

ОСНОВНЫЕ И МИНОРНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ: ЛОКАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

А. Б. Сагакянц¹, Е. А. Дженкова¹, Э. А. Мирзоян^{1✉}, И. А. Новикова¹, Е. Ю. Златник¹,
Е. С. Бондаренко¹, А. В. Шапошников¹, А. А. Маслов¹, О. Ю. Каймакчи²,
Ю. В. Пржедецкий¹, А. Н. Шевченко¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Выявить особенности состава иммунокомпетентных клеток при раке ободочной кишки (РОК) в зависимости от стадии процесса и выделить прогностические факторы течения заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов РОК: I стадия – 4 пациента (8 %), II – 25 (50 %), III – 21 (42 %). Всем больным на начальном этапе было выполнено стандартное оперативное вмешательство. Полученный материал был использован для последующих исследований: из ткани опухоли, перитуморальной зоны (1–3 см от опухоли) была получена клеточная суспензия, которую обрабатывали при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) для выявления основных субпопуляций лейкоцитов и лимфоцитов.

Результаты. В тканях опухолей группы пациентов I + II стадии отмечено уменьшение относительного количества ДП, ДН, NKT и CD19+ по сравнению с перитуморальной зоной на 33 %, 42 %, 31 % и 82 % соответственно. В тканях опухоли пациентов с III стадией выявлено повышение относительного количества CD3+, CD4+, NK на 57 %, 34 %, 48 % и снижение ДП, ДН, NKT, CD19+ на 33 %, 74 %, 31 %, 59 % по сравнению с тканью перитуморальной зоны. В опухоли выявлено уменьшение ДП, ДН, NKT, CD19+ на 78 %, 74 %, 39 %, 60 %, а также увеличение относительного количества лимфоцитов по сравнению с линией резекции на 138 % соответственно. При проведении сравнительного анализа локальных иммунологических показателей в тканях опухолей больных РОК выявлено, что в тканях опухолей группы пациентов III стадии отмечено увеличение относительного количества лимфоцитов и CD19+ на 58 % и 87 % и снижение ДП и ДН на 33 % и 27 % по сравнению с тканями опухолей группы I + II стадии.

Заключение. Таким образом, полученные особенности локального популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при РОК в зависимости от стадии опухолевого процесса могут быть использованы при прогнозировании клинического течения заболевания.

Ключевые слова:

онкология, рак ободочной кишки, локальный клеточный иммунитет

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (протокол № 32 от 08.10.2020 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: работа выполнена в рамках выполнения государственного задания по теме «Разработка прогностических и предиктивных алгоритмов на основе выявления новых иммунологических и молекулярно-генетических характеристик злокачественных опухолей и их микроокружения», рег. № 121031100251-9.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бондаренко Е. С., Шапошников А. В., Маслов А. А., Каймакчи О. Ю., Пржедецкий Ю. В., Шевченко А. Н. Основные и минорные популяции лимфоцитов: локальные особенности при различных стадиях рака ободочной кишки. Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1):34-42. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>, <https://elibrary.ru/hchskm>

Статья поступила в редакцию 11.10.2022; одобрена после рецензирования 10.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бондаренко Е. С., Шапошников А. В., Маслов А. А., Каймакчи О. Ю., Пржедецкий Ю. В., Шевченко А. Н.

MAJOR AND MINOR POPULATIONS OF LYMPHOCYTES: LOCAL FEATURES IN DIFFERENT STAGES OF COLON CANCER

A. B. Sagakyants¹, E. A. Dzhenskova¹, E. A. Mirzoyan^{1✉}, I. A. Novikova¹, E. Yu. Zlatnik¹, E. S. Bondarenko¹, A. V. Shaposhnikov¹, A. A. Maslov¹, O. Yu. Kaymakchi², Yu. V. Przhedetskiy¹, A. N. Shevchenko¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Was to reveal characteristics of the immunocompetent cells in colon cancer (CC) according to the disease stage, and to identify prognostic factors of cancer development.

Materials and methods. The study included 50 patients with CC: stage I – 4 patients (8 %), II – 25 (50 %), III – 21 (42 %). All patients underwent standard surgical intervention at the initial stage, the obtained material was used for subsequent studies: a cell suspension was obtained from the tumor tissue, peritumoral zone (1–3 cm from the tumor), which was treated with an antibody panel (Becton Dickinson, USA) to identify the main subpopulations of leukocytes and lymphocytes.

Results. The tumor tissues of patients with stages I + II showed a decrease in the relative number of DP, DN, NKT and CD19+, compared to peritumoral tissues, by 33 %, 42 %, 31 % and 82 % respectively. Tumor tissues of stage III patients demonstrated elevated relative numbers of CD3+, CD4+, NK by 57 %, 34 %, 48 %, and decreased DP, DN, NKT, CD19+ by 33 %, 74 %, 31 %, 59 %, compared to peritumoral tissues. DP, DN, NKT and CD19+ in the tumor decreased by 78 %, 74 %, 39 %, 60 %, respectively, and the relative number of lymphocytes increased by 138 %, compared to the tissues of the resection line. A comparative analysis of local immunological parameters in the tumor tissues of patients with CC revealed that the relative numbers of lymphocytes and CD19+ were 58 % and 87 % higher, and DP and DN were 33 % and 27 % lower in tumor tissues of stage III patients, compared to tumor tissues of stage I + II patients.

Conclusion. Thus, the obtained features of the local population and subpopulation composition of immunocompetent cells in CC, depending on the stage of the tumor process, can be used to predict the clinical course of the disease.

Keywords:

oncology, colon cancer, local cellular immunity

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

The work followed the ethical principles set forth by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013). The study was approved by the Ethics Committee of the National Medical Research Centre for Oncology (Protocol No. 32 of 10/08/2020). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: the work was performed as part of the state assignment on the "Development of prognostic and predictive algorithms based on the identification of new immunological and molecular genetic characteristics of malignant tumors and their microenvironment" topic, regist. No. 121031100251-9.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Sagakyants A. B., Dzhenskova E. A., Mirzoyan E. A., Novikova I. A., Zlatnik E. Yu., Bondarenko E. S., Shaposhnikov A. V., Maslov A. A., Kaymakchi O. Yu., Przhedetskiy Yu. V., Shevchenko A. N. Major and minor populations of lymphocytes: local features in different stages of colon cancer. South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1):34-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-4>, <https://elibrary.ru/hchskm>

The article was submitted 11.10.2022; approved after reviewing 10.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости от онкозаболеваний в РФ [1; 2]. Около 60 % случаев КРР приходится на рак ободочной кишки (РОК), который занимает 4 место в структуре онкозаболеваемости женского пола, 5 место – мужского [3].

На сегодняшний день существует большое количество современных методов диагностики онкопроцесса. Однако, несмотря на это, уровень показателя запущенности опухолей толстой кишки остается достаточно на высоком уровне. Как правило, на момент обращения пациентов, онкопроцесс имеет запущенные стадии [4; 5].

Все больше исследований в онкологии связано с изучением роли звеньев иммунной системы в возникновении, течении, а также прогрессировании онкопроцесса. Доказана ее двойственная роль: с одной стороны, наличие противоопухолевых эффектов, с другой – опухоль-активирующих. Этот факт определяет актуальность изучения роли отдельных компонентов как врожденного, так и адаптивного иммунитета в колоканцерогенезе.

Иммунной системе желудочно-кишечного тракта принадлежит важная роль в защите организма от действия инфекционных агентов и токсинов, осуществляется их инактивация и элиминация. Доказано, что как местные, так и системные воспалительные реакции играют важную роль в прогрессировании опухолевого процесса, влияя тем самым на исход заболевания [6; 7]. Колоректальные опухоли инфильтрированы иммунными и воспалительными клетками, наиболее значимыми из которых являются Т-лимфоциты. Также известно, что ткань опухолей толстой и прямой кишки содержит в себе малое количество Т-лимфоцитов с CD4+ и CD8+ рецепторами [8].

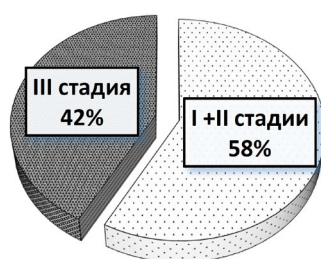


Рис. 1. Распределение больных по стадии заболевания.

Инфильтрацию макрофагами опухоли и перифокальной зоны используют в качестве фактора прогноза: низкую плотность инфильтрации связывают с высокими инвазивными свойствами опухолей [9; 10]. В литературе имеется ряд работ, посвященных изучению опухоль-инфильтрирующих иммунокомпетентных клеток и оценке их прогностической значимости при КРР, которые весьма противоречивы [11-13]. Не вызывает сомнения высокая важность изучения роли опухолевой инфильтрации лимфоцитов, определяющих биологические свойства опухоли и особенности клинического течения заболевания. При этом существует малое количество информации, отражающей особенности лимфоцитарной инфильтрации в опухолевой ткани, перифокальной зоне, линии резекции в зависимости от стадии заболевания, что и определяет цель исследования.

Цель исследования: выявить особенности популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток локально при раке ободочной кишки в зависимости от стадии процесса и выделить прогностические факторы течения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 50 пациентов РОК, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России: из них 26 женщин (52 %), средний возраст которых составил $67 \pm 0,4$ года и 24 мужчины (48 %), средний возраст – $66 \pm 0,3$ лет.

По результатам послеоперационного гистологического анализа выявлено следующее распределение по стадиям РОК: I – 4 пациента (8 %), II – 25 (50 %), III – 21 (42 %), в последующем пациенты I и II группы были объединены (рис. 1).

Распространение опухоли в пределах кишечной стенки (T1–3) было отмечено у 38 (76 %) пациентов, а опухоль, которая проросла в другие органы и/или висцеральную брюшину T4 – у 12 (24 %). Региональные лимфатические узлы (л.у.) (N+) поражены у 27 пациентов (54 %). На 1-ом этапе лечения всем пациентам было проведено оперативное вмешательство с забором материала для последующих исследований. Из тканей опухолей, перитуморальной зоны, линии резекции была получена клеточная суспензия, обработанная при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) с целью идентификации основных популяций и субпопуляций лейко-

цитов и лимфоцитов с использованием проточного цитометра BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA). Результаты выражались в относительном количестве основных популяций и субпопуляций лимфоцитов: CD45+ – общее число лимфоцитов (Лимф), CD3+ – Т-лимфоциты, CD3+CD4+ – Т-лимфоциты хелперы, CD3+CD8+ – цитотоксические Т-лимфоциты, CD3+CD4+CD8+ – двойные позитивные лимфоциты (ДП), CD3+CD4-CD8- – двойные отрицательные лимфоциты (ДН), CD3-CD56+CD16+ – NK-лимфоциты, CD3-CD56+CD16- – NKT лимфоциты, CD19+ – В-лимфоциты по отношению к общему числу лимфоцитов.

Статистическую обработку полученных результатов проводилась с использованием пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США), что предполагало расчёт основных статистических характеристик выборок, определение характера распределения определяемых показателей с использованием критерия Шапиро-Уилка. В связи с тем, что полученные результаты не подчинялись закону нормального распределения, достоверность отличий между

выборками оценивали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был проведен сравнительный анализ относительного количества основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в зависимости от стадии, глубины поражения опухоли кишечной стенки (Т), наличия или отсутствия поражения регионарных лимфатических узлов (N).

При проведении анализа данных в зависимости от стадии опухолевого процесса, выявлено, что в тканях опухолей группы пациентов I-II стадии отмечено уменьшение относительного количества ДП и ДН клеток, NKT- и CD19+ лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями в перитуморальной зоне на 33 %, 42 %, 31 % и 82 % соответственно ($p < 0,05$). По сравнению с условно здоровой тканью

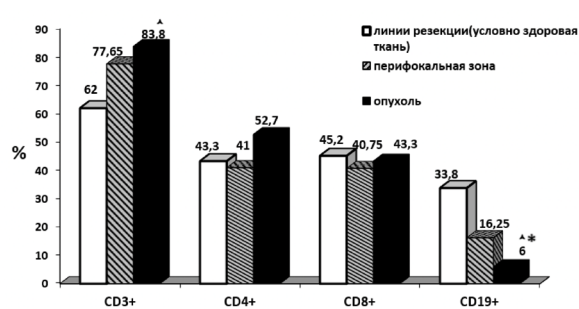


Рис. 2. Субпопуляционный состав в тканях группы пациентов I – II стадий рака ободочной кишки.
 Примечание: Δ – статистически достоверные отличия от показателей линии резекции (условно здоровой ткани);
 * – статистически достоверные отличия от показателей перитуморальной зоны.

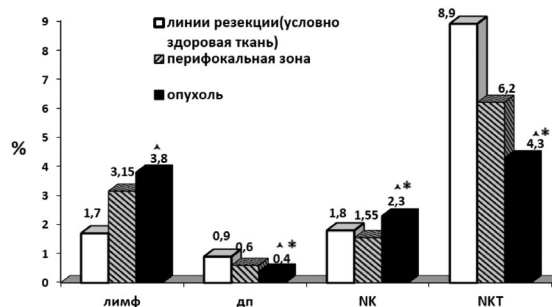
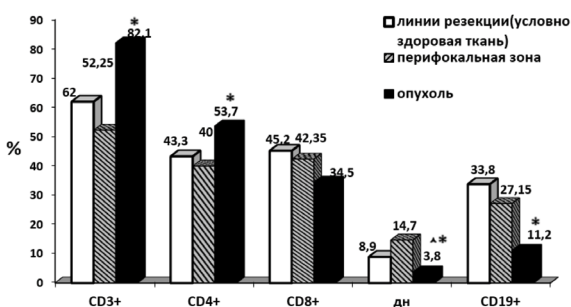


Рис. 3. Субпопуляционный состав в тканях группы пациентов с III стадией рака ободочной кишки.
 Примечание: Δ – статистически достоверные отличия от показателей линии резекции (условно здоровой ткани);
 * – статистически достоверные отличия от показателей перитуморальной зоны.

во фрагментах опухолей отмечено увеличение относительного количества Т-лимфоцитов, CD3+ и NK клеток на 41 %, 35 %, 50 %, в то время как содержание ДП-, ДН-, NKT-, CD19+ лимфоцитов было снижено на 33 %, 42 %, 31 %, 82 % ($p < 0,05$).

В перитуморальной зоне отмечено низкое содержание CD19+ (на 52 %), а также повышенное содержание Лимф, CD8+, ДП, NK, NKT на 62 %, 25 %, 27 %, 36 % и 69 % соответственно по сравнению с показателями в линии резекции ($p < 0,05$) (рис. 2).

Анализ результатов исследования тканей пациентов с III стадией РОК показал, что в опухолевой ткани отмечается повышение относительного количества CD3+, CD4+, NK лимфоцитов на 57 %, 34 %, 48 % и снижение ДП, ДН, NKT, CD19+ клеток на 33 %, 74 %, 31 %, 59 % по сравнению с тканью перитуморальной зоны ($p < 0,05$). В опухоли отмечается уменьшение ДП, ДН, NKT, CD19+ на 78 %, 74 %, 39 %, 60 %, на фоне чего выявлено увеличение относительного количества лимфоцитов по сравнению с линией резекции на 138 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

Проведение сравнительного анализа локальных иммунологических показателей в тканях опухолей больных РОК выявило, что в тканях опухолей группы пациентов с III стадией отмечено увеличение относительного количества лимфоцитов и CD19+ клеток на 58 % и 87 % и снижение ДП и ДН лимфоцитов на 33 % и 27 % по сравнению с тканями опухолей группы I и II стадии ($p < 0,05$) (рис. 4).

На основании полученных данных, выявлено, что опухоль характеризуется накоплением Т-лимфоцитов, в частности, Т-хелперно-индукторных и В-клеток (CD19+), что особенно выражено при III стадии заболевания у больных РОК и низким содержанием ДП и ДН лимфоцитов, а также NKT-клеток.

Существующие данные в литературе свидетельствуют о том, что ткань опухолей ободочной и прямой кишки инфильтрирована малым количеством Т-лимфоцитов. В 1987 г. J. R. Jass et al. было показано, что выраженная лимфоцитарная инфильтрация перифокальной зоны является прогностическим фактором более длительной общей выживаемости

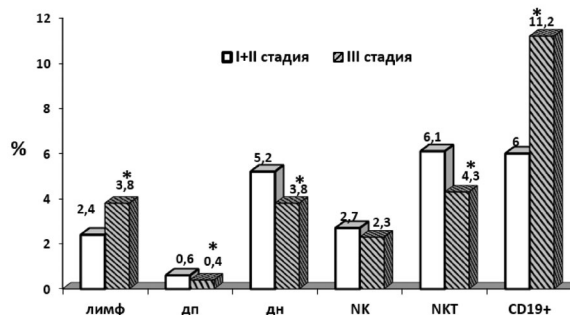
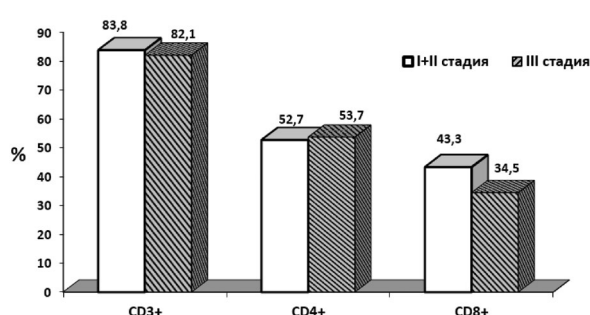


Рис. 4. Субпопуляционный состав в тканях опухоли группы пациентов рака ободочной кишки в зависимости от стадии. Примечание: * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

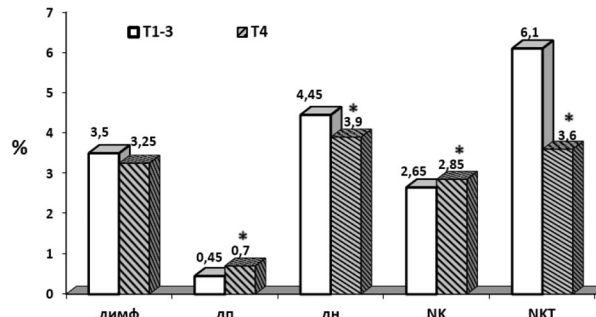
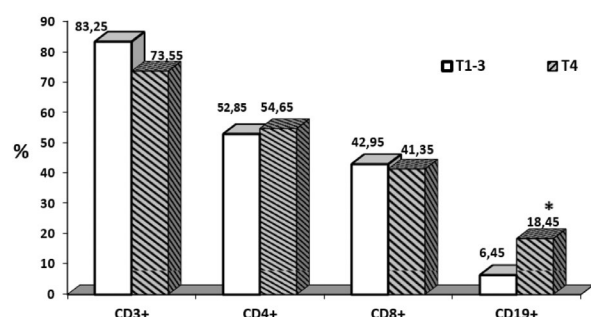


Рис. 5. Субпопуляционный состав в тканях опухоли группы пациентов рака ободочной кишки в зависимости от критерия Т. Примечание: * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

пациентов КРР [11-13]. Доказано, что выраженное накопление CD8+ Т-клеток в ткани опухоли коррелирует с более длительной выживаемостью пациентов [14; 15].

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов в опухолевой ткани в зависимости от критерия уровня инвазии опухоли кишечной стенки (Т) показал, что в тканях опухолей группы пациентов Т4 отмечено увеличение относительного количества ДП клеток и CD19+ лимфоцитов по сравнению с тканями групп Т1-3 на 56 % и 186 % соответственно ($p < 0,05$), а также снижение относительного количества NKT лимфоцитов на 41 % ($p < 0,05$) (рис. 5).

При сравнении полученных результатов в зависимости от поражения лимфатических узлов отмечено, что в тканях опухолей группы пациентов с поражением узлов (N+) отмечено увеличение относительного количества лимфоцитов и CD19+ на 96 % и 97 %, а также снижение относительного количества NKT-лимфоцитов на 32 % по сравнению с тканями опухолей группы пациентов N0 ($p < 0,05$) (рис. 6).

Полученные нами результаты несколько противоречат данным Tachibana T. et al., согласно которым инфильтрация опухоли NKT-клетками положительно коррелировала с меньшим числом метастазов в лимфоузлы [16].

Группой авторов A. C. Diederichsen et al. было продемонстрировано, что низкое соотношение CD4+/CD8+, т.е. превалирование в опухоли цитотоксических Т-лимфоцитов на фоне снижения Т-клеток с хелперно-индукторной функцией, является прогностическим фактором длительной выживаемости больных КРР [17]. Полученные в нашем исследовании данные, указывающие на определенные особенности тканевого состава иммунокомпетент-

ных клеток в опухоли и ее микроокружении, в ряде случаев согласуются с данными других авторов и могут, по нашему мнению, являться основанием для разработки критериев прогноза развития метастазов КРР [18].

ДН лимфоциты – клетки Пинокио (Pinocchio cells) являются промежуточными элементами дифференцирующихся Т-лимфоцитов. Данный тип клеток по функциональной активности напоминает клетки врожденного иммунитета, они формируют ранние барьерные образования, направленные на поддержание иммунного гомеостаза [19].

При изучении особенностей иммунологической организации сарком мягких тканей показано, что в ткани рецидивных сарком отмечается высокий уровень ДН Т-лимфоцитов, которые принадлежат к субпопуляции Т-клеток с TCR $\gamma\delta$ и могут обладать свойствами Tregs [20]. Повышение их уровня в крови при некоторых злокачественных опухолях предполагает некоторые негативные изменения иммунного статуса [21].

Однако есть и противоположное мнение, согласно которому как ДН, так и ДП лимфоциты, являясь клетками врожденного иммунитета, имеют обратное действие. В нашем исследовании обнаружилась обратная тенденция – в случае прогрессирования заболевания, его более поздних стадий или наличия метастазов, сопровождалось увеличением содержания данных клеток, что, однако, не позволяет делать окончательный вывод о функциональном значении данного факта.

В настоящее время не существует однозначного мнения о роли В-лимфоцитов в развитии опухолей и чувствительности к проводимой терапии. Показано, что в крови онкобольных повышается количество циркулирующих антител, а в опухоли-

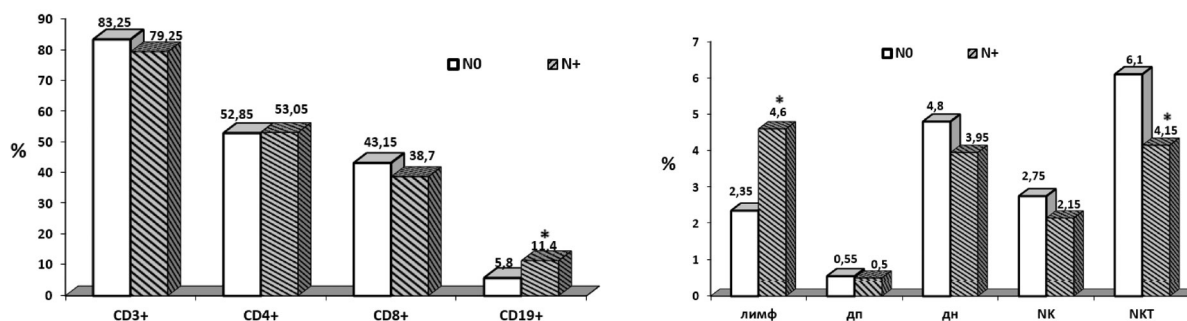


Рис. 6. Субпопуляционный состав в тканях опухоли группы пациентов РОК в зависимости от критерия N.
 Примечание: * – статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

вой ткани инфильтрирующих опухоль В-лимфоцитов, которые выполняют защитную функцию [22]. Согласно другому мнению, В-клетки увеличивают агрессивность опухоли, ухудшая тем самым прогноз [23]. При некоторых условиях В-клетки могут осуществлять функцию антигенпрезентирующих клеток: экспрессировать стимулирующие молекулы CD80, CD86 и ICOS и активировать CD4+, CD8+ Т-клетки [24]. Однако активированные В-лимфоциты и плазмациты синтезируют антитела, блокирующие антигены опухолевых клеток, нарушая их распознавание [25]. Показано, что одной из разновидностей В-лимфоцитов являются клетки с высоким регуляторным потенциалом, который выражается в секреции ИЛ-10, ИЛ-35, ИЛ-6, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), что обуславливает иммуносупрессию противоопухолевого иммунитета [26]

Несмотря на определенные отличия в результатах изучения иммунологического микроокружения различных злокачественных опухолей, полученных различными исследовательскими группами, понимание механизмов, вовлеченных во взаимодействие между клетками опухоли и микроокружением, открывает большую перспективу для изменения стратегии лечения, которая поможет бороться с опухолями более эффективно [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ткань опухоли при РОК характеризуется накоплением Т-хелперно-индукторных лимфоцитов и В-клеток (CD19+) и истощением ДП и ДН лимфоцитов, а также снижением числа НКТ-клеток, что более выражено при III стадии заболевания у больных РОК.

2. При III стадии заболевания при РОК отмечается снижение активности локального врожденного иммунитета, что проявляется в уменьшении содержания в первичной опухоли НКТ-клеток, а также напряжением гуморального звена иммунитета, за счет высокого содержания опухолевых CD19+ лимфоцитов, та же тенденция наблюдается при поражении региональных лимфоузлов (N+).

3. Возможно, повышенное количество CD19+ клеток является фактором, предрасполагающим к возникновению лимфогенного метастазирования, а также может быть связано с более запущенной стадией РОК.

Таким образом, полученные данные об особенностях локального популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при раке ободочной кишки в зависимости от стадии, Т и N могут быть использованы в прогнозе клинического течения заболевания.

Список источников

1. Кит О. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2013;23(3):65–71.
2. Мараткызы М., Кабилдина Н. А., Бейсенаева А. Р. Сарлыбаева В. О. Эпидемиологические аспекты колоректального рака. Медицина и экология. 2020;(2(95)):15–20.
3. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с.
4. Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю., Шапошников А. В. и др. Оценка экспрессии Толл-подобных рецепторов при раке ободочной кишки. Исследования и практика в медицине. 2022;9(4):63–71. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-6>, EDN: FMSXBE
5. Осомбаев М. Ш., Джексенов М. Д., Сатыбалдиев О. А., Абдрасулов К. Д., Макимбетов Э. К., Кузикеев М. А. Эпидемиология колоректального рака. Научное обозрение. Медицинские науки. 2021;1:37-42. EDN: LYEMDE
6. Кит О. И., Дженкова Е. А., Мирзоян Э. А., Сагакянц А. Б., Бондаренко Е. С., Златник Е. Ю. и др. Особенности локального клеточного иммунитета при раке ободочной кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса. Современные проблемы науки и образования. 2022;(3):86. <https://doi.org/10.17513/spno.31695>, EDN: BEXJYR
7. Кит О. И., Златник Е. Ю., Никипелова Е. А., Геворкян Ю. А., Аверкин М. А., Новикова И. А. и др. Особенности общего и локального иммунитета при одиночном и синхронном первично-множественном раке толстой кишки. Современные проблемы науки и образования. 2012;(5):38.
8. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011 Mar 25;331(6024):1565–1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
9. Gratz IK, Rosenblum MD, Abbas AK. The life of regulatory T cells. Ann N Y Acad Sci. 2013 Apr;1283:8–12. <https://doi.org/10.1111/nyas.12011>

10. Väyrynen JP, Tuomisto A, Klintrup K, Mäkelä J, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. Detailed analysis of inflammatory cell infiltration in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2013 Oct 1;109(7):1839–1847. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.508>
11. Кит О. И., Франциянц Е. М., Никпелова Е. А., Комарова Е. Ф., Козлова Л. С., Таварян И. С. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(2(114)):40–45.
12. Pages F, Galon J, Fridman WH. The essential role of the in situ immune reaction in human colorectal cancer. *J Leukoc Biol*. 2008 Oct;84(4):981–987. <https://doi.org/10.1189/jlb.1107773>
13. Grizzi F, Bianchi P, Malesci A, Laghi L. Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013 Jan 14;19(2):174–184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i2.174>
14. Mei Z, Liu Y, Liu C, Cui A, Liang Z, Wang G, et al. Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Mar 18;110(6):1595–1605. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.46>
15. Chiba T, Ohtani H, Mizoi T, Naito Y, Sato E, Nagura H, et al. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis. *Br J Cancer*. 2004 Nov 1;91(9):1711–1717. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602201>
16. Tachibana T, Onodera H, Tsuruyama T, Mori A, Nagayama S, Hiai H, et al. Increased intratumor Valpha24-positive natural killer T cells: a prognostic factor for primary colorectal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2005 Oct 15;11(20):7322–7327. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0877>
17. Noshio K, Baba Y, Tanaka N, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt JA, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol*. 2010 Dec;222(4):350–366. <https://doi.org/10.1002/path.2774>
18. Никпелова Е. А., Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А., Владимиров Л. Ю. и др. Иммунологические критерии развития отдаленных метастазов рака толстой кишки. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;(3-2(195-2)):96–101. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2017-3-2-96-101>, EDN: ZQTDAB
19. Хаитов Р. М., Кадагидзе З. Г. *Иммунитет и рак*. М.: ГЭОТАР-медиа, 2018, 121 с.
20. Kawai K, Uchiyama M, Hester J, Wood K, Issa F. Regulatory T cells for tolerance. *Hum Immunol*. 2018 May;79(5):294–303. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.12.013>
21. Златник Е. Ю., Новикова И. А., Непомнящая Е. М., Селютина О. Н., Аушева Т. В., Алиев Т. А. и др. Возможность прогнозирования эффективности лечения сарком мягких тканей на основе особенностей их иммунологического окружения. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(1):167–173.
22. Schmidt M, Hellwig B, Hammad S, Othman A, Lohr M, Chen Z, et al. A comprehensive analysis of human gene expression profiles identifies stromal immunoglobulin κ C as a compatible prognostic marker in human solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2012 May 1;18(9):2695–2703. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2210>
23. Zhou X, Su YX, Lao XM, Liang YJ, Liao GQ. CD19(+)IL-10(+) regulatory B cells affect survival of tongue squamous cell carcinoma patients and induce resting CD4(+) T cells to CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells. *Oral Oncol*. 2016 Feb;53:27–35. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.11.003>
24. Berntsson J, Nodin B, Eberhard J, Micke P, Jirström K. Prognostic impact of tumour-infiltrating B cells and plasma cells in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2016 Sep 1;139(5):1129–1139. <https://doi.org/10.1002/ijc.30138>
25. Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, Hagler M, Bowne W, Pincus MR, et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol*. 2008 Sep;153(3):401–409. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x>
26. Lindner S, Dahlke K, Sontheimer K, Hagn M, Kaltenmeier C, Barth TFE, et al. Interleukin 21-induced granzyme B-expressing B cells infiltrate tumors and regulate T cells. *Cancer Res*. 2013 Apr 15;73(8):2468–2479. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3450>
27. Зибиров Р. Ф., Мозеров С. А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2018;7(2):67–72. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187267-72>

Информация об авторах:

Сагалянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Дженкова Елена Алексеевна – д.б.н., доцент, ученый секретарь, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Новикова Инна Арнольдовна – к.м.н., заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6496-9641>, SPIN: 4810-2424, AuthorID: 726229, Researcher ID: E-7710-2018, Scopus Author ID: 7005153343

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>, SPIN: 4137-7410, AuthorID: 327457, Scopus Author ID: 6603160432

Бондаренко Елена Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>, SPIN: 3117-4040, AuthorID: 865798, Scopus Author ID: 57200132337

Шапошников Александр Васильевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2281>, SPIN: 8756-9438, AuthorID: 712823

Маслов Андрей Александрович – д.м.н., профессор, главный врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>, SPIN: 5963-5915, AuthorID: 817983

Каймакчи Олег Юрьевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. AuthorID: 335064

Пржедецкий Юрий Валентинович – д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивно-пластической хирургии и онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3976-0210>, SPIN: 3888-6265, AuthorID: 702006, ResearcherID: ATT-7598-2020, Scopus Author ID: 57188731912

Шевченко Алексей Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>, SPIN: 2748-2638, AuthorID: 735424, ResearcherID: Y-5387-2018, Scopus Author ID: 57192283096

Вклад авторов:

Сагакянц А. Б., Дженкова Е. А., Новикова И. А. – научное редактирование;

Мирзоян Э. А. – написание текста, обработка материала;

Златник Е. Ю., Бондаренко Е. С., Шапошников А. В., Маслов А. А., Каймакчи О. Ю., Пржедецкий Ю. В., Шевченко А. Н. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.