

Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П.

Изменения субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии ко-ингибирующих молекул на их поверхности при колоректальном раке III стадии

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, Забайкальский край, Чита, Россия, ул. Горького, 39А

Актуальность. Исследование субпопуляционного состава цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии на их поверхности ко-ингибирующих белков в микроокружении опухоли необходимо для разработки новых методов таргетной терапии колоректального рака (КРР). **Цель** – изучение субпопуляционного состава цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии на их поверхности ко-ингибирующих молекул в первичном очаге опухолевого роста у больных раком толстой кишки III стадии.

Методика. Методом проточной цитометрии изучено относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов опухолевого микроокружения, субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов, а также экспрессия CD8-позитивными клетками иммунных контрольных точек (CTLA-4, PD-1, TIM-3) у 105 больных КРР III стадии. Контрольную группу составили 75 пациентов, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний.

Результаты. У больных КРР III стадии в первичном очаге опухолевого роста в 1,3 раза снижается доля наивных клеток ($CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^+$), возрастает относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов центральной памяти ($CD3^+CD8^+CD45RA^-CCR7^+$) и эффекторной памяти ($CD3^+CD8^+CD45RA^-CCR7^+$) в 1,5 и 1,4 раза соответственно, а также уменьшается количество терминально-дифференцированных Т-клеток ($CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^+$). У пациентов с КРР на поверхности $CD3^+CD8^+$ лимфоцитов в микроокружении опухоли в 1,9 раза возрастает экспрессия CD57, в 1,9 раза – ко-ингибирующей молекулы CTLA-4 и в 2,5 раза – белка TIM-3.

Заключение. У больных КРР III стадии изменяется субпопуляционный состав инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов, что выражается в уменьшении доли наивных и терминально-дифференцированных Т-клеток с одновременным увеличением процентного содержания клеток центральной и эффекторной памяти. При КРР III стадии увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4 и TIM-3) на цитотоксических Т-лимфоцитах опухолевого микроокружения.

Ключевые слова: колоректальный рак; цитотоксические Т-лимфоциты; иммунные контрольные точки

Для цитирования: Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Изменения субпопуляционного состава инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии ко-ингибирующих молекул на их поверхности при колоректальном раке III стадии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(3): 18–24.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.03.18-24

Участие авторов: разработка концепции и дизайна исследования – Крюкова В.В.; сбор данных, проведение цитологического исследования, анализ и интерпретация данных – Терешков П.П., Крюкова В.В.; статистическая обработка материала, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи – Крюкова В.В., Цепелев В.Л.; научное редактирование, техническое редактирование – Цепелев В.Л. Утверждение окончательного текста статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Цепелев Виктор Львович, e-mail: viktorsepelev@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.01.2025

Принята к печати 25.08.2025

Опубликована 30.09.2025

Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P.

Changes in the subpopulation composition of tumor-infiltrating cytotoxic T-lymphocytes and the expression of co-inhibitory molecules on their surface in stage III colorectal cancer

Chita State Medical Academy, 39A Gorky St., Chita, 672000, Zabaikalsky Krai, Russian Federation

Relevance: Studying the subpopulation composition of cytotoxic T-lymphocytes and the expression of co-inhibitory proteins on their surface in the tumor microenvironment is necessary for the development of new methods of targeted therapy for colorectal cancer (CRC).

Aim: To study the subpopulation composition of cytotoxic T-lymphocytes and the expression of co-inhibitory molecules on their surface in the primary tumor growth site in patients with stage III colon cancer.

Methods. The relative content of cytotoxic T-lymphocytes in the tumor microenvironment, the subpopulation composition of cytotoxic T-lymphocytes, as well as the expression of immune checkpoints (CTLA-4, PD-1, TIM-3) by CD8-positive cells were measured in 105 patients with stage III CRC by flow cytometry. The control group consisted of 75 patients who underwent colon surgery for non-neoplastic diseases.

Results. In patients with stage III CRC, the proportion of naive cells (CD3+CD8+CD45RA+CCR7+) in the primary tumor growth site was decreased by 23.1%; the relative content of cytotoxic T-lymphocytes of central memory (CD3+CD8+C-D45RA-CCR7+) and effector memory (CD3+CD8+CD45RA-CCR7-) was increased by 1.5 and 1.4 times, respectively; and the number of terminally differentiated T-cells (CD3+CD8+CD45RA+CCR7-) was decreased. In CRC patients, on the surface of CD3+CD8+ lymphocytes in the tumor microenvironment, the expression of CD57 was increased by 1.9 times, the co-inhibitory CTLA-4 molecule by 1.9 times, and the TIM-3 protein by 2.5 times.

Conclusion. In patients with stage III CRC, the subpopulation composition of tumor-infiltrating cytotoxic T lymphocytes changes, which is evident as a decreased proportion of naive and terminally differentiated T cells along with an increase in the percentage of central and effector memory cells. In stage III CRC, the expression of co-inhibitory molecules (CTLA-4 and TIM-3) on cytotoxic T lymphocytes of the tumor microenvironment increases.

Keywords: colorectal cancer; cytotoxic T-lymphocytes; immune checkpoints

For citation: Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Changes in the subpopulation composition of tumor-infiltrating cytotoxic T-lymphocytes and the expression of co-inhibitory molecules on their surface in stage III colorectal cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(3): 18–24. (in Russian)

DOI: 0031-2991.2025.03.18-24

Author's contribution: development of the concept and design of the study – Kryukova V.V.; data collection, conducting cytological examination, analysis and interpretation of data – Tereshkov P.P., Kryukova V.V.; statistical processing of the material, analysis of literature on the topic of the study, writing the text – Kryukova V.V., Tsepelev V.L.; scientific editing, technical editing – Tsepelev V.L. Approval of the final text of the article – all authors.

For correspondence: Viktor L. Tsepelev, e-mail: viktorcepelev@mail.ru

Information about the authors:

Kryukova V.V., <https://orcid.org/0009-0008-2228-3351>
 Tsepelev V.L., <https://orcid.org/0000-0002-2166-5154>
 Tereshkov P.P., <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Financing. The work was carried out with the financial support of the Chita State Medical Academy within the framework of the approved research plan.

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

Received 22.01.2025

Accepted 25.08.2025

Published 30.09.2025

Введение

Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее часто встречающихся форм злокачественных новообразований. Несмотря на достигнутые успехи в комплексном лечении КРР, показатели пятилетней выживаемости сохраняются на низком уровне [1]. Наиболее перспективным направлением лечения данной категории больных является таргетная иммунотерапия, основанная

на применении ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). Последние представляют собой ко-ингибирующие молекулы, которые в физиологических условиях являются отрицательными регуляторами иммунной системы, не позволяющими развиваться аутоиммунным заболеваниям [2]. Основными ИКТ являются: CTLA-4, PD-1 и TIM-3. Злокачественные клетки способны использовать ИКТ с целью «ускользания от иммунного ответа». Ранее нами было установлено, что в опухолевой ткани и крови

увеличивается концентрация растворимой формы ингибирующих молекул (LAG-3, TIM-3, CTLA-4), а также их лигандов, что свидетельствует об участии последних в патогенезе КРР [3, 4]. Данные исследования требуют дальнейшего продолжения в плане изучения экспрессии ИКТ на иммунных клетках. В настоящее время недостаточно изучена экспрессия ко-ингибирующих белков на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов опухолевого микропокружения при КРР. Эти исследования необходимы для понимания патогенеза рака толстой кишки, механизмов развития опухолевой иммуносупрессии при КРР, а также для определения стратегии таргетной иммунотерапии.

Наиболее перспективной мишенью для иммунотерапии являются цитотоксические Т-лимфоциты, которые играют ведущую роль в механизмах онкорезистентности. Современные стратегии иммунотерапии рака направлены на повышение функциональной активности данных клеток и усиление адаптивного иммунного ответа на онкоантигены [5]. В настоящее время недостаточно изучены вопросы антигензависимой дифференцировки данных клеток при КРР. Цитотоксические Т-лимфоциты представляют собой гетерогенную популяцию, включающую наивные клетки, лимфоциты центральной и эффекторной памяти, терминально-дифференцированные CD45RA-позитивные Т-клетки (TEMRA). В процессе антигензависимой дифференцировки при злокачественных новообразованиях в крови увеличивается количество эффекторных клеток и клеток памяти [6]. Между тем, данных по субпопуляционному составу инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов недостаточно. Генерация, дифференцировка и поддержание инфильтрирующих опухоль Т-клеток памяти в функционально оптимальном состоянии имеет решающее значение в формировании противоопухолевого иммунитета. Данные исследования необходимы для понимания механизмов развития опухолевой иммуносупрессии при КРР.

Цель работы – изучение субпопуляционного состава цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессии на их поверхности ко-ингибирующих молекул в первичном очаге опухолевого роста у больных раком толстой кишки III стадии.

Методика

Под нашим наблюдением находилось 105 больных КРР III стадии, из них у 93 (88,6%) был рак ободочной кишки, у 12 (11,4%) – прямой кишки. Во всех случаях опухоль была представлена adenокарциномой. Критерии включения: диагностированный и морфологически верифицированный колоректальный рак, первичный статус заболевания. Критерии исключения: больные, получавшие химио- или лучевую терапию; аутоиммунные, ин-

фекционные заболевания; хронические воспалительные заболевания толстой кишки. Возраст пациентов основной группы составил 64,0 [56,0; 69,5] лет. В основной группе было 66 (62,9%) женщин и 39 (37,1%) мужчин. Контрольную группу составили 75 больных, которым выполнена операция на толстой кишке по поводу неопухолевых заболеваний. Возраст обследуемых контрольной группы составил 62,0 [50,0; 68,0] лет. В контрольной группе было 47 (62,7%) женщин и 28 (37,3%) мужчин. Основная и контрольная группа больных сопоставима по полу ($\chi^2=0,001, p=0,979$) и возрасту ($U=3448,0, p=0,155$).

Фрагменты опухолевой ткани, полученной во время оперативного вмешательства, гомогенизировали с применением реагентов TumorDissociationKit на гомогенизаторе GentleMACS Dissociator (Германия). Для получения суспензии клеток применяли капроновый фильтр 70 мкм (Miltenyi BiotecGmbH, Германия). Все исследования проводили в течение 6 часов после забора материала.

Исследование субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов осуществляли методом проточной цитометрии. Для этого использовали антитела против CD45 (клон J33); CD3 (клон UCHT1); CD8 (клон RPA-T8); CD45RA (клон 2H4LDH11LDB9) и CCR7 (клон G043H7). Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [7]. Протоколы окрашивания выполняли в соответствии с рекомендациями производителя. Суспензию выделенных клеток в объеме 100 мкл окрашивали вышеуказанными антителами при комнатной температуре в течение 15 мин в темноте. После окрашивания антителами эритроциты лизировали, промывали дважды стерильным PBS с использованием реактивов Beckman Coulter, США. Далее все образцы подвергли анализу на проточном цитометре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Из каждого образца собирали не менее 50000 клеток CD3+ для оценки иммунных клеток. Обработку данных выполняли при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (США).

Определяли количество инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих белки: CTLA-4 (CD152), PD-1 (CD279), Tim-3 (CD366) и CD57 методом проточной цитометрии. Для этого применяли моноклональные антитела против: CD152 (клон BNI3), CD279 (клон EH12.2H7), CD366 (клон A18087E) и CD57 (клон NC1).

Полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей. Попарное сравнение показателей основной и контрольной групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни, поскольку в исследуемых группах наблюдалось распределение признаков отлич-

ное от нормального [8]. Статистическую обработку проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США).

Результаты

Нами установлено, что у больных КРР III стадии в 1,2 раза увеличивается относительное содержание общей популяции лимфоцитов в первичном очаге опухолевого роста (26,9 [21,7; 32,6] % – в группе контроля и 32,4 [22,1; 42,9] % – у пациентов с КРР, $p=0,005$). У больных КРР III стадии не изменяется относительное содержание инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) по сравнению с группой контроля (табл. 1). Между тем, в опухолевом микроокружении происходят структурные изменения субпопуляционного состава данных иммунных клеток в зависимости от степени дифференцировки. Так, в 1,3 раза уменьшается количество наивных $CD8^+$ лимфоцитов по отношению к группе контроля, относительное содержание клеток центральной памяти ($CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^+$) увеличивается в 1,5 раза, цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти – в 1,4 раза. Одновременно с этим, в первичном очаге опухолевого роста при раке толстой кишки III стадии в 1,3 раза снижается относительное количество терминально-дифференцированных Т-клеток ($CD8^+TEMRA$) ($CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^+$) (табл. 1). У больных КРР III стадии в первичном очаге опухолевого роста в 1,9 раза увеличивается относительное содержание $CD8^+$ -позитивных клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD57.

Установлено, что у больных КРР III стадии среди изученных иммунных контрольных точек, наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии на уровне функционирования цитотоксических Т-лимфоцитов вносит цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (CTLA-4) (табл. 2). Так, у больных раком толстой кишки в очаге первичного опухолевого роста в 1,9 раза увеличивается относительное содержание $CD8^+$ -позитивных Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности CTLA-4. Одновременно с этим, в 2,5 раза увеличивалась экспрессия ко-ингибирующей молекулы TIM-3 на цитотоксических Т-лимфоцитах в опухолевой ткани. Статистически значимых различий уровня экспрессии иммунной контрольной точки PD-1 цитотоксическими Т-лимфоцитами в первичном очаге опухолевого роста у пациентов с КРР III стадии и контрольной группе не обнаружено (табл. 2).

Обсуждение

Наши исследования показали, что у больных КРР III стадии в первичном очаге опухолевого роста не изменяется относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов по сравнению с группой контроля. При изучении субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении установлено, что при КРР происходит уменьшение доли наивных клеток. Последние представляют собой популяцию клеток, не прошедших этап антиген-зависимой дифференцировки. Особенностью наивных Т-лимфоцитов является экспрессия на своей поверхности CD45RA, CD62L и CD197 (или CCR7), способ-

Таблица 1/Table 1

Цитотоксические Т-лимфоциты в первичном очаге опухолевого роста у больных колоректальным раком, Me [Q_1 ; Q_3]
Cytotoxic T-lymphocytes in the primary tumor growth site in patients with colorectal cancer, Me [Q_1 ; Q_3]

Субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов Subpopulations of cytotoxic T-lymphocytes, %	Группа контроля Control group, $n=75$	Колоректальный рак Colorectal cancer, $n=105$	Тестовая статистика Test statistics	
			U Манна–Уитни / U Mann–Whitney	Значение p / p -value
Цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+$) Cytotoxic T-lymphocytes ($CD3^+CD8^+$)	28,3 [14,5; 39,8]	27,5 [18,7; 39,0]	3775,5	0,638
$CD8^+Naïve$ ($CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^+$)	6,1 [3,2; 7,7]	4,7 [3,1; 6,6]	3202,0	0,033
$CD8^+CM$ ($CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^+$)	5,5 [2,6; 8,2]	8,4 [4,8; 13,8]	2352,0	<0,001
$CD8^+EM$ ($CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^+$)	26,7 [16,1; 37,1]	36,6 [19,6; 46,7]	2817,5	0,001
$CD8^+TEMRA$ ($CD3^+CD8^+CD45RA^+CCR7^+$)	64,4 [46,0; 76,3]	49,5 [40,3; 63,4]	2565,0	<0,001
$CD8^+CD57^+$	25,3 [18,0; 42,1]	48,2 [33,6; 59,1]	1587,5	<0,001

Примечание. Naive – наивные Т-клетки, CM – Т-клетки центральной памяти, EM – Т-клетки эффекторной памяти, TEMRA – терминально-дифференцированные Т-клетки, U – критерий Манна–Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных КРР и контрольной группы.

Note. Naive – naive T-cells, CM – central memory T-cells, EM – effector memory T-cells, TEMRA – terminally differentiated T-cells, U – Mann–Whitney test, p – significance level of differences in parameters of CRC patients and the control group.

Таблица 2/Table 2

Экспрессия иммунных контрольных точек цитотоксическими Т-лимфоцитами в первичном очаге опухолевого роста у больных колоректальным раком, Me [Q₁; Q₃]

Expression of immune checkpoints by cytotoxic T-lymphocytes in the primary tumor growth site in patients with colorectal cancer, Me [Q₁; Q₃]

Субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов Subpopulations of cytotoxic T-lymphocytes, %	Группа контроля Control group, n=75	Колоректальный рак Colorectal cancer, n=105	Тестовая статистика / Test statistics	
			U Манна–Уитни U Mann–Whitney	Значение p p-value
CD8 ⁺ CTLA-4 ⁺	8,6 [3,9; 13,3]	16,3 [13,1; 24,1]	1211,5	<0,001
CD8 ⁺ PD-1 ⁺	32,5 [17,2; 43,4]	29,0 [16,5; 39,9]	3673,0	0,443
CD8 ⁺ TIM-3 ⁺	2,8 [1,0; 4,3]	7,1 [3,7; 10,1]	1316,0	<0,001

Примечание. U – критерий Манна–Уитни, p – уровень значимости различий показателей больных КРР и контрольной группы.

Note. U – Mann–Whitney test, p – significance level of differences in parameters of CRC patients and the control group.

ствующих миграции этих клеток в лимфатические узлы. На поверхности наивных клеток зарегистрирована высокая экспрессия ко-стимулирующих белков, в частности CD28 [9]. Данный тип клеток синтезирует интерлейкин-2.

Одновременно с уменьшением количества наивных клеток нами зарегистрировано увеличение относительного содержания цитотоксических Т-лимфоцитов центральной и эффекторной памяти. Следует отметить, что по мере дифференцировки CD8-позитивные клетки изменяют не только фенотип, но и свои функциональные характеристики [10]. Т-клетки центральной памяти (СМ) экспрессируют CD45R0, CD62L, CD27, CD28. Данные клетки прошли антигензависимую дифференцировку, и они обладают способностью длительно циркулировать в организме [6].

Т-клетки эффекторной памяти (ЕМ) имеют фенотип CD45RA⁻CD45R0⁺CD62L⁻CCR7⁻. По сравнению с клетками СМ, данный тип лимфоцитов секretирует ряд цитокинов, определяющих онкорезистентность и противоопухолевый иммунитет (IFN γ и IL-4). Важнейшим отличием клеток эффекторной памяти является высокий уровень экспрессии адгезионных молекул, а также рецепторов для провоспалительных хемокинов, способствующих миграции данных клеток в первичный очаг опухолевого роста [11]. Терминально-дифференцированные CD45RA-позитивные Т-клетки (TEMRA) (CD45RA⁺CD45R0⁻CD62L⁻CCR7⁻) являются финальной стадией созревания Т-лимфоцитов. Они обладают низкой пролиферативной активностью, но в то же время обладают повышенной способностью к синтезу ряда эффекторных молекул, определяющих силу противоопухолевого иммунного ответа [6].

Более того, результаты наших исследований показали, что в очаге злокачественного роста при КР уменьшается количество терминально-дифференцированных Т-клеток (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CCR7⁻). Этот феномен, ве-

роятно, связан с истощением и апоптозом данного типа клеток в очаге опухолевого роста.

До настоящего времени недостаточно изучены цитотоксические Т-лимфоциты опухолевого микроокружения, экспрессирующие CD57. Нами получены интересные данные, свидетельствующие о повышении экспрессии CD57 на CD8-позитивных клетках. Роль CD8⁺CD57⁺ лимфоцитов в патогенезе КРР требует дальнейшего изучения. Между тем, уже в настоящее время известно, что Т-клетки CD57⁺ PD-1⁻ CD8⁺ секрецируют перфорин и гранзины, являющиеся ключевым фактором киллинга злокачественных клеток [12].

Проведенные исследования показали, что у больных КРР III стадии в 1,9 раза увеличивается экспрессия ко-ингибирующего белка CTLA-4 на инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитах. Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, CD152) является ко-ингибирующим белком, инициация экспрессии которого происходит после активации Т-лимфоцитов. К молекуле CTLA-4 существует 2 лиганда: B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), которые находятся на поверхности антигенпрезентирующих клеток [13]. Основная функция данного белка заключается в подавлении пролиферации Т-лимфоцитов, которая происходит после взаимодействия CD80 или CD86 с CTLA-4. Полученные данные свидетельствуют о том, что ко-ингибирующая молекула CTLA-4 вносит вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии у больных КРР на уровне функционирования CD8-позитивных лимфоцитов.

Нами установлено, что на инфильтрирующих опухоль цитотоксических Т-лимфоцитах у больных КРР III стадии в 2,5 раза возрастает экспрессия мембранных белка TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain-3). Данная ко-ингибирующая молекула также экспрессируется на различных иммунных клетках: регуляторных Т-клет-

ках, естественных киллерах, дендритных клетках [14]. Лиганд молекулы TIM-3 – Galectin-9 экспрессируется на злокачественных клетках. Механизм, посредством которого TIM-3 способствует дисфункции CD8-позитивных клеток, до конца не известен. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что точкой приложения молекулы TIM-3 в опухолевом микроокружении больных раком толстой кишки являются цитотоксические Т-лимфоциты.

Нами не установлено статистически значимых различий уровня экспрессии молекулы PD-1 цитотоксическими Т-лимфоцитами у данной категории пациентов. Таким образом, наибольший вклад в формирование опухолевой иммуносупрессии у больных КРР III стадии на уровне функционирования инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов вносят ко-ингибирующие белки CTLA-4 и TIM-3. Полученные результаты имеют важное практическое значение, с одной стороны, для понимания механизмов развития опухолевой иммуносупрессии, с другой стороны – для определения стратегии таргетной иммунотерапии больных с КРР, основанной на использовании моноклональных антител к указанным ко-ингибирующим белкам.

Выводы

В первичном очаге опухолевого роста при КРР III стадии изменяется субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов, что выражается в уменьшении доли наивных клеток и терминально-дифференцированных Т-клеток с одновременным увеличением процентного содержания клеток центральной и эффекторной памяти. У больных с КРР увеличивается относительное содержание в опухолевой ткани цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD57.

У больных КРР III стадии увеличивается экспрессия ко-ингибирующих молекул (CTLA-4 и TIM-3) на цитотоксических Т-лимфоцитах опухолевого микроокружения.

Литература

(п.п. 1; 2; 5; 6; 9; 11-14 см. References)

3. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Уровень ко-ингибирующих иммунных контрольных точек в ткани опухоли у пациентов с новообразованиями толстой кишки. *Молекулярная медицина*. 2023; 21(1): 56-60. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-01-08>
4. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Концентрация ко-ингибирующих иммунных контрольных точек и их лигандов в крови у пациентов с опухолью толстой кишки. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(1): 56-62. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.01.56-62>
7. Серебрякова М.К., Ильвес А.Г., Лебедев В.М., Новоселова О.М., Прахова Л.Н., Кудрявцев И.В. Субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови и спинномозговой жидкости при рассеянном склерозе. *Российский иммунологический журнал*. 2023; 26(2): 149-60. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1533-CTC>
8. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 140-50.
10. Новик А.В., Кудрявцев И.В., Нехаева Т.Л., Емельянова Н.В., Данилова А.Б., Ефремова Н.А. и др. Прогностическое и предиктивное значение Т-клеток памяти в периферической крови у больных неоперабельной или метастатической меланомой. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17(11): 10-4. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-11-10-14>

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3): 209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Shiravand Y., Khodadadi F., Kashani S.M.A., Hosseini-Fard S.R., Hosseini S., Sadeghirad H., et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Current Oncology*. 2022; 29(5): 3044-3060. <https://doi.org/10.3390/curonco29050247>
3. Chetverjakov A.V., Tsepelev V.L. Level of co-inhibitory immune checkpoints in tumor tissue in patients with colon neoplasms. *Molekulyarnaya meditsina*. 2023; 21(1): 56-60. <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-01-08> (in Russian)
4. Chetverjakov A.V., Tsepelev V.L. Concentration of co-inhibitory immune checkpoints and their ligands in the blood of patients with colon tumor. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2023; 67(1): 56-62. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.01.56-62> (in Russian)
5. Zheng Z., Wieder T., Mauerer B., Schäfer L., Kesselring R., Braumüller H. T Cells in Colorectal Cancer: Unravelling the Function of Different T Cell Subsets in the Tumor Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(14): 11673. <https://doi.org/10.3390/ijms241411673>
6. Christo S.N., Park S.L., Mueller S.N., Mackay L.K. The multifaceted role of tissue-resident memory T cells. *Annual Review of Immunology*. 2024; 42(1): 317-45. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-020220>
7. Serebryakova M.K., Ilves A.G., Lebedev V.M., Novoselova O.M., Prahova L.N., Kudryavtsev I.V. Subpopulation composition of cytotoxic T-lymphocytes in peripheral blood and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2023; 26(2): 149-60. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1533-CTC> (in Russian)
8. 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)
9. Kawabe T., Yi J., Sprent J. Homeostasis of naive and memory T lymphocytes. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2021; 13(9): 037879. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a037879>
10. Novik A.V., Kudryavtsev I.V., Nekhaeva T.L., Emelyanova N.V., Danilova A.B., Efremova N.A., et al. Prognostic and predictive value of memory T cells in peripheral blood of patients with inoperable or metastatic melanoma. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021; 17(11): 10-14. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-11-10-14> (in Russian)
11. Kwiecień I., Rutkowska E., Sokołowski R., Bednarek J., Raniszewska A., Jahnz-Rozyk K., et al. Effector memory T cells and CD45RO+ Regulatory T cells in metastatic vs. Non-metastatic lymph nodes in lung

cancer patients. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 864497. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.864497>

12. Hossain M.A., Liu G., Dai B., Si Y., Yang Q., Wazir J., et al. Reinvigorating exhausted CD8+ cytotoxic T lymphocytes in the tumor microenvironment and current strategies in cancer immunotherapy. *Medical Research Reviews*. 2021; 41(1): 156-201. <https://doi.org/10.1002/med.21727>

13. Sobhani N., Tardiel-Cyril D.R., Davtyan A., Generali D., Roudi R., Li Y. CTLA-4 in regulatory T cells for cancer immunotherapy. *Cancers*. 2021; 13(6): 1440. <https://doi.org/10.3390/cancers13061440>

14. Joller N., Anderson A.C., Kuchroo V.K. LAG-3, TIM-3, and TIGIT: Distinct functions in immune regulation. *Immunity*. 2024; 57(2): 206-22. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.01.010>

Сведения об авторах:

Крюкова Виктория Викторовна, канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России;

Цепелев Виктор Львович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России;

Терешков Павел Петрович, канд. мед. наук, зав. лаб. экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии «НИИ Молекулярной медицины» ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.