукция галектина-1 является одной из стратегий подавления противоопухолевого иммунитета, реализуемой злокачественными клетками [Cedeno-Laurent F. et al., 2012; Ito K. et al., 2012; Astorgues-Xerri L. et al., 2014].

Поскольку галектины секретируются, их содержание в крови может быть использовано в качестве биомаркера для диагностики и прогнозирования злокачественных новообразований. Показано, что уровень Gal-1 в сыворотке крови у пациентов с раком легких выше, чем у здоровых субъектов; повышенной является также экспрессия мРНК галектина-1 в опухоли по сравнению с неопухолевыми

клетками [Kuo P.L. et al., 2011]. Наличие в крови антител к галектину-1 оказалось полезным биомаркером, отражающим его экспрессию в тканях при гепатоцеллюлярной карциноме [Nanami T. et al., 2021]. Тем не менее при колоректальном раке сведения об уровне экспрессии галектина-1 опухолевыми клетками, о его клинико-диагностической значимости и влиянии на канцерогенез остаются противоречивыми [Barrow H. et al., 2011].

Следует отметить, что в литературе практически не представлены данные о роли полиморфизма генов галектинов в патогенезе опухолевого процесса. Известно, что полиморфный вариант rs4820293 гена галектина-1 играет значимую роль в развитии миастении гравис [Pál Z. et al., 2010], а гаплотип GG rs4820294/rs2899292 ассоциирован с повышенной устойчивостью человека к вирусу гриппа H7N9 [Chen Y. et al., 2015]. В свою очередь, полиморфизм rs4644 гена галектина-3 ассоциирован с активной пролиферацией злокачественно трансформированных клеток рака желудка и повышением их резистентности к химиотерапии [Kim S. et al., 2011], а также с устойчивостью к апоптозу опухолевых клеток при раке молочной железы [Balan V. et al., 2008].

Понимание роли Gal-1 в патогенезе прогрессии опухолевого процесса и развитии паранеопластического иммунодефицита при колоректальном раке поможет обосновать возможность использования данного лектина в качестве прогностического маркера течения опухолевого процесса.

Степень разработанности темы. В научных публикациях представлен значительный массив данных о галектинах, включая Gal-1 и его физиологические функции, роль данного белка при патологии [Godula K. et al., 2018; Cummings R.D. et al., 2022]. Подробно описаны представители семейства β -галактозид-связывающих белков и механизмы их взаимодействия с внутри- и внеклеточными молекулярными мишенями, экспрессия в различных органах, тканях и клетках организма. Охарактеризованы эффекты галектина-1 в качестве регулятора клеточной адгезии и пролиферации, апоптоза иммунных клеток, воспаления, синтеза цитокинов и др. [Rabinovich G.A. et al., 2002; Rabinovich G.A., Liu F.T. et al., 2007; Vladoiu M.C. et al., 2015; Chan Y.C. et al., 2018]. Рядом авторов отмечено, что галектин-1 выступает в роли одного из ключевых факторов канцерогенеза и опухолевой прогрессии, сообщается о его способности стимулировать пролиферацию опухолевых клонов путем активации различных внутриклеточных сигнальных путей [Michael J.V. et al., 2016; Girotti M.R. et al., 2020].

Участие галектина-1 в регуляции противоопухолевого иммунитета является предметом активных дискуссий в научном сообществе, в том числе при аденокарциноме толстого кишечника [Toscano M.A. et al., 2007; Barrow H. et al., 2011; Cedeno-Laurent F. et al., 2012; Ito K. et al., 2012; Dalotto-Moreno T. et al., 2013; Astorgues-Xerri L. et al., 2014; Ling L. et al., 2015; Doulabi H. et al., 2018; Полетика В.С. и соавт., 2020]. Так, блокада эффектов галектина-1 *in vitro* вызывает уменьшение иммуносупрессивной активности Т-регуляторных клеток [Garín M.I. et al., 2007], а ингибирование Gal-1 с помощью GB1908 приводит к снижению числа секретируемых цитокинов (IL-17A, интерферона (IFN) γ , фактора некроза опухоли (TNF) α) Т-лимфоцитами человека и мыши [Herman K.D. et al., 2024]. Кроме того,

продукция галектина-1 связана с иммуносупрессией при ряде других злокачественных новообразований [Rubinstein N. et al., 2004; Juszczynski P. et al., 2007]. Тем не менее, вопросы относительно селективного влияния галектина-1 на состояние протективных механизмов при раке толстого кишечника все еще остаются малоизученными.

Цель исследования: определить связь полиморфизма гена *LGALS1* галектина-1 с развитием опухоли и особенности галектин-1-опосредованных нарушений дифференцировки и цитокинсекреторной активности регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных раком толстого кишечника.

Задачи исследования:

1. Исследовать аллельный полиморфизм промоторной области гена галектина-1 (rs4820293 и rs4820294) во взаимосвязи с содержанием галектина-1 в опухоли и периферической крови у больных раком толстого кишечника.
2. Провести анализ ассоциаций аллельного полиморфизма гена галектина-1 (rs4820293 и rs4820294) с риском развития рака толстого кишечника и клинико-морфологическими параметрами опухолевого процесса (степень инвазии и дифференцировки опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов).
3. Определить *in vitro* влияние галектина-1 на уровень экспрессии м-РНК транскрипционных факторов дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов Tbet, RORC2, FoxP3 и секрецию цитокинов IFN γ , IL-17A, TGF β 1 Т-лимфоцитами при сокультивировании мононуклеарных лейкоцитов больных раком толстого кишечника с клетками аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201.

Научная новизна. Получены новые фундаментальные данные об ассоциации полиморфного варианта rs4820294 гена галектина-1 с клинико-морфологическими параметрами рака толстого кишечника (с наличием регионарных метастазов и степенью дифференцировки опухоли) при отсутствии связи носительства полиморфизма гена *LGALS1* (обоих его вариантов – rs4820293 и rs4820294) с риском развития заболевания. Показана связь содержания галектина-1 в опухоли и крови пациентов со стадией заболевания и его повышение при прогрессировании опухолевого процесса. При этом ассоциации полиморфизма гена *LGALS1* с содержанием галектин-1-позитивных опухолевых клеток при раке толстого кишечника не установлено. Определено прямое поляризующее *in vitro* влияние галектина-1 на дифференцировку и функциональную активность регуляторных Т-лимфоцитов-хелперов Th1, Th17 и Treg у больных раком толстого кишечника и здоровых добровольцев с использованием двукамерной системы сокультивирования клеток аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов без добавления и с добавлением селективного Gal-1-ингибитора OTX008. По изменению содержания мРНК транскрипционных факторов и цитокин-секреторной активности основных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов определено иммуносупрессивное влияние галектина-1. Его эффекты оказались равнонаправленными как у больных раком толстого кишечника, так и у здоровых добровольцев – увеличение относительного содержания мРНК транскрипционного фактора дифференцировки FoxP3 (маркерного для иммуносупрессивных Treg) и снижение экспрессии

транскрипционных факторов T-bet и RORC2, ответственных за дифференцировку «наивных» CD4⁺ Т-хелперов в Th1- и Th17-лимфоциты соответственно. При этом определялись признаки гиперфункции Treg – увеличение секреции TGFβ1 на фоне снижения функциональной активности клеток типа Th1 и Th17 (гипосекреция IFNγ и IL-17A). Впервые с помощью ингибитора галектина-1 OTX008 продемонстрирована обратимость Gal-1-опосредованных иммуносупрессивных эффектов на субпопуляционный состав и цитокин-секреторную активность Th1, Th17 и Treg лимфоцитов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты углубляют представления о биологической роли галектинов в канцерогенезе и иммунопатологии колоректального рака. Отсутствие ассоциации между полиморфизмом гена *LGALS1* и развитием рака толстого кишечника при наличии его связи с клинико-морфологическими показателями опухолевой прогрессии позволяет предположить эпигенетический механизм регуляции экспрессии белка клетками опухоли, которая, как показали полученные результаты, может влиять на течение болезни и служить показателем неблагоприятного прогноза. Экспериментально подтверждено прямое воздействие галектина-1 на регуляцию иммунной системы, включая изменение состава регуляторных Т-клеточных субпопуляций и подавление функциональных свойств эффекторных Т-хелперов с противоопухолевой активностью, что свидетельствует о влиянии белковых медиаторов на формирование специфического микроокружения опухоли. Это определяет перспективы дальнейших исследований в области иммунотерапии злокачественных новообразований толстого кишечника. Впервые продемонстрированная в работе способность путем селективного подавления эффектов галектина-1 восстанавливать нарушенные механизмы регуляции иммунитета открывает новые горизонты к разработке лекарственных средств направленного действия против прогрессирующего роста опухоли посредством блокады иммуносупрессивного воздействия галектинов. Полученные знания создают научную основу для дальнейшего изучения возможностей таргетной терапии колоректального рака с целью повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в тематические разделы «Патофизиология клетки», «Роль иммунной системы в патологии», «Патофизиология тканевого роста» и «Изменение количественного и качественного состава лейкоцитов» дисциплины «Патофизиология, клиническая патофизиология» на врачебных факультетах для специальностей 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач обследованы пациенты с диагнозом рака толстого кишечника (МКБ-10: C18-C20). Материалом для исследования послужили: фрагменты толстой кишки, полученные при хирургическом вмешательстве; цельная периферическая кровь; супернатанты культуры моноклеарных лейкоцитов, выделенных из крови пациентов с раком толстого кишечника и здоровых доноров, с добавлением клеток аденокарциномы

толстого кишечника линии COLO 201. Экспрессия галектина-1 в ткани опухоли оценивалась методом иммуногистохимии. Концентрация галектина-1 в плазме периферической крови и цитокинов в сокультуре мононуклеарных лейкоцитов с опухолевыми клетками линии COLO 201 определялась методом иммуноферментного анализа. Экспрессию генов транскрипционных факторов в сокультуре определяли по содержанию мРНК в мононуклеарах с помощью ПЦР в режиме реального времени. Оценку полиморфизма гена *LGALS1* галектина-1 проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Исследования выполнены в научно-образовательной лаборатории молекулярной медицины на базе кафедры патофизиологии (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН О.И. Уразова), Центральной научно-исследовательской лаборатории (руководитель – д-р мед. наук, профессор РАН Е.В. Удут) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, отделении клинко-диагностической лаборатории (заведующий – д-р мед. наук А. И. Дмитриева) и патологоанатомическом отделении (заведующий – Л.Э. Ерендеева) ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» («ТООД») (главный врач – канд. мед. наук, доцент М.Ю. Грищенко).

Положения, выносимые на защиту:

1. При раке толстого кишечника полиморфизм гена *LGALS1* не влияет на экспрессию галектина-1 в опухоли и содержание галектина-1 в периферической крови. Содержание галектина-1 в опухоли и крови зависит от стадии заболевания и значительно выше при наличии признаков опухолевой прогрессии – высокой степени инвазии первичной опухоли, ее регионарном и отдаленном метастазировании, чем при низкой степени инвазии опухоли и отсутствии метастазов.
2. Носительство полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* не предрасполагает к развитию рака толстого кишечника. При этом наличие полиморфизма rs4820294 гена *LGALS1* у больных колоректальным раком ассоциировано с развитием регионарных метастазов и степенью дифференцировки опухоли.
3. Прямое иммуносупрессивное влияние опухолевого галектина-1 подтверждается снижением экспрессии транскрипционных факторов дифференцировки хелперных Т-лимфоцитов Th1 (T-bet) и Th17 (RORC2) и их цитокин-секреторной активности (IFN γ , IL-17A) на фоне повышения экспрессии транскрипционного фактора FoxP3 Treg-лимфоцитов и секреции TGF β 1 при *in vitro* сокультивировании клеток аденокарциномы толстого кишечника COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами больных раком толстого кишечника, и обратимостью этих эффектов при добавлении к сокультуре специфического ингибитора галектина-1 ОТХ008.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, выводов и выносимых на защиту положений подтверждается оптимальным дизайном исследования, достаточным объемом клинко-лабораторного материала и использованием в работе

современных и научно-обоснованных методов, адекватно отвечающих ее цели и задачам. Результаты подвергнуты корректному статистическому анализу.

Основные положения научной работы докладывались и обсуждались на научной конференции «Опухолевые маркеры: фундаментальные и клинические аспекты» (Республика Алтай, 2-6 августа 2022 г.), XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Наукоемкие лабораторные технологии для клинической медицины» (Москва, 20-22 марта 2023 г.), IV Балтийском симпозиуме по иммунологии, молекулярной и регенеративной медицине с международным участием «Механизмы воспаления и регенерации в норме и при патологии» (Калининград, 14-16 мая 2024 г.), 9th International Congress of Pathophysiology and 5th Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Final Program and Abstract Book (Kragujevac, 2023 г.), XXIX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 11-13 декабря 2025 г.).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 25-25-20109, <https://rscf.ru/project/25-25-20109/>) и субсидии, выделяемой Администрацией Томской области (соглашение № 02/3/2025).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 111 страницах печатного текста и содержит разделы: введение, четыре главы (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение, выводы, список сокращений и список литературы. В диссертации представлены 6 рисунков и 10 таблиц. Библиографический список содержит 208 источников, включая 9 работ отечественных и 199 работ зарубежных авторов.

Публикации. По теме диссертации автором опубликовано 12 научных работ, из них 7 статей в рецензируемых научных изданиях, в том числе 6 – в научных изданиях, входящих в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования России и международные базы WoS и/или Scopus, и 5 тезисов в сборниках научно-практических мероприятий.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор лично участвовал в планировании исследования, включая разработку его дизайна, концепции, цели и задач. Выполнял клинико-лабораторные методы исследования, статистическую обработку, анализ и обсуждение результатов. Принимал непосредственное участие в подготовке научных публикаций по теме исследования, как самостоятельно, так и в соавторстве. Иллюстративные материалы подготовлены непосредственно автором.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен аналитический обзор литературы, посвященный этиологии и патогенезу рака толстого кишечника. Подробно рассмотрена биологическая роль белков семейства галектинов, их участие в межклеточной

коммуникации и процессах канцерогенеза. Особое внимание уделено иммуносупрессивному действию галектина-1 в опухолевом микроокружении и современным подходам к модуляции его эффектов с помощью селективных ингибиторов.

Во второй главе диссертации описаны объект, материал и методы исследования. В исследование были включены 84 пациента с диагнозом рака толстого кишечника (РТК) (код по МКБ-10: C18-C20) – 38 мужчин и 46 женщин (средний возраст $62,3 \pm 5,3$ года). Пациенты находились на диспансерном учете в ОГАУЗ «ТООД» (г. Томск) и НИИ онкологии Томского НИМЦ. В группу сравнения вошли 49 пациентов (22 мужчины и 27 женщин) с тубулярными и тубуло-ворсинчатыми аденомами толстого кишечника (АТК) (средний возраст $62,9 \pm 6,0$ лет). Контрольную группу составили 70 здоровых добровольцев – 34 мужчины и 36 женщин (средний возраст $62,3 \pm 7,2$ года). Диагноз РТК был установлен на основании клинико-инструментальных данных и верифицирован морфологически. Распространение первичной опухоли (Т) по системе TNM (2017 г.) соответствовало T1-T2 у 27,4 % пациентов, T3-T4 – у 72,6 %. Регионарные метастазы (N1-N2) были диагностированы у 53,6 % больных, отдаленные (M1) – у 14,3 %. Для определения степени дифференцировки опухоли использовали «Клинические рекомендации по диагностике и лечению опухолей» [Ассоциация онкологов России, 2022]. Согласно данным морфологического исследования, у 75,0 % пациентов с колоректальным раком была диагностирована аденокарцинома низкой степени злокачественности (low grade) с высокой и умеренной степенью дифференцировки клеток (G1, G2), у 25,0 % больных – аденокарцинома высокой степени злокачественности (high grade) с дифференцировкой клеток низкой степени (G3). Критериями исключения пациентов из исследования являлись: предоперационная лучевая и химиотерапия, новообразования других локализаций, хронические инфекционные, аллергические, аутоиммунные заболевания в стадии обострения.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России №8514/1 от 08.12.2020 г. Пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Материалом исследования служили фрагменты толстой кишки, полученные при хирургическом вмешательстве, и цельная периферическая кровь. Оценку экспрессии галектина-1 в опухолевой ткани проводили на парафиновых срезах методом иммуногистохимии с применением поликлональных антител (GeneTex) и автоматизированной системы «Bond-maX» (Leica Biosystems). Количественную оценку содержания галектина-1 в плазме крови, а также концентрацию цитокинов (IFN γ , IL-17A, TGF β 1) в супернатантах клеточных культур осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Аллельный полиморфизм гена *LGALS1* (варианты rs4820293 и rs4820294) оценивали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ).

Сокультивирование клеточной линии аденокарциномы толстого кишечника COLO 201 с моноклеарными лейкоцитами периферической крови больных РТК и здоровых доноров проводили *in vitro* в двукамерных трансвелл-планшетах с

полупроницаемыми мембранами. Для оценки иммуносупрессивного эффекта галектина-1 в культуру добавляли его селективный ингибитор ОТХ008. В выделенных мононуклеарах методом ПЦР в режиме реального времени определяли уровень экспрессии мРНК генов транскрипционных факторов дифференцировки Т-лимфоцитов (T-bet для Th1, RORC2 для Th17 и FoxP3 для Treg).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программы Statistica 12.0. Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни, для множественных сравнений – непараметрический тест Фридмана и апостериорный тест Данна. Взаимосвязи оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена и V Крамера. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Для сравнения групп по частоте генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* использовали критерий χ^2 Пирсона. Для оценки риска развития заболевания рассчитывали отношение шансов (OR). Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

В третьей главе представлены результаты исследования внутриопухолевой экспрессии и плазменной концентрации галектина-1 при раке и аденомах толстого кишечника, а также анализ их взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами опухолевого процесса. Проанализирована ассоциация носительства полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* с риском развития колоректального рака. Отражены результаты *in vitro* экспериментов по влиянию галектина-1 на экспрессию мРНК транскрипционных факторов дифференцировки Т-лимфоцитов и секрецию Т-клеточных цитокинов в условиях сокультивирования мононуклеарных лейкоцитов здоровых доноров и больных РТК с клетками аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201 без и с добавлением специфического Gal-1-ингибитора ОТХ008.

В четвертой главе проведено обсуждение и интерпретация полученных данных с учетом современных взглядов на изучаемые компоненты патогенеза опухолевого роста и механизмы иммуносупрессии при раке толстого кишечника.

Известно, что с эффектами галектинов связывают пролиферацию, адгезию, неоангиогенез и ускользание трансформированных клеток из-под иммунологического надзора [Astorgues-Xerri L. et al., 2014; Thijssen V. L. et al., 2015; Girotti M. R. et al., 2020].

На основании проведенного иммуногистохимического исследования установлено, что для галектина-1 характерна как цитоплазматическая, так и мембранная экспрессия во всех исследуемых образцах у пациентов с аденомами и раком толстого кишечника (Рисунок 1). При этом у больных РТК экспрессия галектина-1 в опухоли была значимо выше, чем при доброкачественных аденомах толстого кишечника. Так, процентное содержание галектин-1-позитивных клеток в ткани опухоли у больных РТК оказалось более чем в 2 раза больше, чем у больных с АТК (23 (11-41) % против 11 (8-19) %, $p=0,001$).

По данным литературы, избыточный синтез галектинов самими злокачественными клетками и стромой может быть причиной их повышенного содержания в плазме крови [Souri Z. et al., 2021].

Согласно полученным в ходе настоящего исследования результатам, у пациентов с РТК плазменная концентрация галектина-1 составляла 16,2 нг/мл, была статистически значимо выше ($p=0,003$), чем у здоровых доноров (13,75 нг/мл) и прямо коррелировала с относительным количеством галектин-1-экспрессирующих клеток в опухоли ($r=0,59$; $p=0,002$).

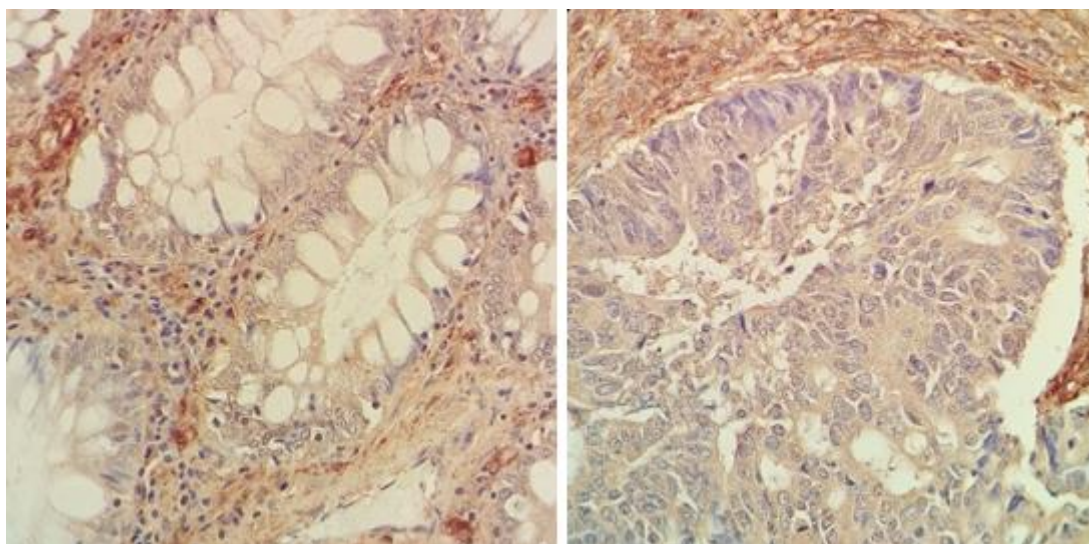


Рисунок 1 – Гистологический препарат аденокарциномы толстого кишечника. Цитоплазматическая и мембранная экспрессия галектина-1. Иммуногистохимическая реакция с докраской гематоксилином. Увеличение $\times 200$.

Анализ взаимосвязи содержания галектина-1 с клинико-морфологическими параметрами опухолевого процесса (Таблица 1) показал, что у больных РТК с размером первичной опухоли T3, T4 плазменная концентрация ($p=0,006$) и опухолевая экспрессия ($p=0,032$) галектина-1 были значительно выше, чем у больных с аденокарциномами толстого кишечника меньшего размера (T1, T2). Кроме того, при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах (N1, N2) содержание галектина-1 в опухоли ($p=0,006$) и плазме крови ($p=0,023$) было достоверно выше, чем у пациентов с РТК без метастатических очагов в регионарных лимфоузлах (N0). Также у больных РТК с отдаленными метастазами (M1) содержание галектина-1 в периферической крови составило 18,10 (16,90-19,00) нг/мл, что оказалось в 1,2 раза ($p=0,023$) больше, чем у пациентов с РТК без очагов отдаленного метастазирования (15,84 (14,35-16,59) нг/мл). Изложенное согласуется с данными X. Zhao et al. (2010), которые продемонстрировали, что экспрессия галектина-1 в опухолевой ткани при РТК имеет прямую корреляцию с инвазией и наличием метастазов, что может быть обусловлено влиянием транскрипционного гипоксия-индуцируемого фактора 1 (hypoxia-inducible factor – HIF-1) [Zhao X. Y. et al., 2010].

Таблица 1 – Плазменная концентрация (нг/мл) и опухолевая экспрессия (% позитивных клеток) галектина-1 у больных раком толстого кишечника в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли, Me (Q₁-Q₃)

Содержание галектина		Степень инвазии опухоли		Степень дифференцировки опухоли		Регионарные метастазы	
		T1, T2	T3, T4	Высокая и умеренная	Низкая	N0	N1, N2
Галектин-1	В опухоли (% опухолевых клеток)	13,0 (9,0-19,0)	27,0 (15,0-45,0) p=0,032	20,0 (8,0-41,0)	23,0 (15,0-38,0)	20,0 (9,0-32,0)	38,0 (23,0-55,0) p=0,006
	В крови (нг/мл)	14,83 (13,10-15,84)	16,68 (15,72-17,88) p=0,006	15,58 (14,31-16,83)	17,01 (16,09-19,26)	14,90 (13,17-16,01)	16,59 (16,13-19,00) p=0,023

Примечание. p – уровень статистической значимости межгрупповых различий

По данным литературы, аллельный полиморфизм генов галектинов может быть связан с их неодинаковой экспрессией и риском развития ряда заболеваний, в том числе опухолевых [Kim S. et al., 2011; Triguero-Martínez A. et al., 2022]. Показана связь между полиморфными вариантами генов галектина-3 и *AXIN1* (компонента Wnt/ β -катенинового сигнального пути пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток) и морфологическими характеристиками рака толстого кишечника [Korkmaz G. et al., 2016].

На этом основании было выдвинуто предположение, что уровень экспрессии галектина-1 в опухоли и его концентрация в крови могут быть генетически детерминированы, а именно – ассоциированы с носительством полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена галектина-1 (*LGALS1*).

Согласно результатам проведенного исследования, у пациентов с раком толстого кишечника, как в случае носительства полиморфизма rs4820293, так и полиморфизма rs4820294 гена галектина-1, наиболее часто встречались аллель G и генотип GG (Таблица 2). При этом в распределении генотипов и аллелей полиморфизма rs4820294 у здоровых доноров и больных РТК имелись небольшие (указывающие на слабую связь с заболеванием) различия. Однако сходный характер распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs4820293 в контрольной и основной группах исследования при широкой вариабельности значений отношения

шансов при обоих вариантах полиморфизма гена *LGALS1* не позволил нам соотнести их с риском развития заболевания и указывал на отсутствие связи rs4820293 и rs4820294 с РТК.

Таблица 2 – Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *LGALS1* у больных раком толстого кишечника (РТК) (абс., %)

Генотипы и аллели	Группы обследованных лиц		χ^2 ; P	OR [95% CI]
	Больные РТК	Здоровые доноры		
Однонуклеотидный полиморфизм <i>rs4820293</i>				
AA	16 (22,8)	15 (21,4)	0,534; 0,062	1,09 [0,49-2,41]
GG	34 (48,6)	31 (44,3)		1,18 [0,61-2,31]
GA	20 (28,6)	24 (34,3)		0,77 [0,38-1,56]
A	26 (37,1)	27 (38,6)	0,030; 0,862	0,94 [0,47-1,86]
G	44 (62,9)	43 (61,4)		
Однонуклеотидный полиморфизм <i>rs4820294</i>				
GG	32 (45,7)	31 (44,3)	0,189; 0,037	1,05 [0,54-2,06]
AA	12 (17,1)	14 (20,0)		0,83 [0,35-1,94]
GA	26 (37,2)	25 (35,7)		1,06 [0,53-2,11]
G	45 (64,3)	44 (62,9)	0,031; 0,861	0,94 [0,47-1,87]
A	25 (35,7)	26 (37,1)		

Примечание. χ^2 – значение критерия χ^2 Пирсона, P – уровень статистической значимости межгрупповых различий, OR – значение критерия отношения шансов, отражающее риск развития заболевания с 95% доверительным интервалом

Однако анализ ассоциаций с клинико-морфологическими параметрами опухолевого процесса позволил выявить ряд важных закономерностей (Таблица 3). Так, для полиморфного варианта rs4820293 статистически значимой связи с размером первичной опухоли (Т), наличием регионарных (N) и отдаленных (M)

метастазов, а также со степенью дифференцировки опухолевых клеток (G) установлено не было. В то же время, носительство полиморфного варианта rs4820294 имело выраженную ассоциацию с прогрессированием заболевания. Было установлено, что данный полиморфизм достоверно связан с частотой метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N1-N2). Кроме того, выявлена ассоциация полиморфного варианта rs4820294 гена *LGALS1* со степенью дифференцировки (G1-G3) опухоли ($p < 0,001$).

Таблица 3 – Распределение генотипов полиморфных вариантов гена *LGALS1* у больных раком толстого кишечника (количество человек, абс.) в зависимости от клиничко-морфологических параметров опухолевого процесса

Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип	T1-2	T3-4	N0	N1-2	M0	M1
rs4820293	AA	5	11	10	9	12	2
	GG	6	28	11	20	28	7
	GA	4	16	4	16	18	3
V; P		0,133; 0,541		0,254; 0,104		0,076; 0,818	
rs4820294	GG	5	27	6	29	26	6
	AA	2	10	3	9	9	4
	GA	8	18	16	7	23	2
V; P		0,175; 0,341		0,498 $p < 0,001$		0,215; 0,199	

Примечание. V – значение критерия V Крамера, P – уровень статистической значимости связи номинальных данных: с размером опухоли (T1–4), наличием/отсутствием регионарных метастазов (N0–2) и очагов отдаленного метастазирования (M0–1)

Важно отметить, что, несмотря на выявленные клинические ассоциации, отсутствие статистически значимых различий по содержанию галектина-1 в плазме крови (Таблица 4) и опухоли (Таблица 5) в зависимости от генотипа вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* свидетельствует о том, что продукция галектина-1 при РТК не определяется исключительно генетическим полиморфизмом. Возможным механизмом высокой экспрессии галектина-1 опухолью является эпигенетическое деметилирование ДНК трансформированными клетками [Satelli A., Rao U.S., 2011].

Таблица 4 – Опухолевая экспрессия галектина-1 (% позитивных клеток) у больных раком толстого кишечника в зависимости от генотипа полиморфных вариантов гена *LGALS1*, Me (Q1-Q3)

Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип	Галектин-1 ⁺ опухолевые клетки (%)
rs4820293	AA	21 (5-37)
	GG	22 (9-56)
	GA	21 (2-69)
rs4820294	GG	23 (7-44)
	AA	20 (10-51)
	GA	24 (9-71)

Таблица 5 – Концентрация галектина-1 в плазме крови (нг/мл) у больных раком толстого кишечника в зависимости от генотипа полиморфных вариантов гена *LGALS1*, Me (Q1- Q3)

Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип	Концентрация галектина-1 в плазме крови (нг/мл)	
		Больные РТК	Здоровые доноры
rs4820293	AA	17,67 (14,37-20,05)	12,28 (12,26-14,05)
	GG	16,21 (15,28-18,72)	13,63 (13,28-14,45)
	GA	16,97 (14,57-18,92)	12,29 (12,23-14,52)
rs4820294	GG	15,43 (12,23-19,65)	14,93 (12,78-14,04) p ₁ =0,030
	AA	17,12 (13,45-20,75)	12,92 (12,89-14,51) p ₂ =0,040
	GA	15,84 (14,65-19,64)	13,95 (13,92-15,46)

Примечание. p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателем у носителей генотипа AA аналогичной группы, p₂ – со сходным генотипом у больных РТК

Известно, что галектин типа 1 способен индуцировать опухоль-ассоциированную иммуносупрессию и угнетение противоопухолевого иммунитета через подавление функций и активацию апоптоза эффекторных Т-лимфоцитов с

противоопухолевыми свойствами и экспансию субпопуляций Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), подавляющих клеточно-опосредованный иммунный ответ [Thijssen V. L. et al., 2015; Labrie M. et al., 2017; Полетика В. С. и соавт., 2020]. Неодинаковое влияние галектина-1 на отдельные субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов-хелперов может быть причиной нарушений противоопухолевого иммунитета ввиду гиперпродукции данного белка как самой опухолью, так и ее стромой [Camby I. et al., 2006; Cedeno-Laurent F. et al., 2012; Kapetanakis N. I. et al., 2023]. Имеются сведения о прямом иммуносупрессивном действии галектина-1 на CD4⁺ Т-лимфоциты в условиях *in vitro* [Васильева О. А. и соавт., 2015].

По результатам сокультивирования *in vitro* мононуклеарных лейкоцитов больных РТК с клетками аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201 установлено выраженное снижение экспрессии мРНК транскрипционных факторов дифференцировки Th1-лимфоцитов (T-bet) и Th17-лимфоцитов (RORC2) на фоне увеличения экспрессии мРНК транскрипционного фактора дифференцировки Treg-клеток с иммуносупрессивной активностью (FoxP3) по сравнению с монокультурой лейкоцитов (Таблица 6).

Таблица 6 – Уровень мРНК генов транскрипционных факторов *T-bet*, *RORC2* и *FoxP3* (в относительных единицах – отн. ед.) при различных условиях сокультивирования COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами у больных раком толстого кишечника, Me (Q1-Q3)

Условия культивирования клеток	Содержание мРНК генов транскрипционных факторов (отн. ед.)		
	T-bet	RORC2	FoxP3
Монокультура лейкоцитов	4,13 (3,19-5,27)	1,78 (1,56-2,75)	2,49 (1,74-3,73)
Интактная сокультура лейкоцитов и COLO 201	1,23 (0,88-1,60) p ₀ <0,001	0,28 (0,23-0,39) p ₀ <0,001	6,25 (5,67-7,45) p ₀ <0,001
Сокультура с добавлением ингибитора галектина-1 ОТХ008	2,28 (1,81-2,58) p ₁ =0,042	1,71 (1,22-1,83) p ₁ <0,001	3,48 (2,86-4,11) p ₁ =0,002

Примечание. Здесь и в табл. 7: p₀ – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями монокультуры лейкоцитов, p₁ – по сравнению с показателями в интактной сокультуре.

Также установлено, что в сокультуре секреция IFN γ (маркерного цитокина Th1) и IL-17A (маркерного цитокина Th17) была ниже, чем при культивировании

лейкоцитов в отсутствие клеток линии COLO 201. Влияние COLO 201 в сокультуре на секрецию иммуносупрессивного цитокина Treg-клеток – TGFβ1 было противоположным (Таблица 7).

Полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения о прямом иммуносупрессивном действии опухоли на CD4⁺ Т-лимфоциты [Dalotto-Moreno T. et al., 2013]. Важно отметить, что аналогичная закономерность прослеживалась и при сокультивировании клеток COLO 201 с мононуклеарами здоровых доноров. В присутствии опухолевых клеток у лейкоцитов здоровых доноров формировался идентичный иммуносупрессивный профиль: снижение экспрессии T-bet и RORC2 на фоне гиперэкспрессии FoxP3, а также уменьшение секреции IFNγ и IL-17A в сочетании с гиперсекрецией TGFβ1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что фенотипический дисбаланс CD4⁺ Т-лимфоцитов обусловлен не исходным дефектом иммунной системы пациента, а прямым агрессивным воздействием злокачественных клеток, способных «перепрограммировать» даже здоровые иммунные клетки в толерогенном направлении.

Таблица 7 – Концентрация маркерных цитокинов Th1-, Th17- и Treg-лимфоцитов (пг/мл) при различных условиях культивирования COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных раком толстого кишечника, Me (Q1-Q3)

Условия культивирования клеток	Концентрация цитокинов в супернатантах (пг/мл)		
	IFNγ	IL-17A	TGFβ1
Монокультура лейкоцитов	5553,43 (5081,65-6753,13)	2375,23 (1901,35-3193,67)	4432,67 (3507,93-5768,08)
Интактная сокультура лейкоцитов и COLO 201	1712,87 (1244,08-2526,41) p ₀ <0,001	239,51 (121,71-413,74) p ₀ <0,001	13950,74 (12529,86-16279,34) p ₀ <0,001
Сокультура с добавлением ингибитора галектина-1 ОТХ008	2869,07 (2488,43-3242,86) p ₁ =0,048	1837,57 (1301,65-2380,79) p ₁ <0,001	10737,12 (9667,21-11722,53) p ₁ =0,048

Установленные закономерности согласуются с современными представлениями о преимущественно иммуносупрессивной активности галектина-1 в опухолевом микроокружении различных злокачественных новообразований [Rubinstein N. et al., 2004; Juszczynski P. et al., 2007; Dalotto-Moreno T. et al., 2013].

Для подтверждения галектин-1-опосредованного характера выявленной иммуносупрессии к сокультуре COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов крови больных РТК и здоровых доноров добавляли селективный ингибитор галектина-1 – ОТХ008. Использование ингибиторов галектина-1 рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень для преодоления иммуносупрессии и усиления противоопухолевого ответа [Herman K. D. et al., 2024; Chung H. et al., 2024].

Блокирование галектина-1 приводило к увеличению экспрессии мРНК T-bet и RORC2 при одновременном снижении экспрессии мРНК FoxP3 и вместе с этим сопровождалось статистически значимым повышением секреции IFN γ и IL-17A при снижении секреции TGF β 1 по сравнению с интактной сокультурой (Таблица 7). Действие ингибитора ОТХ008 оказалось равнонаправленным и восстанавливало функциональную активность Т-лимфоцитов как в группе больных РТК, так и в группе здоровых доноров.

Полученные данные свидетельствуют о том, что галектин-1 выступает ключевым модулятором, индуцирующим фенотипический дисбаланс субпопуляций Т-клеток при раке толстого кишечника. Установленная обратимость иммуносупрессивных эффектов при ингибировании галектина-1 с помощью ОТХ008 (Рисунок 2) может восстанавливать баланс между субпопуляциями Т-клеток, что открывает перспективы для разработки новых подходов в иммунотерапии колоректального рака.

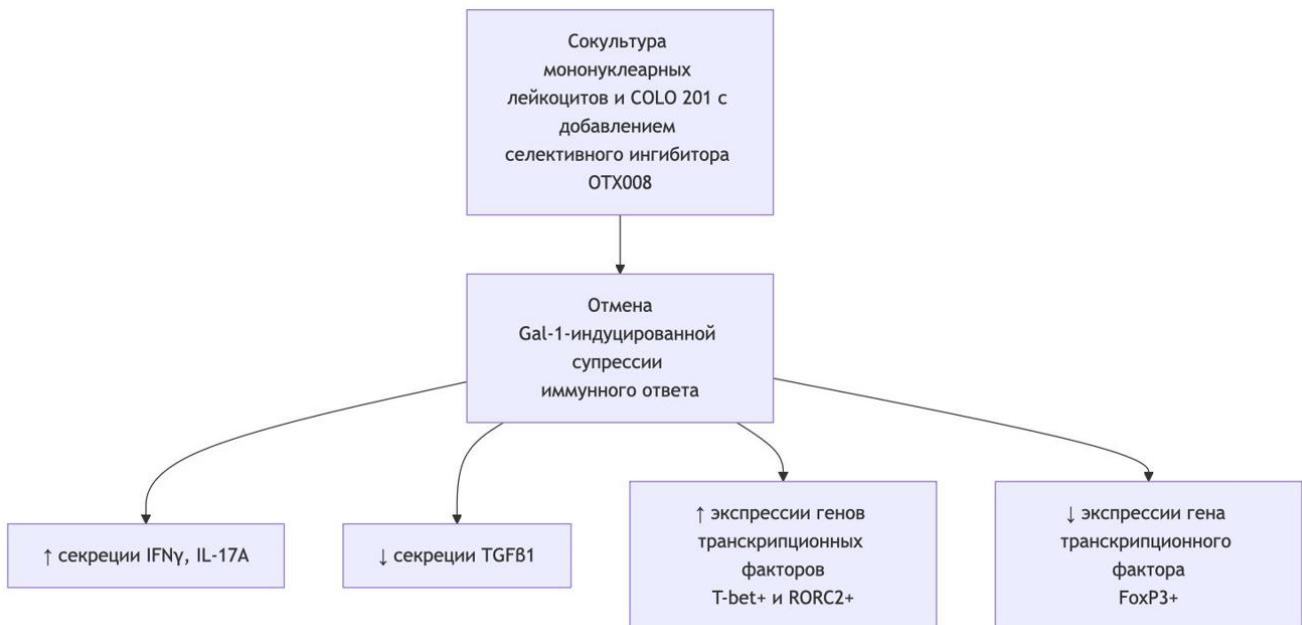


Рисунок 2 – Эффекты ингибитора галектина-1 ОТХ008 в сокультуре клеток аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов крови (здоровых доноров или больных раком толстого кишечника)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для рака толстого кишечника характерно повышенное содержание галектина-1 в опухоли в сравнении с аденомами толстого кишечника. Выраженность экспрессии галектина-1 в опухоли при РТК напрямую коррелирует с содержанием данного белка в периферической крови, а его концентрация в плазме крови достоверно выше, чем у здоровых доноров. При этом выраженность экспрессии галектина-1 в опухоли и его концентрация в плазме крови при РТК не связаны с носительством полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1*.

Высокая экспрессия галектина-1 в опухоли и повышение содержания данного лектина в периферической крови при раке толстого кишечника, а также носительство полиморфного варианта rs4820294 гена галектина-1 определяют неблагоприятный характер течения опухолевого процесса. Высокое содержание галектин-1-позитивных опухолевых клеток и повышенная концентрация галектина-1 в крови у больных РТК ассоциированы с большей выраженностью инвазии (T3, T4) и частотой регионарного метастазирования (N1, N2) опухоли. Риск развития очагов отдаленного метастазирования (M1) напрямую коррелирует с плазменной концентрацией галектина-1. Носительство полиморфного варианта rs4820294 гена *LGALS1* проявляет сильную связь с регионарным метастазированием и степенью дифференцировки опухоли.

Продемонстрировано селективное влияние галектина-1 в сокультуре клеток аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами на субпопуляционный состав Treg, Th1- и Th17-хелперных субпопуляций лимфоцитов. Установлено, что в сокультуре COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами, полученными от больных РТК и здоровых добровольцев, происходит снижение экспрессии генов транскрипционных факторов дифференцировки Th1-клеток (T-bet) и Th17-лимфоцитов (RORC2) при увеличении экспрессии мРНК транскрипционного фактора дифференцировки Treg-клеток с иммуносупрессивной активностью (FoxP3) в сравнении с монокультурой лейкоцитов. Добавление к сокультуре COLO 201 и мононуклеаров (здоровых добровольцев или больных РТК) ингибитора галектина-1 OTX008 приводит к обратному эффекту: увеличению относительного содержания мРНК генов транскрипционных факторов T-bet и RORC2 на фоне снижения экспрессии гена транскрипционного фактора *FoxP3* в сравнении с интактной сокультурой COLO 201 с мононуклеарами в обеих группах.

Установлено прямое *in vitro* влияние галектина-1 на цитокин-секреторную активность ключевых субпопуляций Т-лимфоцитов – Th1, Th17 и Treg в условиях их сокультивирования с клеточной линией аденокарциномы толстого кишечника COLO 201. Выявлено, что мононуклеары больных РТК в сокультуре с COLO 201 синтезируют меньше IFN γ и IL-17A, чем в монокультуре без добавления COLO 201. В отношении секреции TGF β 1 Treg-клетками эффект добавления COLO 201 к мононуклеарным лейкоцитам для их сокультивирования является противоположным. Т-лимфоциты здоровых доноров в сокультуре с COLO 201

ведут себя аналогичным образом: секретируют относительно больше TGF β 1 и меньше – IFN γ и IL-17A. Использование ОТХ008 блокирует эффекты галектина-1 в соответствующих сокультурах COLO 201 и мононуклеаров, восстанавливая тем самым секрецию IFN γ , IL-17A (путем ее активации) и TGF β 1 (путем ее угнетения).

ВЫВОДЫ

1. Высокая экспрессия галектина-1 в опухоли и повышенная концентрация галектина-1 в периферической крови у больных раком толстого кишечника не связаны с носительством полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1*.

2. Тканевая экспрессия галектина-1 у больных колоректальным раком зависит от стадии заболевания. В опухоли и (или) крови содержание галектина-1 выше при выраженной инвазии опухоли (Т3-4), ее регионарном метастазировании (N1-2) и наличии отдаленных метастазов (M1).

3. Среди аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена галектина-1 у больных раком толстого кишечника, как и у здоровых их носителей, преобладают аллель G и гомозиготный генотип GG. Расчет величины отношения шансов (OR) указывает на отсутствие связи полиморфизма гена *LGALS1* с развитием заболевания.

4. Носительство полиморфного варианта rs4820294 гена *LGALS1* предрасполагает к развитию очагов регионарного метастазирования при раке толстого кишечника и связано со степенью дифференцировки опухоли. Связь полиморфизма rs4820293 гена *LGALS1* с клинико-морфологическими параметрами опухолевого процесса при раке толстого кишечника отсутствует.

5. Проопухоловое и иммуносупрессивное действие галектина-1 подтверждается результатами совместного *in vitro* культивирования галектин-1-экспрессирующих клеток аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами крови больных раком толстого кишечника и здоровых доноров в двухкамерной системе без добавления и с добавлением в среду селективного ингибитора галектина-1 ОТХ008.

6. *In vitro* сокультивирование клеток аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами крови больных раком толстого кишечника и здоровых доноров сопровождается галектин-1-опосредованным угнетением экспрессии генов факторов дифференцировки хелперных Т-лимфоцитов с противоопухоловой активностью – Th1 (T-bet) и Th17 (RORC2) и повышением уровня мРНК фактора транскрипции FoxP3 Treg-клеток.

7. Галектин-1 влияет на цитокин-секреторную активность регуляторных Т-лимфоцитов. При *in vitro* сокультивировании клеток аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами крови больных раком толстого кишечника и здоровых доноров снижение секреции провоспалительных цитокинов IFN γ и IL-17A сочетается с увеличением секреции иммуносупрессивного цитокина TGF β 1.

8. Селективное ингибирование галектина-1 с помощью ОТХ008 в сокультуре клеточной линии аденокарциномы толстого кишечника линии COLO 201 с моноклеарными лейкоцитами больных раком толстого кишечника и здоровых доноров препятствует развитию галектин-1-индуцированной иммуносупрессии и восстанавливает экспрессию факторов дифференцировки регуляторных Т-лимфоцитов и цитокин-секреторную активность клеток.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности экспрессии галектинов 1 и 3 при раке толстого кишечника во взаимосвязи с клиничко-морфологическими параметрами опухоли / Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Романова Е.В., Курносенко А.В., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Грищенко М.Ю. // **Фундаментальная и клиническая медицина.** - 2021. - Т. 6, № 4. - С. 45-53. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-45-53 (IF РИНЦ 0,779, Белый список - 2 уровень, ВАК К2, шифр научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)).
2. Галектин-1,3-зависимые факторы патогенеза дизрегуляции адаптивного иммунитета при раке толстого кишечника / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Васильева О.А., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // **Клиническая патофизиология.** - 2021. - Т. 27, № 3. - С. 69-74 (IF РИНЦ 0,156).
3. Галектины 1 и 3 как факторы прогрессии колоректального рака / Рейнгардт Г.В., Полетика В.С., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // Сб.: «Опухолевые маркеры: фундаментальные и клинические аспекты: материалы конференции» (2-6 августа 2022 г.), Москва, 2-6 августа 2022. - М. : Блок-принт, 2022. - С. 103-106.
4. Особенности регуляторного влияния галектинов 1 и 3 на баланс Т-клеток с регуляторной активностью при раке толстой кишки / Васильева О.А., Колобовникова Ю.В., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Уразова О.И. // Сб.: Научоемкие лабораторные технологии для клинической медицины. Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией В. В. Долгова. - М. : Блок-принт, 2023. - С. 24-26.
5. Association of plazma galectins-1,3 with features of subpopulation composition and funkcional activity of circulating T-lymfocytes in colon cancer / Poletika V.S., Kurnosenko A.V., Reingardt G.V., Vasileva O.A., Kolobovnikova Y.V., Urazova O.I. // Сб.: 9th International Congress of Pathophysiology and 5th Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Final Program and Abstract Book. - Kragujevac, 2023. - С. 161.
6. Полиморфизм гена *LGALS1* не связан с содержанием галектина-1 в опухолевой ткани и крови у больных раком толстой кишки / Уразова О.И., Рейнгардт Г.В., Колобовникова Ю.В., Курносенко А.В., Полетика В.С., Васильева О.А., Августиневич А.В. // **Альманах клинической медицины.** - 2024. - Т. 52. - С. 1-

8. DOI: 10.18786/2072-0505-2024-52-006 (IF РИНЦ 0,544, Scopus Q4, Белый список - 3 уровень, ВАК К1, RSCI).
7. Взаимосвязь галектинов 1 и 3 с экспрессией ростовых факторов и их рецепторов при раке толстой кишки / Курносенко А.В., Рейнгардт Г.В., Полетика В.С., Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И., Грищенко М.Ю., Абрамов В.К., Уразова О.И. // **Технологии живых систем.** - 2024. - Т. 21, № 3. - С. 84-91. DOI: 10.18127/j20700997-202403-09 (IF РИНЦ 0,347, Белый список - 4 уровень, ВАК К2, RSCI, шифры научных специальностей: 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.22. Клеточная биология).
8. Галектины-1 и -3 в механизмах формирования фенотипического профиля моноцитов крови и неоангиогенезе при раке толстой кишки / Колобовникова Ю.В., Курносенко А.В., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Уразова О.И. // Сб.: «Механизмы воспаления и регенерации в норме и при патологии. Материалы IV Балтийского симпозиума по иммунологии, молекулярной и регенеративной медицине с международным участием», Калининград, 14-16 мая 2024 г. - Калининград : Балтийский федеральный университет им. И. Канта, 2024. - С. 22-24.
9. Галектины-1,3 клеток аденокарциномы толстой кишки модулируют дифференцировку CD4⁺ Т-лимфоцитов in vitro / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** - 2025. - Т. 180, № 11. - С. 634-638. DOI: 10.47056/0365-9615-2025-180-11-634-638. (IF РИНЦ 0,565, Белый список - 3 уровень, ВАК (К-), RSCI, шифр научной специальности: 030000. Медицинские науки).
10. Галектин-1 и галектин-3 как модуляторы системного баланса CD4⁺ Т-лимфоцитов при колоректальном раке / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // **Бюллетень сибирской медицины.** - 2025. - Т. 24, № 4. - С. 78-86. DOI: 10.20538/1682-0363-2025-4-78-86 (IF РИНЦ 0,761, WoS Q4, Scopus Q4, Белый список - 3 уровень, ВАК К1, RSCI, шифр научной специальности: 3.3.3. Патологическая физиология).
11. Иммуномодулирующие эффекты галектинов 1 и 3 в in vitro сокультуре клеток аденокарциномы толстого кишечника и мононуклеарных лейкоцитов крови / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // **Трансляционная медицина.** - 2025. - Т. 12, № 5. - С. 475-483. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-5-475-483 (IF РИНЦ 0,372, Белый список - 3 уровень, ВАК К2, RSCI, шифр научных специальностей: 3.3.3. Патологическая физиология, 1.5.22. Клеточная биология).
12. Селективное ингибирование галектинов 1 и 3 модулирует дифференцировку CD4⁺ Т-лимфоцитов в культуре клеток колоректального рака и мононуклеарных лейкоцитов человека / Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. // Тезисы постерных докладов и принятые к публикации. - Malignant tumours. - 2025. - Т. 15, № 3s1. - С. 169.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТК – аденома толстого кишечника
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИФА – иммуноферментный анализ
МКБ – Международная классификация болезней
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
РТК – рак толстого кишечника
CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки
FoxP3 (forkhead box P3) – транскрипционный фактор Т-регуляторных лимфоцитов
Gal-1 (galectin-1) – галектин-1
IFN γ (interferon gamma) – интерферон гамма
IL-17A (interleukin 17A) – интерлейкин 17A
OR (odds ratio) – отношение шансов
RORC2 (retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor gamma t) – гамма-т-связанный с рецептором ретиноевой кислоты орфанный ядерный рецептор (транскрипционный фактор Th17-лимфоцитов)
T-bet (T-box transcription factor) – T-бокс транскрипционный фактор (транскрипционный фактор Th1-лимфоцитов)
TGF β 1 (transforming growth factor beta 1) – трансформирующий фактор роста бета 1
Th (T helper) – Т-хелпер
Treg (regulatory T cell) – Т-регуляторный лимфоцит (клетка)