

УДК 616.345-006.6:577.218:577.27
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-78-86>

Галектин-1 и галектин-3 как модуляторы системного баланса CD4⁺ Т-лимфоцитов при колоректальном раке

Полетика В.С.¹, Рейнгардт Г.В.², Курносенко А.В.^{1,2}, Колобовникова Ю.В.¹,
Уразова О.И.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

² Томский областной онкологический диспансер (ТООД)
Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, 115

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка взаимосвязей между уровнем галектина-1 и галектина-3 в плазме крови и субпопуляционным составом CD4⁺ Т-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg) у больных колоректальным раком (КРР), а также определение *in vitro* прямого модулирующего влияния опухоль-ассоциированных галектинов 1 и 3 на экспрессию ключевых транскрипционных факторов (T-bet, RORC2, Foxp3) Т-лимфоцитов.

Материалы и методы. В исследование включены 26 пациентов с КРР и 17 здоровых доноров. Концентрацию галектинов 1 и 3 в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Субпопуляции лимфоцитов анализировали методом проточной цитофлуориметрии. Для оценки *in vitro* иммуномодулирующего действия галектинов 1 и 3 использовали модель Transwell-сокультивирования клеточной линии аденокарциномы толстой кишки COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов крови больных КРР с применением селективных ингибиторов галектина-1 (ОТХ008) и галектина-3 (GB1107). Экспрессию мРНК изучаемых генов оценивали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. У больных КРР выявлено снижение доли циркулирующих в крови Th1- и Th17-лимфоцитов и увеличение уровня Treg-клеток, наиболее выраженных на поздних стадиях заболевания, а также повышение содержания галектина-1 и галектина-3 в плазме крови. Концентрация галектина-1 отрицательно коррелировала с содержанием Th1 и Th17 и положительно – с долей Treg, в то время как уровень галектина-3 был обратно взаимосвязан с содержанием Th1-лимфоцитов. Ингибирование галектина-1 и галектина-3 в *in vitro* совместной культуре клеток аденокарциномы толстого кишечника COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов больных КРР индуцировало повышение экспрессии мРНК T-bet и RORC2 и снижение экспрессии Foxp3.

Заключение. Высокие концентрации галектина-1 и галектина-3 в крови больных КРР ассоциированы с системной супрессией циркулирующих в крови CD4⁺ Т-лимфоцитов. Показано прямое *in vitro* модулирующее влияние опухоль-ассоциированных галектинов 1 и 3 на дифференцировку CD4⁺ Т-лимфоцитов крови пациентов с КРР. Полученные результаты обосновывают перспективы таргетного блокирования галектина-1 и галектина-3 в комбинации с существующими методами иммунотерапии колоректального рака.

Ключевые слова: галектины, Т-лимфоциты, иммуносупрессия, колоректальный рак, иммунофенотип

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, грант № 25-25-20109, <https://rscf.ru/project/25-25-20109/>, и гранта в форме субсидии, выделяемого Администрацией Томской области, Соглашение № 02/3/2025 (работы *in vitro*).

Соответствие принципам этики. Все пациенты и доноры подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8514/1 от 21.12.2020).

✉ Полетика Вадим Сергеевич, vpoletika@yandex.ru

Для цитирования: Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И. Галектин-1 и галектин-3 как модуляторы системного баланса CD4⁺ Т-лимфоцитов при колоректальном раке. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):78–86. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-78-86>.

Galectin-1 and galectin-3 as modulators of systemic CD4⁺ T-lymphocyte balance in colorectal cancer

Poletika V.S.¹, Reingardt G.V.², Kurnosenko A.V.^{1,2}, Kolobovnikova Yu.V.¹, Urazova O.I.¹

¹ Siberian State Medical University

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

² Tomsk Regional Oncology Center (TROC)

115 Lenin Ave., 634009 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To evaluate the relationships between plasma levels of galectin-1 and galectin-3 and the composition of CD4⁺ T-lymphocyte subpopulations (Th1, Th17, and Treg) in patients with colorectal cancer (CRC) and to determine a direct *in vitro* modulatory effect of tumor-associated galectin-1 and galectin-3 on the expression of key T-lymphocyte transcriptional factors (T-bet, RORC2, and Foxp3).

Materials and methods. The study included 26 patients with CRC and 17 healthy donors. Plasma concentrations of galectin-1 and galectin-3 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Lymphocyte subpopulations were analyzed by flow cytometry. To assess the *in vitro* immunomodulatory effects of galectin-1 and galectin-3, a Transwell co-culture model of the colon adenocarcinoma cell line COLO 201 and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from CRC patients was used, employing the selective galectin-1 inhibitor OTX008 and the galectin-3 inhibitor GB1107. The mRNA expression of target genes was evaluated by quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results. Patients with CRC exhibited a decreased proportion of circulating Th1 and Th17 lymphocytes and an increased frequency of Treg cells, which is most pronounced in advanced disease stages. Plasma levels of galectin-1 and galectin-3 were also elevated. Galectin-1 concentration correlated negatively with Th1 and Th17 levels and positively with Treg levels. In contrast, the galectin-3 level was inversely associated only with the Th1 lymphocyte pool. Inhibition of galectin-1 and galectin-3 in the *in vitro* COLO 201/PBMC co-culture system induced increased mRNA expression of T-bet and RORC2 and decreased expression of Foxp3.

Conclusion. High concentrations of galectin-1 and galectin-3 in the blood of CRC patients are associated with systemic suppression of circulating CD4⁺ T-lymphocytes. We demonstrated a direct *in vitro* modulatory effect of tumor-associated galectin-1 and galectin-3 on the differentiation of CRC patients' blood CD4⁺ T-lymphocytes. These findings support the prospective use of targeted blockade of galectin-1 and galectin-3 in combination with existing immunotherapies for colorectal cancer.

Keywords: galectins, T-lymphocytes, immunosuppression, colorectal cancer, immunophenotype

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This research was carried out with support from the Russian Science Foundation, grant No. 25-25-20109, <https://rscf.ru/project/25-25-20109/>, and a subsidy grant allocated by the Department of Scientific, Technological Development and Innovative Activities of Tomsk Region, Agreement No. 02/3/2025 (experiments *in vitro*).

Conformity with the principles of ethics. All patients and donors signed an informed consent to participate in the study.

For citation: Poletika V.S., Reingardt G.V., Kurnosenko A.V., Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I. Galectin-1 and galectin-3 as modulators of systemic CD4⁺ T-lymphocyte balance in colorectal cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):78–86. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-78-86>.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) сохраняет статус одного из наиболее социально значимых онкологических заболеваний [1]. Несмотря на активное развитие современных методов противоопухолевой терапии, включая ингибиторы контрольных точек и другие иммунотерапевтические препараты, их клиническая эффективность при КРР остается ограниченной [2]. Среди факторов, лимитирующих успех иммунотерапии у больных КРР, ключевую роль играет индуцируемая опухолью системная иммуносупрессия [3].

Хотя наиболее значимые изменения состава и функционального состояния иммунных клеток происходят в опухолевом микроокружении, иммуносупрессивное влияние опухоли распространяется далеко за его пределы, затрагивая лимфоидные органы и циркулирующие в периферической крови иммунокомпетентные клетки. Последнее приводит к нарушению баланса про- и противовоспалительных медиаторов, истощению эффекторных Т-лимфоцитов, накоплению миелоидных супрессоров (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) и Т-регуляторных (Treg) клеток [4, 5]. Это не только способствует прогрессированию новообразования, но и существенно снижает эффективность иммунотерапевтических препаратов, поскольку лимфоциты-эффекторы оказываются неспособными к полноценному ответу даже после блокады иммунных контрольных точек [5, 6].

Наряду с опухоль-ассоциированными метаболическими нарушениями и хроническим воспалением, существенная роль в патогенезе системной иммуносупрессии при КРР отводится растворимым медиаторам (модуляторам), секретируемыми злокачественными клетками [7, 8]. В числе таких модуляторов состоят β -галактозид-связывающие лектины галектин-1 и галектин-3, гиперэкспрессия которых характерна для клеток колоректального рака [9, 10]. Известно, что галектины 1 и 3 обладают иммуномодулирующим потенциалом в отношении клеток адаптивного иммунитета, однако подавляющее большинство исследований, посвященных изучению иммуотропных эффектов данных лектинов, сосредоточено на их локальном действии в опухолевом микроокружении [11–13]. Несмотря на значительный прогресс в понимании биологии углевод-белковых взаимодействий, вопрос о влиянии галектинов 1 и 3 на субпопуляционный состав циркулирующих в крови $CD4^+$ Т-лимфоцитов при КРР остается открытым. Уточнение вклада галектина-1 и галектина-3 в развитие системной иммуносупрессии имеет принципиальное значение для разработки новых комби-

нированных стратегий терапии КРР, направленных на восстановление иммунного гомеостаза.

Целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязей между уровнем галектина-1 и галектина-3 в плазме крови и субпопуляционным составом $CD4^+$ Т-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg) у больных колоректальным раком, а также определение *in vitro* прямого модулирующего влияния опухоль-ассоциированных галектинов 1 и 3 на экспрессию ключевых транскрипционных факторов (T-bet, RORC2, Foxp3) Т-лимфоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 26 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом колоректального рака (14 мужчин и 12 женщин, средний возраст $62,9 \pm 6,7$ лет). Стадирование колоректального рака проводили в соответствии с международной классификацией TNM (8 Edition AJCC, 2017 г.). У 15 пациентов КРР соответствовал 0–II стадиям (T0–4N0 M0), у 11 пациентов – III и IV стадиям (T1–4N1–2 M0–1). Группу контроля составили 17 условно здоровых доноров (11 мужчин и 6 женщин, средний возраст $58,2 \pm 3,1$ лет). Критериями исключения служили проведение неoadъювантной химио- или лучевой терапии, наличие злокачественных новообразований иных локализаций, острых или хронических (в стадии обострения) воспалительных заболеваний.

У всех участников исследования осуществляли взятие 20 мл периферической венозной крови из локтевой вены утром натощак. Выделение мононуклеарных лейкоцитов проводили методом градиентного центрифугирования на градиенте плотности фикола. Концентрацию галектина-1 и галектина-3 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов (BosterBio, США).

Имунофенотипирование субпопуляций $CD4^+$ Т-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg) в суспензии мононуклеарных лейкоцитов выполняли методом проточной цитофлуориметрии с использованием меченных флуорохромами моноклональных антител (Alexa Fluor 488, PerCP-Cy5.5, APC, PE; BD Biosciences, США; RnD Systems, США) против поверхностного антигена CD4 и внутриядерных факторов транскрипции (T-bet, RORC2 и Foxp3). Анализ проводили на проточном цитометре Accuri C6 (BD Biosciences, США). Результаты выражали в процентах от общего количества лимфоцитов.

Для определения *in vitro* влияния опухоль-ассоциированных галектинов 1 и 3 на экспрессию генов-регуляторов дифференцировки изучаемых субпопуляций Т-лимфоцитов была разработана мо-

дель Transwell-сокультивирования клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека COLO 201 (ATCC, США) с мононуклеарными лейкоцитами крови больных КРР. Клетки культивировали в полной питательной среде RPMI-1640 (Elabscience, США) с добавлением эмбриональной телячьей сыворотки (Thermo Fisher Scientific, США) и гентамицина (ПанЭко, Россия). В эксперименте использовали 24-луночные Transwell-планшеты с полупроницаемыми мембранами (0,4 мкм, Sigma-Aldrich, США), где в нижние камеры высевали опухолевые клетки, а в верхние – выделенные из крови пациентов мононуклеарные лейкоциты с добавлением фитогемагглютинаина-П (10 мкг/мл, ПанЭко, Россия). Культивирование выполняли в следующих сочетаниях: интактная (контрольная) сокультура, а также сокультуры с ингибиторами галектина-1 (OTX008, 2 мкМ) и галектина-3 (GB1107, 1 мкМ). Инкубацию продолжали 72 ч в стандартных условиях (37 °C, 5%-й CO₂).

После завершения инкубации клетки из верхних камер планшетов собирали для последующего молекулярно-генетического анализа. Выделение тотальной РНК проводили с использованием набора RNeasy Plus Mini Kit (QIAGEN, Германия), качество полученных образцов РНК оценивали на спектрофотометре Multiskan Ex (Thermo Fisher Scientific, США). Синтез кДНК осуществляли методом обратной транскрипции (набор РЕБЕРТА-L, AmpliSens, Россия). Количественную оценку экспрессии мРНК исследуемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием реакционной смеси 5X qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия) и специфических праймеров (*tbx21*: F: 5'-CAGAATGCCGAGATTACTC-3'; R: 5'-AGGATACTGGTTGGGTAGGA-3'; *rorc*: F: 5'-CTGCTGAGAAGGACAGGGAG-3'; R: 5'-AGTTCTGCTGACGGGTGC-3'; *foxp3*: F: 5'-GCACATTCCCAGAGTTCCTC-3'; R: 5'-CAGTGGTAGATCTCATTTGAGTGTC-3'; *β-actin*: F: 5'-TCGAGCAAGAGATGGCCAC-3'; R: 5'-AGGAAGGAAGGCTGGAAG-3'). Референсную нормализацию выполняли по уровню экспрессии мРНК гена β-актина. Относительное количество кДНК в образцах вычисляли методом ΔΔCt и выражали в относительных единицах (о. е.).

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27 (IBM, США). Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели представляли в виде медианы с указанием межквартильного размаха *Me* (*Q*₁; *Q*₃). Для сравнения двух независимых выборок применяли *U*-критерий Манна – Уитни, двух зависимых

выборок – критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ осуществляли путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты анализа считали статистически значимыми при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам проточной цитофлуориметрии, содержание Th1-лимфоцитов (CD4⁺T-bet⁺) в периферической крови у больных КРР составляло 0,82 (0,24; 0,94)%, демонстрируя 1,5-кратное (*p* = 0,045) снижение относительно значений контрольной группы – 1,24 (0,48; 2,43)%. Кроме того, у пациентов с КРР наблюдалось 2,4-кратное (*p* = 0,005) уменьшение доли Th17-лимфоцитов (CD4⁺RORC2⁺) – 1,44 (0,19; 2,13)% против 3,51 (1,56; 4,79)% у здоровых доноров. Содержание Т-регуляторных клеток (CD4⁺Foxp3⁺) в крови у больных КРР достигало 1,19 (0,8; 1,48)%, что в 2,2 раза (*p* = 0,011) превышало аналогичный показатель в группе контроля – 0,55 (0,23; 0,98)% (рис. 1).

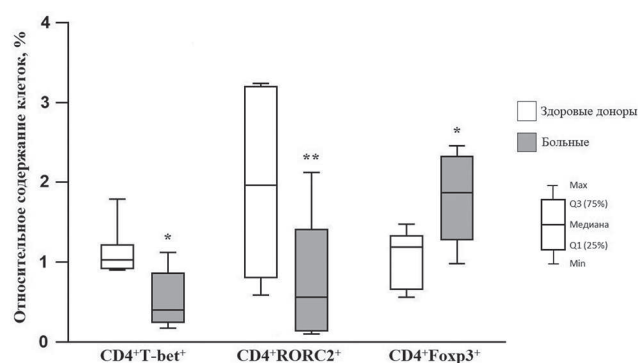


Рис. 1. Относительное содержание Th1-, Th17- и Treg-лимфоцитов в периферической крови у больных колоректальным раком и здоровых доноров, % от общего числа лимфоцитов: * *p* < 0,05; ** *p* < 0,01 по сравнению с аналогичным показателем у здоровых доноров

При стратификации больных КРР в зависимости от стадии опухолевого процесса установлено, что относительное содержание Th1 1,03 (0,91; 1,23)% и Th17-лимфоцитов 1,96 (0,8; 3,21)% в крови у пациентов с 0–II стадиями КРР было выше, чем у больных с более поздними стадиями заболевания 0,4 (0,24; 0,86)%, *p* = 0,011 и 0,56 (0,13; 1,42)%, *p* = 0,038 соответственно. Напротив, доля Treg-клеток у больных КРР 0–II стадий оказалась в 1,6 раза ниже (*p* = 0,017), чем у пациентов с III и IV стадиями болезни – 1,19 (0,65; 1,34) против 1,87 (1,27; 2,34)% (рис. 2).

По данным иммуноферментного анализа, концентрация галектина-1 в плазме крови у больных КРР в 1,2 раза (*p* = 0,003) превышала таковую в группе здоровых доноров – 16,17 (15,31; 17,10) против 13,74 (12,23; 14,79) нг/мл.

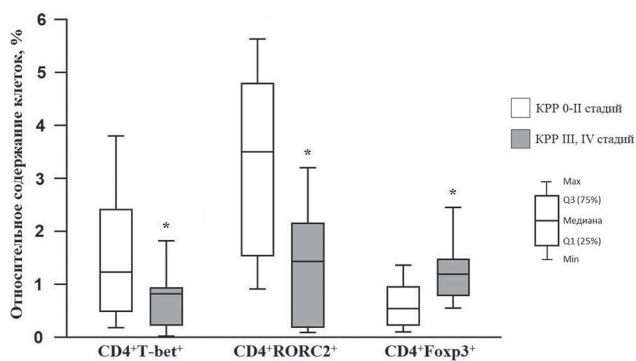


Рис. 2. Относительное содержание Th1-, Th17- и Treg-лимфоцитов в периферической крови (% от общего числа лимфоцитов) у больных колоректальным раком в зависимости от стадии заболевания, % от общего числа лимфоцитов: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем у больных КРР 0–II стадий

При этом плазменный уровень галектина-1 у больных КРР отрицательно коррелировал с содержанием Th1 ($r = -0,56$; $p = 0,035$) и Th17 лимфоцитов ($r = -0,59$; $p = 0,033$) крови и имел положительную связь с долей Treg ($r = 0,55$; $p = 0,035$). Плазменная концентрация галектина-3 у пациентов с КРР 3,28 (2,30; 5,71) нг/мл также была выше ($p = 0,006$), чем в контрольной группе 1,56 (1,19; 2,17) нг/мл, однако коррелировала только с относительным содержанием Th1-лимфоцитов крови ($r = -0,81$; $p = 0,001$).

Для проверки гипотезы о прямом модулирующем эффекте галектинов 1 и 3, экспрессируемых

клетками КРР на дифференцировку CD4⁺ T-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg), было проведено *in vitro* совместное культивирование клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных КРР в присутствии или отсутствии селективных ингибиторов галектинов 1 и 3.

Блокирование галектина-1 селективным ингибитором OTX008 в *in vitro* совместных культурах клеток COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов крови больных КРР приводило к статистически значимому увеличению экспрессии мРНК ключевого транскрипционного фактора Th1-лимфоцитов T-bet с 1,23 (0,88; 1,60) до 2,28 (1,81; 2,58) о. е., $p = 0,012$ и маркера Th17-лимфоцитов RORC2 с 0,28 (0,23; 0,39) до 1,71 (1,22; 1,83) о. е., $p = 0,012$ по сравнению с соответствующими показателями контрольных сокультур клеток, тогда как уровень экспрессии мРНК Foxp3, регулирующего дифференцировку Treg-клеток, снижался с 6,25 (5,67; 7,45) до 3,48 (2,86; 4,11) о. е., $p = 0,012$ (рис. 3). Добавление селективного ингибитора галектина-3 GB1107 в *in vitro* сокультуры клеток индуцировало однонаправленные изменения изучаемых факторов транскрипции: повышение экспрессии мРНК T-bet с 1,23 (0,88; 1,60) до 2,97 (2,83; 3,4) о. е., $p = 0,012$ и RORC2 с 0,28 (0,23; 0,39) до 0,79 (0,57; 0,99) о. е., $p = 0,012$ на фоне снижения экспрессии мРНК Foxp3 с 6,25 (5,67; 7,45) до 4,86 (4,26; 5,35) о. е., $p = 0,012$ относительно показателей сокультур клеток без внесения ингибиторов (см. рис. 3).

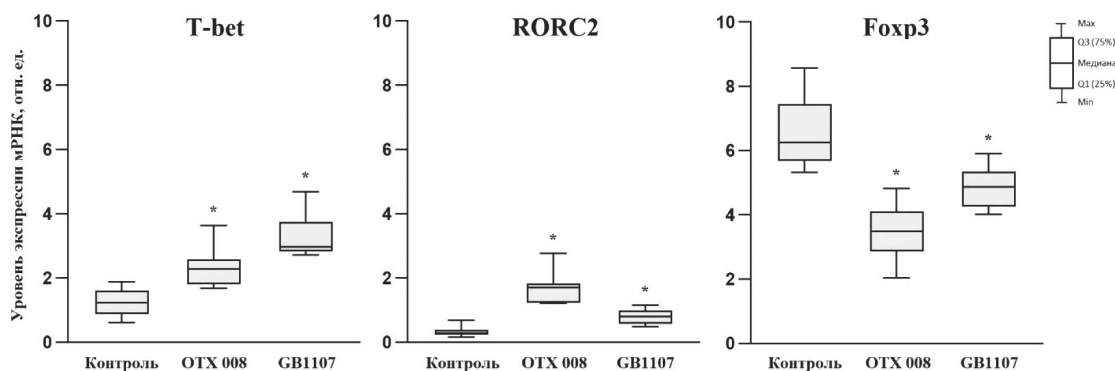


Рис. 3. Экспрессия мРНК транскрипционных факторов T-bet, RORC2 и Foxp3 в *in vitro* культурах клеток, о. е.: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем контрольной сокультуры клеток

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают наличие дисбаланса CD4⁺ T-лимфоцитов крови у больных колоректальным раком, характеризующегося снижением содержания эффекторных субпопуляций (Th1 и Th17) и увеличением пула иммуносупрессивных Treg-клеток.

Обнаруженный нами дефицит циркулирующих CD4⁺ T-bet⁺ Th1-лимфоцитов, наиболее выраженный на поздних стадиях КРР, служит ключевым индикатором системной иммунной дисфункции и может способствовать ускользанию злокачественных клеток от иммунного контроля и прогрессированию новообразования. Известно, что Т-хелперы 1-го типа играют центральную роль в организации эффектив-

ного противоопухолевого иммунного ответа. Путем продукции интерферона (IFN) γ , а также прямого межклеточного контакта, Th1 не только усиливают туморицидный потенциал опухоль-инфильтрирующих CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), но и облегчают презентацию опухолевых антигенов макрофагами и дендритными клетками, а также непосредственно подавляют пролиферацию раковых клеток и опухоль-ассоциированный ангиогенез [14, 15].

Относительное содержание CD4⁺RORC2⁺ Th17-лимфоцитов в крови у больных КРР также оказалось сниженным, в особенности у пациентов с наличием регионарных и отдаленных метастазов. Интерпретация полученных результатов осложняется функциональной пластичностью субпопуляции Th17-лимфоцитов. Некоторые исследователи указывают на преимущественно проопухолевую роль этих клеток (опосредованную IL-17-зависимой индукцией опухоль-ассоциированного воспаления и неоангиогенеза) в патогенезе КРР [16–18]. В литературе имеются данные о способности Th17 в определенных условиях оказывать и противоопухолевое действие за счет рекрутирования CD8⁺ ЦТЛ и нейтрофилов в очаг новообразования [19]. В контексте нашего исследования значительное снижение пула Th17 у пациентов с метастатическим КРР может указывать на общую недостаточность Т-клеточного звена адаптивного иммунитета, несмотря на потенциально протуморогенные свойства этих клеток в локальном микроокружении опухоли.

Параллельно с дефицитом эффекторных Th1- и Th17-лимфоцитов нами было зафиксировано увеличение доли CD4⁺Foxp3⁺ Treg-клеток в крови у больных КРР, достигавшее максимальных значений у пациентов на III и IV стадиях заболевания. Согласно данным современной литературы, Treg являются основными индукторами иммунологической толерантности к опухолевым антигенам. Толерогенный потенциал Treg-клеток опосредован несколькими взаимодополняющими механизмами, включающими секрецию иммуносупрессивных цитокинов (IL (interleukin) 10 и TGF (transforming growth factor) β), прямое цитолитическое действие на эффекторные лимфоциты, экспрессию ингибиторных молекул PD (programmed cell death protein) 1L и CTLA (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) 4, а также угнетение функции антиген-презентирующих клеток [20, 21]. Экспансия Treg в периферическом кровотоке создает барьер для противоопухолевого иммунного ответа и является негативным прогностическим фактором при КРР и других злокачественных новообразованиях [20].

Механизмы системной дисрегуляции Т-клеточного иммунитета при злокачественных опухолях

толстой кишки многообразны. Конкурентное потребление опухолевыми клетками глюкозы и аминокислот нарушает энергетический гомеостаз и пролиферативный потенциал эффекторных Т-лимфоцитов [22], а накопление лактата в результате реализации эффекта Варбурга в клетках новообразования угнетает Т-хелперы 1-го и 17-го типов, одновременно стимулируя функцию Treg [23]. Опухоль-ассоциированное хроническое воспаление, сопровождающееся повышением уровня циркулирующих цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF (tumor necrosis factor) α , приводит к экспансии миелоидных супрессоров и Treg на фоне угнетения ЦТЛ и дисфункции антиген-презентирующих клеток со снижением экспрессии МНС (major histocompatibility complex) II и ко-стимулирующих молекул CD (cluster of differentiation) – CD80/CD86 [24, 25]. Кроме этого, злокачественно трансформированные клетки и элементы опухолевого микроокружения секретируют широкий спектр растворимых медиаторов, включая простагландин E2 (PGE2), аденозин, IL-10 и TGF β , модулирующих активность иммунцитов. [26, 27]. Результаты проведенного нами исследования обосновывают участие галектина-1 и галектина-3, продуцируемых злокачественными клетками, в развитии опухоль-индуцированной иммуносупрессии при КРР.

Отрицательная взаимосвязь плазменной концентрации галектина-1 с относительным количеством CD4⁺T-bet⁺ Th1- и CD4⁺RORC2⁺ Th17-лимфоцитов, и положительная корреляция с содержанием CD4⁺Foxp3⁺ Treg-клеток в периферической крови у больных КРР свидетельствует о возможном системном толерогенном влиянии данного лектина. Известно, что иммуотропное действие галектина-1 опосредуется его связыванием с β -галактозидными остатками мембранных гликопротеинов. Так, взаимодействие галектина-1 с CD45, CD43, CD7 и компонентами Т-клеточного рецептора может индуцировать апоптоз активированных лимфоцитов [28]. Наиболее чувствительными к проапоптотическому эффекту галектина-1 являются Th1- и Th17-лимфоциты, что связано с особенностями гликозилирования их мембранных глюкоконъюгатов, служащих лигандами для этого лектина [28, 29].

В экспериментах *in vitro* показаны и другие механизмы иммуномодулирующего действия галектина-1, включая регуляцию цитокин-секреторной активности, клональной экспансии, а также антиген-зависимой дифференцировки лимфоцитов-мишеней [30]. Последний тезис подтверждается результатами нашего исследования, согласно которым селективное ингибирование галектина-1 в совместной *in vitro* культуре мононуклеарных лейкоцитов

крови больных КРР и клеток аденокарциномы толстой кишки COLO 201 приводило к возрастанию экспрессии мРНК транскрипционных факторов, контролирующих развитие Th1- и Th17-лимфоцитов (T-bet и RORC2 соответственно), и снижению экспрессии транскрипционного фактора Foxp3, определяющего дифференцировку Treg-клеток.

В отличие от галектина-1, плазменный уровень которого у больных КРР был взаимосвязан с относительным содержанием всех изученных субпопуляций Т-лимфоцитов, концентрация галектина-3 коррелировала только с количеством CD4⁺T-bet⁺ Т-хелперов типа 1. Одновременно с этим при совместном культивировании клеток COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов больных КРР селективное блокирование галектина-3 индуцировало изменения, сходные с таковыми (повышение экспрессии мРНК T-bet и RORC2 и угнетение Foxp3) при ингибировании галектина-1. По сведениям литературы, биологическая активность рекомбинантного галектина-3 существенно варьирует в зависимости от его локальной концентрации [31, 32]. При этом галектин-3-опосредованная регуляция жизнеспособности, функции и поляризации Т-лимфоцитов осуществляется не только при непосредственном контакте с клеткой-мишенью, но и через модуляцию активности антиген-презентирующих клеток в периферических тканях [33, 34]. С одной стороны, относительно низкий уровень галектина-3 (в 4,9 раза ниже по сравнению с концентрацией галектина-1) в крови у больных КРР, по-видимому, недостаточен для реализации его прямого толерогенного эффекта в отношении циркулирующего пула Th17- и Treg-лимфоцитов. С другой стороны, в использованной нами *in vitro* Transwell-культуре воспроизводились условия, приближенные к таковым в опухолевом микроокружении, где иммунорегуляторная активность галектина-3 более выражена [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует, что у больных колоректальным раком высокие концентрации галектина-1 и галектина-3 в крови ассоциированы с проявлением системной супрессии Т-клеточного иммунитета в виде снижения численности циркулирующих в крови Th1- и Th17-лимфоцитов на фоне реципрокного увеличения содержания Treg-клеток. Результаты селективного ингибирования галектинов 1 и 3 в *in vitro* совместной культуре клеток аденокарциномы толстой кишки COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов крови пациентов с КРР подтверждают прямое модулирующее влияние растворимых форм галектинов 1-го и 3-го типов на экспрессию генов,

контролирующих дифференцировку CD4⁺ Т-лимфоцитов крови в направлении эффекторного (Th1, Th17) или регуляторного (Treg) фенотипов.

Полученные результаты дополняют современные представления о механизмах иммунного ускользания злокачественных опухолей толстой кишки и обосновывают перспективы таргетного блокирования галектина-1 и галектина-3 в комбинации с существующими методами иммунотерапии колоректального рака.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J. Clin.* 2024;74(1):12–49. DOI: 10.3322/caac.21820.
2. Biller L.H., Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA.* 2021;325(7):669–685. DOI: 10.1001/jama.2021.0106.
3. Li C., Li J. Dysregulation of systemic immunity in colorectal cancer and its clinical applications as biomarkers and therapeutics. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2024;204:104543. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104543.
4. Hiam-Galvez K.J., Allen B.M., Spitzer M.H. Systemic immunity in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2021;21(6):345–359. DOI: 10.1038/s41568-021-00347-z.
5. Xu L., Zou C., Zhang S., Chu T.S.M., Zhang Y., Chen W. et al. Reshaping the systemic tumor immune environment (STIE) and tumor immune microenvironment (TIME) to enhance immunotherapy efficacy in solid tumors. *J. Hematol. Oncol.* 2022;15(1):87. DOI: 10.1186/s13045-022-01307-2.
6. Spitzer M.H., Carmi Y., Reticker-Flynn N.E., Kwek S.S., Madhireddy D., Martins M.M. et al. Systemic immunity is required for effective cancer immunotherapy. *Cell.* 2017;168(3):487–502. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.022.
7. Huber V., Camisaschi C., Berzi A., Ferro S., Lugini L., Triulzi T. et al. Cancer acidity: An ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. *Semin. Cancer Biol.* 2017;43:74–89. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.03.001.
8. Liu X., Yin L., Shen S., Hou Y. Inflammation and cancer: paradoxical roles in tumorigenesis and implications in immunotherapies. *Genes Dis.* 2021;10(1):151–164. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.09.006.
9. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Романова Е.В., Курносенко А.В. и др. Особенности экспрессии галектинов 1 и 3 при раке толстого кишечника во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами опухоли. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021;6(4):45–53. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-45-53.
10. Thijssen V.L., Heusschen R., Caers J., Griffioen A.W. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015;1855(2):235–247. DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.03.003.
11. Kapetanakis N.I., Busson P. Galectins as pivotal components in oncogenesis and immune exclusion in human malignancies. *Front. Immunol.* 2023;14:1145268. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1145268.

12. Chung H., Gyu-Mi P., Na Y.R., Lee Y.S., Choi H., Seok S.H. Comprehensive characterization of early-programmed tumor microenvironment by tumor-associated macrophages reveals galectin-1 as an immune modulatory target in breast cancer. *Theranostics*. 2024;14:843–860. DOI: 10.7150/thno.88917.
13. Dalotto-Moreno T., Croci D.O., Cerliani J.P., Martinez-Allo V.C., Dergan-Dylon S., Méndez-Huergo S.P. et al. Targeting galectin-1 overcomes breast cancer-associated immunosuppression and prevents metastatic disease. *Cancer Res*. 2013;73(4):1107–1117. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2418.
14. Knutson K.L., Disis M.L. Tumor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 2005;54(8):721–728. DOI: 10.1007/s00262-004-0653-2.
15. Nonaka K., Saio M., Umemura N., Kikuchi A., Takahashi T., Osada S. et al. Th1 polarization in the tumor microenvironment upregulates the myeloid-derived suppressor-like function of macrophages. *Cell. Immunol.* 2021;369:104437. DOI: 10.1016/j.cellimm.2021.104437.
16. Cui G. TH9, TH17, and TH22 cell subsets and their main cytokine products in the pathogenesis of colorectal cancer. *Front. Oncol.* 2019;9:1002. DOI: 10.3389/fonc.2019.01002.
17. Amicarella F., Muraro M.G., Hirt C., Cremonesi E., Pado-van E., Mele V. et al. Dual role of tumour-infiltrating T helper 17 cells in human colorectal cancer. *Gut*. 2017;66(4):692–704. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310016.
18. Fesneau O., Thevin V., Pinet V., Goldsmith C., Vieille B., M'Homa Soudja S. et al. An intestinal TH17 cell-derived subset can initiate cancer. *Nat. Immunol.* 2024;25(9):1637–1649. DOI: 10.1038/s41590-024-01909-7.
19. Anvar M.T., Rashidan K., Arsam N., Rasouli-Saravani A., Yadegari H., Ahmadi A. et al. Th17 cell function in cancers: immunosuppressive agents or anti-tumor allies? *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):355. DOI: 10.1186/s12935-024-03525-9.
20. Liu Z., Zhou J., Wu S., Chen Z., Wu S., Chen L. et al. Why Treg should be the focus of cancer immunotherapy: The latest thought. *Biomed. Pharmacother.* 2023;168:115142. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115142.
21. Huppert L.A., Green M.D., Kim L., Chow C., Leyfman Y., Daud A.I. et al. Tissue-specific Tregs in cancer metastasis: opportunities for precision immunotherapy. *Cell. Mol. Immunol.* 2022;19(1):33–45. DOI: 10.1038/s41423-021-00742-4.
22. Faubert B., Solmonson A., DeBerardinis R.J. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*. 2020;368(6487):eaaw5473. DOI: 10.1126/science.aaw5473.
23. Nong S., Han X., Xiang Y., Qian Y., Wei Y., Zhang T. et al. Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics. *Med. Comm.* 2023;4(2):e218. DOI: 10.1002/mco2.218.
24. Aguilar-Cazares D., Chavez-Dominguez R., Marroquin-Muciño M., Perez-Medina M., Benito-Lopez J.J., Camarena A. et al. The systemic-level repercussions of cancer-associated inflammation mediators produced in the tumor microenvironment. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:929572. DOI: 10.3389/fendo.2022.929572.
25. Tuomisto A.E., Mäkinen M.J., Väyrynen J.P. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(31):4383–4404. DOI: 10.3748/wjg.v25.i31.4383.
26. Ercolano G., Garcia-Garijo A., Salomé B., Gomez-Cadena A., Vanoni G., Mastelic-Gavillet B. et al. Immunosuppressive mediators impair proinflammatory innate lymphoid cell function in human malignant melanoma. *Cancer Immunol. Res.* 2020;8(4):556–564. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0504.
27. Lacher S.B., Dörr J., de Almeida G.P., Hönninger J., Bayerl F., Hirschberger A. et al. PGE2 limits effector expansion of tumour-infiltrating stem-like CD8+ T cells. *Nature*. 2024;629(8011):417–425. DOI: 10.1038/s41586-024-07254-x.
28. Stillman B.N., Hsu D.K., Pang M., Brewer C.F., Johnson P., Liu F.T. et al. Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death. *J. Immunol.* 2006;176(2):778–789. DOI: 10.4049/jimmunol.176.2.778.
29. Cedeno-Laurent F., Dimitroff C.J. Galectin-1 research in T cell immunity: past, present and future. *Clin. Immunol.* 2012;142(2):107–116. DOI: 10.1016/j.clim.2011.09.011.
30. Liu F.T., Stowell S.R. The role of galectins in immunity and infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2023;23(8):479–494. DOI: 10.1038/s41577-022-00829-7.
31. Васильева О.А., Якушина В.Д., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Таширева Л.А., Старикова Е.Г. и др. Регуляция экспрессии генов транскрипционных факторов дифференцировки Т-лимфоцитов CD4+ галектином-3 *in vitro*. *Молекулярная биология*. 2013;47:1004–1010. DOI: 10.7868/s0026898413060165.
32. Tsai H.F., Wu C.S., Chen Y.L., Liao H.J., Chyuan I.T., Hsu P.N. Galectin-3 suppresses mucosal inflammation and reduces disease severity in experimental colitis. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2016;94:545–556. DOI: 10.1007/s00109-015-1368-x.
33. Kouo T., Huang L., Pucsek A.B., Cao M., Solt S., Armstrong T. et al. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8+ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol. Res.* 2015;3(4):412–423. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0150.
34. Schroeder J.T., Adeosun A.A., Bieneman A.P. Epithelial cell-associated galectin-3 activates human dendritic cell subtypes for pro-inflammatory cytokines. *Front. Immunol.* 2020;11:524826. DOI: 10.3389/fimmu.2020.524826.
35. Farhad M., Rolig A.S., Redmond W.L. The role of Galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression within the tumor microenvironment. *Oncoimmunology*. 2018;7(6):e1434467. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1434467.
36. Ruvolo P.P. Galectin 3 as a guardian of the tumor microenvironment. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016;1863(3):427–437. DOI: 10.1016/j.bbamer.2015.08.008.

Вклад авторов

Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В. – проведение исследований, анализ и интерпретация данных. Полетика В.С., Колобовникова Ю.В. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование цели, основных положений и заключения рукописи. Уразова О.И. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации. Все члены группы отвечают критериям и требованиям для авторов.

Информация об авторах

Полетика Вадим Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, vpoletika@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2005-305X>

Рейнгардт Глеб Вадимович – врач-онколог, ТООД, г. Томск, glebreynardt@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3148-0900>

Курносенко Анна Васильевна – ассистент, кафедра патофизиологии, СибГМУ; врач-онколог, ТООД, г. Томск, kurnosenko.av@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3210-0298>

Колобовникова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, kolobovnikova.julia@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, urazova.oi@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

(✉) Полетика Вадим Сергеевич, vpoletika@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.09.2025;
одобрена после рецензирования 10.09.2025;
принята к публикации 10.10.2025