

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092.9

Четверяков А.В., Цепелев В.Л.

Уровень белка TIM-3 и его лиганда Galectin-9 у больных колоректальным раком

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, Чита, Россия, ул. Горького, д. 39а

Введение. Исследования последних лет демонстрируют, что мембранный белок TIM-3 и его лиганд Galectin-9 играют важную роль в «ускользании» опухолевых клеток от иммунного надзора и прогрессировании злокачественного процесса.

Цель – оценка уровня TIM-3 и Galectin-9 в сыворотке крови, ткани опухоли и лимфатических узлов у пациентов с новообразованиями толстого кишечника.

Методика. В исследование были включены 44 пациента с колоректальным раком, 25 больных с доброкачественными опухолями толстого кишечника. Контрольную группу составили 25 пациентов, оперированных в плановом порядке (пластика колостомы). Концентрацию TIM-3 и Galectin-9 определяли в сыворотке крови, а также в супернатанте ткани опухоли и лимфатических узлов с помощью метода проточной цитофлуориметрии на анализаторе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, США). Статистическую значимость различий определяли с помощью непараметрического метода Манна-Уитни.

Результаты. Установлено, что у больных с раком толстой кишки в сыворотке крови уровень TIM-3 увеличивается в 11,7 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Концентрация TIM-3 в сыворотке крови больных с колоректальным раком превышала данный показатель у больных с доброкачественными опухолями в 7,1 ($p < 0,001$). Уровень TIM-3 в опухолевой ткани в группе пациентов с колоректальным раком была выше в 43,6 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и в 11,4 раза превышала данный показатель в группе больных с доброкачественными новообразованиями толстого кишечника ($p < 0,001$). Уровень Galectin-9 в сыворотке крови у пациентов с КРР превышал данный показатель группы контроля в 33,3 раза ($p < 0,001$). Также показано, что концентрация Galectin-9 в сыворотке крови у больных с КРР была выше в 4,4 раза в сравнении с группой больных доброкачественной опухолью толстого кишечника ($p < 0,001$). Более выраженная динамика увеличения данного белка отмечена в ткани новообразования. Уровень TIM-3 в ткани лимфатических узлов у пациентов с КРР составил 8447,5 пг/мл, концентрация Galectin-9 – 9289,7 пг/мл.

Заключение. Полученные данные демонстрируют выраженное увеличение уровня TIM-3 и его лиганда Galectin-9 в сыворотке крови и ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком, а также их прямую корреляционную связь с друг другом, что позволяет предположить роль этих белков в патогенезе «ускользания» опухолевых клеток от иммунного надзора при раке толстого кишечника.

Ключевые слова: колоректальный рак; иммунные контрольные точки; TIM-3; galectin-9

Для цитирования: Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Уровень белка TIM-3 и его лиганда Galectin-9 у больных колоректальным раком. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(2): 52-58.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.52-58

Участие авторов: концепция и дизайна исследования – Цепелев В.Л., Четверяков А.В.; сбор материала, анализ и интерпретация данных – Четверяков А.В., Цепелев В.Л.; статистическая обработка данных, подготовка иллюстративного материала, написание текста – Четверяков А.В.; редактирование текста – Цепелев В.Л. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Четверяков Андрей Валерьевич, e-mail: yasnogorsk94@gmail.com.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.03.2022

Принята к печати 31.03.2022

Опубликована 27.05.2022

Chetveryakov V.L. Tsepelev A.V.**Concentrations of TIM-3 protein and its ligand Galectin-9 in patients with colorectal cancer**

Chita State Medical Academy,
39a Gorky St. 39a, Chita 672000, Russian Federation

Background. Recent studies have demonstrated that the membrane protein TIM-3 and its ligand Galectin-9 play an important role in the escape of tumor cells from immune surveillance and in the progression of the malignant process.

Aim. To assess the concentrations of TIM-3 and Galectin-9 in blood serum, tumor tissue, and in lymph nodes of patients with colon neoplasms.

Methods. The study included 44 patients with colorectal cancer (CRC) and 25 patients with benign colon tumors. The control group consisted of 25 patients who had had a scheduled surgery (plastic colostomy). The concentrations of TIM-3 and Galectin-9 were determined in serum, as well as in the supernatant of tumour and lymph node homogenates by flow cytometry using a CytoFlex LX (Beckman Coulter, USA) analyzer with LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, USA) kits for multiplex assays. The non-parametric Mann-Whitney test was used to determine statistical significance of differences.

Results. The serum concentration of TIM-3 was 11.7 times higher in patients with CRC than in the control group ($p < 0.001$) and 7.1 times higher than in patients with benign tumors ($p < 0.001$). The concentration of TIM-3 in tumor tissue in the CRC patients was 43.6 times higher than in the control group ($p < 0.001$) and 11.4 times higher than in patients with benign tumors of the colon ($p < 0.001$). The serum concentration of Galectin-9 in patients with CRC was 33.3 times higher than in the control group ($p < 0.001$) and 4.4 times higher than in the group with benign tumors ($p < 0.001$). More pronounced changes in this protein's increase were noted in the tumor tissue. The concentration of TIM-3 in lymph node tissue in patients with CRC was 8447.5 pg/ml, the Galectin-9 concentration was 9289.7 pg/ml.

Conclusion. The data obtained demonstrate a marked increase in the level of TIM-3 and its Galectin-9 ligand in blood serum and tumor tissue in patients with CRC, as well as their direct correlation with each other. This suggests that these proteins contribute to the pathogenesis of tumor cell escape from immune surveillance in CRC.

Keywords: colorectal cancer; immune control points; TIM-3; galectin-9

For citation: Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. The level of TIM-3 protein and its ligand Galectin-9 in patients with colorectal cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(2): 52-58. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.52-58

Author's contribution: concept and design of the study – Chetveryakov A.V.; collection of material – Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L.; analysis and interpretation of data – Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L.; statistical data processing – Chetveryakov A.V.; preparation of illustrative material – Chetveryakov A.V.; writing of the text – Chetveryakov A.V.; editing of the text – Tsepelev V.L., Chetveryakov A.V.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Chetveryakov V. Andrey**, postgraduate at the department of the hospital surgery Chita State Medical Academy, Doctor at the Surgery Department, Chita Regional Oncological Dispensary, e-mail: yasnogorsk94@gmail.com

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 20.03.2022

Accepted 31.03.2022

Published 27.05.2022

Введение

По данным GCO (Global Cancer Observatory) колоректальный рак (КРР) занимает 3-е место по смертности и 4-е по заболеваемости у онкологических больных [1, 2]. В настоящее время для увеличения продолжительности жизни и периода ремиссии у пациентов со злокачественными новообразованиями применяется иммунотерапия, основанная на блокировании иммунных контрольных точек (ИКТ, immune control points) [3]. Последние регулируют активацию иммунных процессов и предотвращают повреждение собственных клеток и тканей активированными иммунными клет-

ками. ИКТ могут быть использованы опухолевыми клетками для «ускользания» от иммунного ответа. ТИМ-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3) является мембранным белком и иммунной контрольной точкой, участвующей в ингибировании иммунного ответа путем истощения CD8+Т-лимфоцитов [4]. Основным лигандом ТИМ-3 является Galectin-9, который активно экспрессируется на опухолевых клетках. Взаимодействие ТИМ-3 и Galectin-9 опосредует повышение концентрации ионов кальция внутри клетки. Концентрация ионов кальция инициирует процессы фосфори-

лирования тирозиновых остатков на внутриклеточной части TIM-3, что приводит к отрыву Bat3 (HLA-b связанный транскрипт 3) с внутриклеточной части TIM-3. Отрыв Bat3 ингибирует TCR-сигналинг и усиливает иммунную супрессию [5, 6]. Высокая экспрессия TIM-3 на Т-клетках определяется у пациентов с меланомой, немелкоклеточным раком легких и В-клеточной неходжкинской лимфомой. Установлено, что экспрессия TIM-3 инициирует процесс дисфункции Т-клеток [7–9].

По данным международного института противоопухолевых исследований (Нью-Джерси, США), опубликованных в 2021 г., высказывается предположение, что рецептор TIM-3 снижает функцию Т-клеток в микроокружении опухоли при КРР, что возможно является патогенетическим звеном роста и прогрессирования рака [10].

Цель – изучение уровня TIM-3 и его лиганда Galectina-9 в сыворотке крови, ткани опухоли и лимфатических узлов у больных с новообразованиями толстой кишки.

Методика

В исследование были включены 44 больных колоректальным раком и 25 пациентов с доброкачественными новообразованиями толстой кишки, проходившие лечение в Краевом онкологическом диспансере в г. Чита в период с 2019 по 2020 гг. В контрольную группу вошли 25 пациентов, поступивших в ГУЗ «Краевая клиническая больница» для планового оперативного вмешательства (пластика колостомы). Все больные были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [11]. В каждом случае получено информированное добровольное согласие пациента, исследование выполнено согласно требованиям комиссии по этике ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии Минздрава России, а также в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации (2013). Критерии включения: согласие пациента на участие в исследовании, наличие опухоли толстого кишечника. Критерии исключения: пациенты с положительным ВИЧ-статусом; аутоиммунными заболеваниями; вирусными и бактериальными инфекциями; больные, проходившие курс химиотерапевтического или лучевого лечения перед оперативным вмешательством.

При гистологическом исследовании в 39 случаях (88,6%) ткань опухоли была представлена умереннодифференцированной аденокарциномой (G2). В трех случаях (6,8%) – высокодифференцированной адено-

карциномой (G1). В 2-х случаях (4,6%) – низкодифференцированной аденокарциномой (G3). У 6 пациентов диагностирована I стадия процесса, у 24 – II стадия, у 8 – III стадия и у 6 – IV стадия.

Уровень TIM-3 и Galectin-9 определяли в сыворотке крови. Забор осуществлялся в утренние часы, за 2 ч до операции. Накануне перед забором материала пациенты получали стандартную лекарственную предоперационную подготовку. Биоптаты ткани опухоли и ткани лимфатических узлов массой до 1 г гомогенизировали при помощи гомогенизатора Ultra-Turrax T 10 basic (IKA, Германия) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), далее центрифугировали при 5000 об/мин в течении 10 мин и отбирали супернатант. Концентрацию TIM-3 и Galectin-9 в сыворотке крови и супернатанте тканей определяли методом проточной цитофлуориметрии на анализаторе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, США) в соответствии с инструкциями производителя.

При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [12, 13]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [14]. Нормальность распределения количественных признаков при численности исследуемых групп менее 50 человек оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (H) выполняли для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку. Затем, при наличии статистически значимых различий, с учетом поправки Бонферрони, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни [15]. Для определения фактической степени параллелизма между исследуемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока [16]. Статистическую обра-

ботку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Результаты исследования

Нами установлено, что у больных с раком толстой кишки в сыворотке крови уровень ТИМ-3 увеличивается в 11,7 [9,12; 15,31] раза в сравнении с группой контроля ($U = 23,0, p < 0,001$). Более того, было показано, что концентрация ТИМ-3 в сыворотке крови больных с колоректальным раком превышала данный показатель у больных с доброкачественными опухолями в 7,1 [4,04; 9,67] раза ($U = 59,0, p < 0,001$) (табл. 1). Полученные данные демонстрируют зависимость уровня ТИМ-3 в сыворотке крови от характера новообразования.

Аналогичная динамика наблюдалась при исследовании данного белка в ткани новообразования. Так, концентрация ТИМ-3 в опухолевой ткани в группе пациентов с колоректальным раком была выше в 43,6 [35,86; 52,42] раза по сравнению с группой контроля ($U=0,0, p < 0,001$) и в 11,4 [7,68; 13,11] раза по отношению к группе боль-

ных с доброкачественными новообразованиями толстого кишечника ($U=12,0, p < 0,001$) (табл. 1).

Уровень Galectin-9 в сыворотке крови у пациентов с КРР превышал данный показатель группы контроля в 33,3 [26,69; 38,29] раза ($U = 0,0, p < 0,001$). Также отмечался рост уровня Galectina-9 у больных с доброкачественной опухолью толстой кишки. Между тем установлено, что концентрация Galectin-9 в сыворотке крови у больных с КРР была выше в 4,4 [3,75; 5,14] раза в сравнении с группой больных с доброкачественной опухолью толстого кишечника ($U = 46,0, p < 0,001$) (табл. 2).

Более выраженная динамика увеличения данного белка отмечена в ткани новообразования. Так, уровень Galectin-9 в ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком был выше по сравнению с контрольной группой в 56,7 [48,33; 70,22] раза ($U = 0,0, p < 0,001$). Концентрация Galectin-9 у пациентов с КРР превышала данный показатель в группе больных с доброкачественной опухолью толстого кишечника в 3,4 [2,74; 4,39] раза ($U = 53,0, p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 1/Table 1

Уровень ТИМ-3 у больных с новообразованиями толстого кишечника

ТИМ-3 level in patients with colon tumor

Концентрация ТИМ-3 (пг/мл) ТИМ-3 concentration (pg/ml)	Группы обследуемых пациентов Groups of examined patients			Тестовая статистика df=2 test statistic
	Контрольная группа Control group n = 25	Доброкачественная опухоль benign colon tumor n = 25	Колоректальный рак colorectal cancer n = 44	
Сыворотка крови Blood serum	58,0 [55,8; 72,8]	95,6 [88,3; 164,2]	677,1 [663,8; 854,1]	H = 61,94 p < 0,001
Ткань опухоли Tumor tissue	89,0 [85,1; 97,9]	340,9 [340,2; 457,0]	3884,4 [3510,7; 4460,8]	H = 78,87 p < 0,001

Таблица 2/Table 2

Уровень Galectin-9 у пациентов с новообразованиями толстого кишечника.

Galectin-9 level in patients with colon tumor

Концентрация Concentration Galectin-9, пг/мл (pg/g)	Группы исследуемых пациентов Groups of examined patients			Тестовая статистика test statistic df=2
	Контрольная группа Control group n = 25	Доброкачественная опухоль толстого кишечника benign colon tumor n = 25	Колоректальный рак colorectal cancer n = 44	
Сыворотка крови Blood serum	1789,1 [1742,6; 2091,9]	13527,1 [12988,3; 14902,9]	59528,6 [55839,2; 66722,0]	H = 75,88 p < 0,001
Ткань опухоли Tumor tissue	70,7 [67,1; 77,9]	1193,2 [1074,0; 1317,2]	4006,9 [3609,2; 4711,8]	H = 75,29 p < 0,001

Примечание. Буква p (po) – греческая.

Нами установлено, что уровень TIM-3 в исследуемых группах был выше в опухолевой ткани в сравнении с сывороткой крови. В то же время, концентрация его лиганда – Galectin-9 была существенно выше в сыворотке крови.

У пациентов с КРП определяли концентрацию TIM-3 и Galectin-9 в ткани регионарных лимфатических узлов. Так, уровень TIM-3 в ткани лимфатических узлов у пациентов с КРП составил 8447,5 [8091,1; 11081,2] пг/мл; концентрация Galectin-9 – 9289,7 [9070,0; 2215,8] пг/мл.

Уровень белка TIM-3 сыворотки крови коррелирует не только с его концентрацией в ткани опухоли толстой кишки, но и с уровнем его лиганда Galectin-9 как в сыворотке крови, так и в ткани новообразования (табл. 3). Такая корреляционная связь предсказуема, учитывая характер взаимодействия между TIM-3 и Galectin-9. Между уровнем TIM-3 и Galectin-9 в ткани злокачественного новообразования, определяется умеренная корреляционная связь ($\rho=0,39, p = 0,009$), что в очередной раз подтверждает их патофизиологическую связь «рецептор – лиганд». Также определяется высокая корреляционная связь между уровнем Galectin-9 в сыворотке крови и ткани опухоли.

При анализе данных выявлено, что порогом для определения онкологической патологии является показатель Galectin-9 в сыворотке крови равный 6184 пг/мл и более. Порогом для определения онкологической патологии, также является показатель TIM-3 в сыворотке крови равный 92,1 пг/мл и более. Чувствительность данного заключения составляет 0,84, а специфичность 0,88 (AUC=0,88 95% ДИ 0,82-0,95], $p < 0,001$) (рис. 1).

Обсуждение

Нами установлено, что у больных с раком толстой кишки в сыворотке крови значительно возрастает уро-

вень TIM-3 в сравнении с группой контроля. Показано, что концентрация TIM-3 в сыворотке крови больных с колоректальным раком превышала данный показатель у больных с доброкачественными опухолями. Аналогичная динамика наблюдалась при исследовании данного белка в ткани новообразования.

Аналогичные данные были получены у пациенток с раком шейки матки [17]. В исследовании G. Cheng и соавт. (2015) у пациентов с раком желудка экспрессия TIM-3 на CD4+T-клетках и CD8+T-клетках в ткани опухоли была выше, чем в ткани желудка у больных с хроническим гастритом.

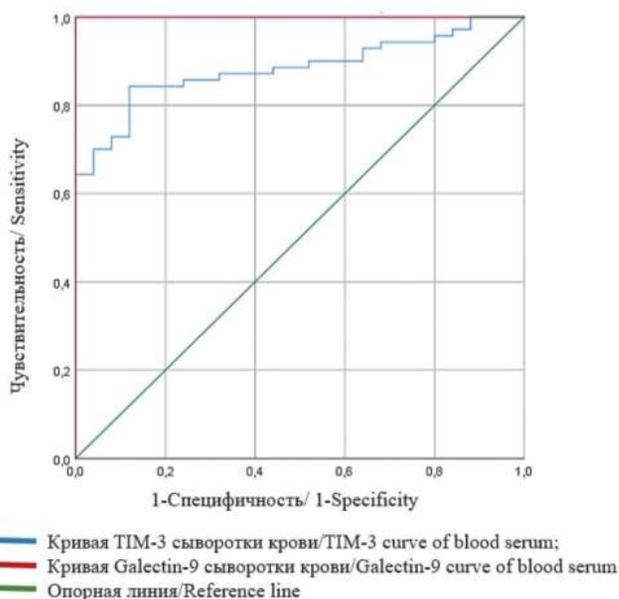


Рис. 1. Диагностическая эффективность TIM-3/Galectin-9.
Fig. 1. Diagnostic effectiveness of TIM-3/Galectin-9.

Таблица 3/Table 3

Корреляционная связь между уровнем TIM-3 сыворотки крови и другими исследуемыми параметрами
Determination of the correlation between the level of TIM-3 blood serum and other studied parameters

Параметры Parameters	Коэффициент корреляции Спирмана, ρ Spearman correlation coefficient, ρ	Сила и направление связи Strength and direction of connection	Статистическая значимость Statistical Significance
TIM-3 в ткани опухоли TIM-3 in tumor tissue	0,75	Высокая, прямая High, direct correlation	$p < 0,001$
Galectin-9 в сыворотке крови Serum Galectin-9	0,68	Заметная, прямая Noticeable, direct correlation	$p < 0,001$
Galectin-9 в ткани опухоли Galectin-9 in tumor tissue	0,69	Заметная, прямая Noticeable, direct correlation	$p < 0,001$

Примечание. Буква ρ (rho)

Особое внимание следует уделить CD8+Т-клеткам, которые в свою очередь включают в себя популяцию цитотоксических лимфоцитов. Цитотоксические лимфоциты участвуют в уничтожении клеток-мишеней, которыми являются клетки рака. К тому же отмечалась статистически значимая корреляция экспрессии TIM-3 на CD4+Т-клетках с клинико-морфологическими особенностями (стадия процесса, размер опухоли, данные о метастазировании процесса в регионарные лимфатические узлы и другие органы) [18]. Повышенная экспрессия TIM-3 на иммунных клетках отмечалась при раке лёгкого, щитовидной железы, молочной железы, эндометрия и раках других локализациях [19–22]. Мембранный белок TIM-3 регулирует иммунный ответ и играет прямую роль в патогенезе роста и прогрессирования злокачественного образования [23].

Негативное регулирование и развитие иммунной супрессии опосредовано взаимодействием TIM-3 и его лиганда Galectin-9 [24]. Нами показано, что у пациентов с колоректальным раком в сыворотке крови значительно возрастает уровень Galectin-9 в сравнении с контрольной группой. Концентрация Galectin-9 в сыворотке крови больных раком толстой кишки превышала данный показатель у больных с доброкачественными опухолями. Аналогичная динамика наблюдалась при исследовании данного белка в ткани опухоли. Поэтому мы считаем, что ось TIM-3/Galectin-9 участвует в патогенезе снижения иммунного ответа в отношении злокачественных клеток.

Заключение

Результаты наших исследований показывают увеличение уровня TIM-3 и его лиганда Galectin-9 в сыворотке крови и ткани опухоли у больных с новообразованием толстого кишечника в сравнении с контрольной группой.

Существенное увеличение уровня TIM-3 и Galectin-9 отмечается у пациентов с колоректальным раком. В случае с TIM-3 увеличение уровня наблюдается в ткани злокачественной опухоли. Однако уровень Galectin-9 демонстрирует существенное увеличение в сыворотке крови. Также уровень TIM-3 в сыворотке крови коррелирует не только с его уровнем в ткани опухоли, но и с уровнем лиганда Galectin-9 как в сыворотке крови, так и в ткани опухоли. На основании полученных данных, определен порог уровня белка TIM-3 и его лиганда Galectin-9 в сыворотке крови для определения онкологической патологии толстого кишечника. Выявление уровня этих биологических маркеров в сыворотке крови возможно при-

менять для скрининговой диагностики в условиях поликлинических подразделений. Это позволит выделить группы риска и оптимизировать тактику их обследования и лечения.

Литература

(п.п. 1–10; 12; 13; 17–24 см. References)

11. *Общероссийский национальный союз. Ассоциация онкологов России. Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Клинические рекомендации.* М.; 2020.
14. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020; 1: 140–50.
15. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020; 1:151–63.
16. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020; 2: 169–76.

References

1. Rawla P., Sunkara T., Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(2): 89–103. doi:10.5114/pg.2018.81072
2. Volonte A., Di Tomaso T., Spinelli M., Todaro M., Sanvito F., Albarello L., et al. Cancer-initiating cells from colorectal cancer patients escape ell-mediated immunosurveillance in vitro through membrane-bound IL-4. *J Immunol.* 2014; 192(1): 523–32. doi:10.4049/jimmunol.1301342
3. Xiao Y., Freeman G.J. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015; 5(1):1 6–8. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-1397
4. Joller N., Kuchroo K. Tim-3, Lag-3, and TIGIT. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017; 410: 127–56. doi:10.1007/82.2017.62
5. Wenwen D., Yang M., et al. TIM-3 as a target for cancer immunotherapy and mechanisms of action. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(3): 645. doi:10.3390/ijms18030645
6. Ana C., Joller N., Vijay K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity.* 2016; 44(5): 989–1004. doi:10.1016/j.immuni.2016.05.001
7. Li F., Chen Y., et al. Immune checkpoint inhibitors and cellular treatment for lymphoma immunotherapy. *Clinical and Experimental Immunology.* 2021; 205:1-11. doi: 10.1111/cei.13592
8. Lee J.B., et al. Clinical insights into novel immune checkpoint inhibitors. *Pharmacol.* 2021; 12: 681320. doi: 10.3389/fphar.2021.681320
9. Zeidan A. M., Komrokji R. S., Brunner A. M. TIM-3 pathway dysregulation and targeting in cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2021; 21(5): 523–34. doi: 10.1080/14737140.2021.1865814
10. Neupane P., Mimura K., et al. The expression of immune checkpoint receptors and ligands in the colorectal cancer tumor microenvironment. *Anticancer Research.* 2021; 41 (10) 4895–905. doi:10.21873/anticancer.15303

11. Russian National Union. Association of Oncologists of Russia. Malignant neoplasms of the colon and rectosigmoid department. Clinical Guidelines. [Obshcherossiyskiy natsional'nyy soyuz. Assotsiatsiya onkologov Rossii. Zlokachestvennye novoobrazovaniya obodochnoy kishki i rektosigmoidnogo otdela. Klinicheskie reko-mendatsii]. Moscow; 2020.
12. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editor's authorship criteria among faculty members of pharmacy and other health sciences in Jordan. *J Empir Res Hum Res Ethics*. 2018; 13(3): 276-84. doi:10.1177/1556264618764575
13. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: Statistical analyses and methods in the published literature or the SAMPL guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52(1): 5-9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
14. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2020; 1: 140-50. (in Russian)
15. Mudrov V.A. Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2020; 1: 151-63.
16. Mudrov V.A. Algorithms of correlation analysis of data in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2020; 2: 169-76.
17. Kayukova E.V., Sholokhov L.F., Belokrinskaya T.E., Tereshkov P.P. Checkpoint proteins in patients with precancer and cervical cancer. *BioRxiv*. 2021; 02.09.430409. doi:10.1101/2021.02.09.430409
18. Cheng G., Li M., et al. Expression of Tim-3 in gastric cancer tissue and its relationship with prognosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(8): 9452-7.
19. Zhuang X., Zhang X., et al. TIM-3 in Lung Cancers: a potential independent prognostic factor for patients with NSCLC. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012; 978-85. doi:10.1309/AJCP9Q6OVLVSHTMY
20. Wu J., Sun Y., Li J., Ai M., You L., Shi J., et al. Analysis of prognostic alternative splicing reveals the landscape of immune microenvironment in thyroid cancer. *Front Oncol*. 2021; 18:11:763886. doi:10.3389/fonc.2021.763886
21. Ju M.H., Byun K.D., Park E.H., Lee J.H., Han S.H. Association of Galectin 9 expression with immune cell infiltration, programmed cell death ligand-1 expression and patient's clinical outcome in triple-negative breast cancer. *Biomedicines*. 2021; 9(10): 1383. doi:10.3390/biomedicines9101383
22. Cao W., Ma X., Fischer J.V., Sun C., Kong B., Zhang Q. Immunotherapy in endometrial cancer: rationale, practice and perspectives. *Biomark Res*. 2021; 9(1): 49. doi:10.1186/s40364-021-00301-z
23. Gao X., Zhu Y., Li G., Huang H., Zhang G., Wang F., et al. TIM-3 expression characterizes regulatory T-cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression. *PLoS One*. 2012; 7(2): e30676. doi: 10.1371/journal.pone.0030676
24. Tirier S.M., Mallm J.P., Steiger S., Poos A.M., Awwad M.S., Giesen N., et al. Subclone-specific microenvironmental impact and drug response in refractory multiple myeloma revealed by single-cell transcriptomics. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 6960. doi:10.1038/s41467-021-26951-z

Сведения об авторах:

Четверяков Андрей Валерьевич, аспирант каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА, врач-хирург Краевого онкологического диспансера г. Чита, e-mail: yasnogorsk94@gmail.com;

Цепелев Виктор Львович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: viktorcepelev@mail.ru