

Роль галектина-1, -3 в механизмах дисрегуляции Т-клеточного звена иммунного ответа при раке толстого кишечника

Полетика В.С.¹, Колобовникова Ю.В.¹, Уразова О.И.^{1,3}, Васильева О.А.¹,
Дмитриева А.И.², Янкович К.И.², Новицкий В.В.^{1,3}, Рябова Л.М.², Грищенко М.Ю.²

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

² Томский областной онкологический диспансер (ТООД)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

³ Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – охарактеризовать особенности субпопуляционного состава и цитокин-секреторной активности Т-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg) во взаимосвязи с концентрацией галектина-1 и галектина-3 в крови у больных раком толстого кишечника.

Материалы и методы. Обследованы 26 пациентов (14 мужчин и 12 женщин, средний возраст $(62,9 \pm 6,7)$ лет) с диагнозом рака толстого кишечника. В группу контроля вошли 17 здоровых доноров (11 мужчин и 6 женщин, средний возраст $(58,2 \pm 3,1)$ лет). Материалом исследования служила цельная периферическая кровь, плазма крови и супернатанты суспензионной культуры мононуклеарных лейкоцитов. Выделенные из крови лимфоциты типировали методом проточной лазерной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание галектина-1 и галектина-3 (в плазме крови) и IFN γ , IL-17A и TGF β (в супернатантах культуры мононуклеарных лейкоцитов *in vitro*). Полученные результаты анализировали статистическими методами.

Результаты. У больных раком толстого кишечника установлено значимое увеличение концентрации галектина-1 и галектина-3 в плазме крови, ассоциированное со снижением содержания CD4+T-bet+ Th1-лимфоцитов, CD4+RORC2+ Th17-лимфоцитов в крови и гипосекрецией IL-17 лимфоцитами *in vitro*. Напротив, выявлена положительная корреляция между концентрацией галектинов 1 и 3, содержанием CD4+FoxP3+Treg клеток в крови и секрецией TGF β мононуклеарными лейкоцитами *in vitro*.

Заключение. При раке толстого кишечника повышенный уровень галектинов 1 и 3 в крови сопряжен с количественным дефицитом и угнетением секреторной активности эффекторных Т-лимфоцитов, и, напротив, активацией иммуносупрессорных функций регуляторных Т-клеток. Полученные результаты указывают на негативную роль галектина-1 и галектина-3 в механизмах регуляции Т-клеточного звена иммунного ответа при раке толстого кишечника.

Ключевые слова: галектины, Т-лимфоциты, Th17, Treg, цитокины, иммуносупрессия, рак толстого кишечника.

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (МД-2788.2019.7).

✉ Полетика Вадим Сергеевич, e-mail: vpoletika@yandex.ru.

Соответствие принципам этики. Все лица, включенные в исследование, подписали письменное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5309 от 22.05.2017).

Для цитирования: Полетика В.С., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Васильева О.А., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Новицкий В.В., Рябова Л.М., Грищенко М.Ю. Роль галектина-1, -3 в механизмах дисрегуляции Т-клеточного звена иммунного ответа при раке толстого кишечника. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 76–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-76-82>.

The role of galectin-1 and galectin-3 in the mechanisms of T-cell immune response dysregulation in colon cancer

Poletika V.S.¹, Kolobovnikova Yu.V.¹, Urazova O.I.^{1,3}, Vasileva O.A.¹, Dmitrieva A.I.², Yankovich K.I.², Novitsky V.V.^{1,3}, Ryabova L.M.², Grishchenko M.Yu.²

¹ *Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation*

² *Tomsk Regional Oncological Dispensary
115, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

³ *Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics
40, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of the study was to characterize the features of the subpopulation composition and cytokine-secretory activity of T lymphocytes (Th1, Th17 and Treg) in relation to the concentration of galectin-1 and galectin-3 in the blood of patients with colon cancer.

Materials and methods. A total of 26 patients diagnosed with colon cancer were examined. The study material included whole peripheral blood, blood plasma, and supernatants of suspension cultures of mononuclear leukocytes. Lymphocytes isolated from blood were typed by flow cytometry using monoclonal antibodies. The content of galectin-1 and galectin-3 (in blood plasma) and IFN γ , IL-17A, and TGF β (in supernatants of mononuclear leukocyte culture *in vitro*) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The results obtained were analyzed by statistical methods.

Results. In patients with colon cancer, a significant increase in the concentration of galectin-1 and galectin-3 in the blood plasma was found, which was associated with a decrease in the content of CD4+T-bet+ Th1 lymphocytes, CD4+RORC2+ Th17 lymphocytes in the blood and *in vitro* hyposecretion of IL-17. At the same time, positive correlations were revealed between the concentration of galectin-1 and galectin-3, the content of CD4+FoxP3+ Treg cells in the blood, and the secretion of TGF β by mononuclear leukocytes *in vitro*.

Conclusion. In colon cancer, increased levels of galectin-1 and galectin-3 in the blood are associated with quantitative deficiency and inhibited secretory activity of effector T lymphocytes and activation of the immunosuppressive functions of regulatory T cells. These results suggest a negative role of galectin 1 and galectin 3 in the mechanisms of regulation of the T cell immune response in colon cancer.

Key words: galectins, T-lymphocytes, Th17, Treg, cytokines, immunosuppression, colon cancer.

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

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All individuals included in the study signed an informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 5309 of 22.05.2017).

For citation: Poletika V.S., Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Vasileva O.A., Dmitrieva A.I., Yankovich K.I., Novitsky V.V., Ryabova L.M., Grishchenko M.Yu. The role of galectin-1 and galectin-3 in the mechanisms of T-cell immune response dysregulation in colon cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 76–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-76-82>.

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе многих злокачественных новообразований существенную роль играет дисрегуляция противоопухолевого иммунного ответа, проявляющаяся дисбалансом эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов, а также изменением их функциональной активности [1–3]. Известен целый ряд механизмов, которые позволяют опухолевым клеткам «программировать» свое микроокружение с целью угнетения противоопухолевого иммунитета [4]. Одним из таких механизмов может быть опухоль-ассоциированная продукция галектинов – галактозид-связывающих белков, реализующих широкий спектр вне- и внутриклеточных функций [5, 6]. Среди представителей данного семейства белков на всех этапах опухолевого процесса (злокачественная трансформация, неоангиогенез, инвазия, метастазирование, регуляция иммунного микроокружения и др.) принимают участие галектин-1 и галектин-3 [7, 8].

В исследованиях *in vitro* установлено, что галектины 1 и 3 способны модулировать клеточно-опосредованный иммунный ответ за счет регуляции дифференцировки и апоптоза эффекторных Т-лимфоцитов-хелперов (Th) 1-го и 17-го типов, а также регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) с иммуносупрессорными свойствами [9–12]. Продукция галектинов 1 и 3 трансформированными клетками и элементами опухолевого микроокружения рассматривается как одна из стратегий подавления противоопухолевого иммунитета, реализуемых злокачественными клетками [13, 14]. Однако детальные молекулярные механизмы влияния галектинов 1 и 3 на клетки иммунной системы при опухолевых заболеваниях остаются до конца не изученными.

Цель исследования – охарактеризовать особенности субпопуляционного состава и цитокин-секреторной активности Т-лимфоцитов (Th1, Th17 и Treg) во взаимосвязи с концентрацией галектина-1 и галектина-3 в крови у больных раком толстого кишечника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии кафедры патофизиологии СибГМУ и на базе патологоанатомического отделения ТООД. В исследование были включены 26 пациентов с диагнозом рака толстого кишечника (14 мужчин и 12 женщин, средний воз-

раст $(62,9 \pm 6,7)$ лет), проходивших лечение в ТООД. В группу контроля вошли 17 здоровых доноров (11 мужчин и 6 женщин, средний возраст $(58,2 \pm 3,1)$ лет). Критерием включения в исследование считали наличие у пациентов злокачественных новообразований толстого кишечника. Критериями исключения были предоперационная терапия, другие опухоли, обострение хронических заболеваний аллергической, аутоиммунной и инфекционной природы, отказ от участия в исследовании. Все пациенты были обследованы и прооперированы до начала проведения специфической лучевой и лекарственной терапии.

Материалом исследования служила цельная периферическая кровь, взятая натощак из локтевой вены, плазма крови, а также супернатанты суспензионной культуры мононуклеарных лейкоцитов. Выделение мононуклеарных лейкоцитов из цельной крови выполняли на градиенте плотности Ficoll-Raque ($\rho = 1,077$ г/мл). Культивирование мононуклеарных лейкоцитов проводили в полной питательной среде RPMI-1640 в CO_2 -инкубаторе в газовой смеси, содержащей 5% углекислого газа при температуре 37°C в течение 48 ч. Измерение концентрации интерферона (IFN) γ , трансформирующего фактора роста (TGF) $\beta 1$ и интерлейкина (IL) 17 в супернатантах культуральных суспензий мононуклеарных лейкоцитов, а также галектинов 1 и 3 в плазме крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) по инструкциям производителей тест-систем (BosterBio, США; Вектор-Бест, Россия). Оптическую плотность содержимого ячеек планшета регистрировали на фотометре-анализаторе Multiscan EX (Финляндия) при длине волны 450 нм.

Для оценки содержания субпопуляций Т-лимфоцитов CD4+T-bet+ (Th1), CD4+RORC2+ (Th17) и CD4+FoxP3+ (Treg) в периферической крови определяли экспрессию поверхностного рецептора CD4 и внутриклеточных транскрипционных факторов T-bet, RORC2 и FoxP3 в мононуклеарных лейкоцитах периферической крови методом проточной лазерной цитофлуориметрии, используя моноклональные антитела, меченные флуоресцентными метками (PerCP-Cy5.5, Alexa Fluor 488, PE, APC; BD Biosciences, США; RnD Systems, США). Лизис эритроцитов выполняли с использованием лизирующего раствора BD Pharm Lyse (BD Biosciences, США). Для

фиксации и пермеабиллизации клеток с целью внутриядерного окрашивания применяли набор буферов Human FoxP3 Buffer Set (BD Biosciences, США). Для отмывки и ресуспендирования клеток использовали Stain Buffer (BSA) (BD Biosciences, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы Statistica for Windows Version 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки в группах сравнения представляли в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей $Me (Q_1-Q_3)$. Достоверность различий независимых выборок оценивали с использованием непараметрического U -критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществляли с применением теста ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дисбаланс экспрессии галектинов в опухолевой ткани и их концентрации в периферической крови характерен для многих злокачественных новообразований и часто коррелирует со степенью прогрессии опухоли [15–17]. По данным литературы, высокий плазменный уровень галектина-1 у пациентов с колоректальным раком ассоциируется с высокой агрессивностью опухоли, поздними стадиями опухолевого процесса и неблагоприятным прогнозом болезни [18]. Касательно галектина-3, одни авторы отмечают положительную корреляцию уровня экспрессии данного лектина опухолевыми клетками со стадией заболевания и наличием метастазов [19, 20], другие, напротив, констатируют снижение экспрессии галектина-3 на более поздних стадиях опухолевого процесса [21, 22].

По результатам проведенного нами иммуноферментного анализа установлено значимое увеличение концентрации галектина-1 и галектина-3 в плазме крови у пациентов с раком толстого кишечника по сравнению со значениями соответствующих показателей у здоровых доноров (табл. 1).

Таблица 1

Содержание галектина-1, -3 в плазме крови у больных раком толстого кишечника, нг/мл, $Me (Q_1-Q_3)$		
Показатель	Больные раком толстого кишечника	Здоровые доноры
Галектин-1	16,17 (15,31–17,10) $p = 0,0031$	13,74 (12,23–14,79)
Галектин-3	3,28 (2,30–5,71) $p = 0,0055$	1,56 (1,19–2,17)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров.

Высокий плазменный уровень галектинов 1 и 3 является, по-видимому, результатом избыточной их экспрессии опухолевыми клетками и элементами микроокружения опухоли, что в свою очередь может инициировать дисбаланс отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов в реализации противоопухолевого иммунитета при раке толстого кишечника.

Ключевыми клетками противоопухолевой резистентности являются CD4+Th1-лимфоциты, которые за счет секреции IFN γ активируют цитотоксические CD8+ клетки, а также стимулируют презентацию макрофагами опухоль-ассоциированных антигенов [23, 24]. CD4+ Th17-лимфоциты, продуцирующие маркерный провоспалительный цитокин IL-17A, с одной стороны, повышают рекрутирование в очаг опухоли цитотоксических лимфоцитов и нейтрофилов, а с другой – индуцируют опухолевый неоангиогенез и формирование метастазов [25, 26]. Регуляторные Т-лимфоциты путем секреции иммуносупрессорных цитокинов IL-10 и TGF β также способны подавлять противоопухолевый иммунный ответ [2, 27].

В результате исследования субпопуляционного состава хелперных Т-лимфоцитов периферической крови у больных раком толстого кишечника нами было зарегистрировано достоверное снижение относительного содержания CD4+T-bet+ Th1- и CD4+RORC2+ Th17-лимфоцитов по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров. Процентное содержание CD4+FoxP3+ Treg-лимфоцитов в крови при раке толстого кишечника, напротив, превышало соответствующий показатель в контрольной группе (табл. 2).

Таблица 2

Относительное содержание Th1-, Th17- и Treg-лимфоцитов в периферической крови у больных раком толстого кишечника, % от количества CD4+, $Me (Q_1-Q_3)$		
Показатель	Больные раком толстого кишечника	Здоровые доноры
Th1 (CD4+ T-bet+)	0,82 (0,24–0,94) $p = 0,0454$	1,24 (0,48–2,43)
Th17 (CD4+ RORC2+)	1,44 (0,19–2,13) $p = 0,0051$	3,51 (1,56–4,79)
Treg (CD4+ FoxP3+)	1,19 (0,8–1,48) $p = 0,0114$	0,55 (0,23–1,2)

Влияние галектинов 1 и 3 на отдельные субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов может быть обусловлено гетерогенностью поверхностных гликанов, ответственных за связывание определенных галектинов, а также экспрессией на клеточной поверхности гликопротеинов, опосредующих резистентность к действию лектинов [28, 29]. Примечательно, что галектин-1 и галектин-3 способны оказывать

модулирующее влияние не только на пролиферацию и апоптоз отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов, но и на их цитокин-секреторную активность.

По результатам проведенного нами исследования установлено достоверное снижение базальной секреции IL-17 лимфоцитами крови *in vitro* у больных раком толстого кишечника по сравнению с соответствующим показателем у здоровых доноров. Базальная секреция TGFβ1 лимфоцитами крови *in vitro* обследованных пациентов, напротив, в 1,3 раза превышала таковую в группе контроля. Что касается IFNγ, то существенного изменения его базальной секреции *in vitro* у больных раком толстого кишечника относительно контрольных значений нами не зарегистрировано (табл. 3).

Таблица 3

Базальная секреция цитокинов в культуре <i>in vitro</i> мононуклеарных лейкоцитов у больных раком толстого кишечника, нг/мл, Me (Q ₁ -Q ₃)		
Показатель	Больные раком толстого кишечника	Здоровые доноры
IFNγ	1,286 (0,100-3,571)	1,429 (0,100-2,857)
IL-17	0,116 (0,100-0,425) <i>p</i> = 0,0058	0,657 (0,108-0,889)
TGFβ1	835,8 (534,3-1949,0) <i>p</i> = 0,0484	628,6 (471,4-777,2)

Для выявления взаимосвязей между концентрацией галектинов 1 и 3 в плазме крови и нарушением структурно-функционального баланса CD4+ Т-лимфоцитов был проведен корреляционный анализ. У больных раком толстого кишечника установлены отрицательные корреляции между плазменной концентрацией галектина-1 и относительным содержанием CD4+T-bet+ Th1-лимфоцитов ($r = -0,56$; $p = 0,0353$), CD4+RORC2+ Th17-лимфоцитов ($r = -0,59$; $p = 0,0334$) и *in vitro* секрецией IL-17 ($r = -0,63$; $p = 0,0013$). Вместе с тем обнаруживалась положительная корреляция плазменного уровня галектина-1 с содержанием CD4+FoxP3+Treg клеток ($r = 0,55$; $p = 0,0346$) и базальной секрецией TGFβ1 ($r = 0,48$; $p = 0,0198$). Сходные результаты были получены в экспериментальном исследовании *in vitro*, проведенном и О.А. Васильевой и соавт. (2015). На примере лимфоцитов здоровых доноров авторы доказали негативное влияние рекомбинантного галектина-1 на Th1- и Th17-опосредованные реакции иммунного ответа при одновременном увеличении в крови иммуносупрессорной популяции Treg-лимфоцитов [28]. В свою очередь, F. Cedeno-Laurent и соавт. (2012) продемонстрировали способность галектина-1, продуцируемого злокачественно трансформи-

рованными Т-лимфоцитами крови, индуцировать апоптоз Th1-клеток и, как следствие, доминирование Th2-зависимых реакций иммунного ответа и снижение эффективности механизмов противоопухолевой резистентности у больных с Т-клеточной лимфомой кожи [10].

Что касается галектина-3, то в литературе описан его дозозависимый эффект в отношении активации дифференцировки и функциональной активности Th17-лимфоцитов при угнетении созревания и функций Th1- и Treg-клеток [30]. Данный тезис отчасти согласуется с результатами нашего исследования, демонстрирующими отрицательную корреляцию между концентрацией галектина-3 и относительным числом CD4+T-bet+Th1 лимфоцитов в крови ($r = -0,81$; $p = 0,0004$). При этом нами установлена положительная связь между плазменным уровнем галектина-3 и базальной секрецией TGFβ1 лимфоцитами периферической крови ($r = 0,70$; $p = 0,0001$). Способность галектина-3 участвовать в регуляции TGFβ1-ассоциированных сигнальных путей подтверждается исследованиями А.С. MacKinnon и соавт. (2012), в которых показано, что специфическое ингибирование галектина-3 подавляет TGFβ1-зависимую активацию β-катенина *in vitro* и *in vivo* [31]. Полученные нами результаты подтверждают способность галектинов 1 и 3 модулировать функциональную активность эффекторных и регуляторных Т-лимфоцитов при злокачественных новообразованиях толстого кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных раком толстого кишечника повышение концентрации галектина-1 и галектина-3 сопряжено с дисбалансом субпопуляций хелперных Т-лимфоцитов в крови, сопровождается угнетением Th1- и Th17-зависимых реакций противоопухолевого иммунного ответа при одновременной активации Treg-лимфоцитов с иммуносупрессорными свойствами. Опухоль-ассоциированная продукция галектинов 1 и 3 при раке толстого кишечника может быть одним из механизмов ускользания опухолевых клеток из-под иммунологического надзора. Вышеизложенное указывает на негативную роль галектинов 1 и 3 в механизмах регуляции Т-клеточного звена иммунного ответа при раке толстого кишечника.

Детальное изучение иммуотропных эффектов галектина-1 и -3 в отношении отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов актуально с позиций прогноза течения и исходов опухолевого процесса и коррекции активности лектинов при злокачественных новообразованиях толстого кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vesely M.D., Kershaw M.H., Schreiber R.D., Smyth M.J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Ann. Rev. Immunol.* 2011; 29: 235–271. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324.
2. Tosolini M., Kirilovsky A., Mlecnik B., Fredriksen T., Mauder S., Bindea G., Berger A., Bruneval P., Fridman W.H., Pagès F., Galon J. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, TH2, Treg, TH17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res.* 2011; 71 (4): 1263–1271. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2907.
3. Noguchi A., Kaneko T., Naitoh K., Masashi S., Iwai K., Maekawa R., Kamigaki T., Goto S. Impaired and imbalanced cellular immunological status assessed in advanced cancer patients and restoration of the T cell immune status by adoptive T-cell immunotherapy. *International Immunopharmacology.* 2014; 18 (1): 90–97. DOI:10.1016/j.intimp.2013.11.009.
4. Smyth M.J., Dunn G.P., Schreiber R.D. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv. Immunol.* 2006; 90: 1–50. DOI: 10.1016/S0065-2776(06)90001-7.
5. Chang W., Tsai M., Kuo P., Hung J. Role of galectins in lung cancer. *Oncol. Lett.* 2017; 14 (5): 5077–5084. DOI: 10.3892/ol.2017.6882.
6. Orozco C.A., Martinez-Bosch N., Guerrero P.E., Vinaixa J., Dalotto-Moreno T., Iglesias M., Moreno M., Djurec M., Poirier F., Gabius H.J., Fernandez-Zapico M.E., Hwang R.F., Guerra C., Rabinovich G.A., Navarro P. Targeting galectin-1 inhibits pancreatic cancer progression by modulating tumor-stroma crosstalk. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2018; 115 (16): 3769–3778. DOI: 10.1073/pnas.1722434115.
7. Chou F., Chen H., Kuo C., Sytwu H. Role of galectins in tumors and in clinical immunotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (2): 430. DOI: 10.3390/ijms19020430.
8. Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Васильева О.А., Пурлик И.Л., Новицкий В.В., Уразова О.И., Хардикова С.А. Галектин-1-опосредованная экспрессия белков-регуляторов клеточного цикла и ростовых факторов при раке желудка. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16 (4): 165–172. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-165-172.
9. Cedeno-Laurent F., Opperman M., Barthel S.R., Kuchroo V.K., Dimitroff C.J. Galectin-1 triggers an immunoregulatory signature in Th cells functionally defined by IL-10 expression. *J. Immunol.* 2012; 188 (7): 3127–3137. DOI: 10.4049/jimmunol.1103433.
10. Cedeno-Laurent F., Watanabe R., Teague J.E., Kupper T.S., Clark R.A., Dimitroff C.J. Galectin-1 inhibits the viability, proliferation, and Th1 cytokine production of nonmalignant T cells in patients with leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *Blood.* 2012; 119 (15): 3534–3538. DOI: 10.1182/blood-2011-12-396457.
11. Fermin L.A., Chen H.Y., Wan L., Wu S.Y., Yu J.S., Huang A.C., Miaw S.C., Hsu D.K., Wu-Hsieh B.A., Liu F.T. Galectin-3 modulates Th17 responses by regulating dendritic cell cytokines. *Am. J. Pathol.* 2013; 183 (4): 1209–1222. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.06.017.
12. Radosavljevic G., Jovanovic I., Majstorovic I., Mitrovic M., Lisnic V.J., Arsenijevic N., Jonjic S., Lukic M.L. Deletion of galectin-3 in the host attenuates metastasis of murine melanoma by modulating tumor adhesion and NK cell activity. *Clin. Exp. Metastasis.* 2011; 28 (5): 451–462. DOI: 10.1007/s10585-011-9383-y.
13. Kovács-Sólyom F., Blaskó A., Fajka-Boja R., Katona R.L., Végli L., Novák J., Szebeni G.J., Krenács L., Uher F., Tubak V., Kiss R., Monostori E. Mechanism of tumor cell-induced T-cell apoptosis mediated by galectin-1. *Immunol. Lett.* 2010; 127 (2): 108–118. DOI: 10.1016/j.imlet.2009.10.003.
14. Rabinovich G.A., Conejo-García J.R. Shaping the immune landscape in cancer by galectin-driven regulatory pathways. *J. Mol. Biol.* 2016; 428 (16): 3266–3281. DOI: 10.1016/j.jmb.2016.03.021.
15. Van den Brùle F., Califice S., Castronovo V. Expression of galectins in cancer: a critical review. *Glycoconj. J.* 2002; 19 (7-9): 537–542. DOI: 10.1023/B:GLYC.0000014083.48508.6a.
16. 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.
17. Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Васильева О.А., Пурлик И.Л., Полетика В.С., Новицкий В.В., Уразова О.И. Экспрессия галектинов-1, 3 при раке желудка и толстой кишки с тканевой эозинофилией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018; 165 (2): 220–223.
18. Wu K.L., Chen H.H., Pen C.T., Yeh W.L., Huang E.Y., Hsiao C.C., Yang K.D. Circulating galectin-1 and 90k/mac-2bp correlated with the tumor stages of patients with colorectal cancer. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 306964. DOI: 10.1155/2015/306964.
19. Hittelet A., Legendre H., Nagy N., Bronckart Y., Pector J.C., Salmon I., Yeaton P., Gabius H.J., Kiss R., Camby I. Upregulation of galectins-1 and -3 in human colon cancer and their role in regulating cell migration. *Int. J. Cancer.* 2003; 103 (3): 370–379. DOI: 10.1002/ijc.10843.
20. Endo K., Kohnoe S., Tsujita E., Watanabe A., Nakashima H., Baba H., Machara Y. Galectin-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2005; 25 (4): 3117–3121.
21. Okada K., Shimura T., Suehiro T., Mochiki E., Kuwano H. Reduced galectin-3 expression is an indicator of unfavorable prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res.* 2006; 26 (2B): 1369–1376.
22. Tsuboi K., Shimura T., Masuda N., Ide M., Tsutsumi S., Yamaguchi S., Asao T., Kuwano H. Galectin-3 expression in colorectal cancer: relation to invasion and metastasis. *Anticancer Res.* 2007; 27 (4B): 2289–2296.
23. Kennedy R., Celis E. Multiple roles for CD4+ T cells in anti-tumor immune responses. *Immunological Reviews.* 2008; 222 (1): 129–144. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00616.x.
24. Ling A., Lundberg I.V., Eklöf V., Wikberg M.L., Öberg Å., Edin S, Palmqvist R. The infiltration, and prognostic importance, of Th1 lymphocytes vary in molecular subgroups of colorectal cancer. *J. Pathol. Clin. Res.* 2016; 2 (1): 21–31. DOI: 10.1002/cjp2.31.

25. De Simone V., Pallone F., Monteleone G., Stolfi C. Role of TH17 cytokines in the control of colorectal cancer. *Oncotimmunology*. 2013; 2 (12): e26617. DOI: 10.4161/onci.26617.
26. Amicarella F., Muraro M.G., Hirt C., Cremonesi E., Padovan E., Mele V., Governa V., Han J., Huber X., Droezer R.A., Zuber M., Adamina M., Bolli M., Rosso R., Lugli A., Zlobec I., Terracciano L., Tornillo L., Zajac P., Eppenberger-Castori S., Trapani F., Oertli D., Izzi G. 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.
27. Bonertz A., Weitz J., Pietsch D.H., Rahbari N.N., Schlude C., Ge Y., Juenger S., Vlodavsky I., Khazaie K., Jaeger D., Reissfelder C., Antolovic D., Aigner M., Koch M., Beckhove P. Antigen-specific Tregs control T cell responses against a limited repertoire of tumor antigens in patients with colorectal carcinoma. *J. Clin. Invest.* 2009; 119 (11): 3311–3321. DOI: 10.1172/JCI39608.
28. Васильева О.А., Прохоренко Т.С., Зима А.П., Новицкий В.В. Влияние галектинов на дифференцировку и функциональную активность Th-лимфоцитов *in vitro*. *Медицинская иммунология*. 2015; 17 (5): 14.
29. Toscano M.A., Bianco G.A., Iarregui J.M., Croci D.O., Correale J., Hernandez J.D., Zwirner N.W., Poirier F., Riley E.M., Baum L.G., Rabinovich G.A. Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat. Immunol.* 2007; 8 (8): 825–834. DOI: 10.1038/ni1482.
30. Васильева О.А., Якушина В.Д., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Таширева Л.А., Старикова Е.Г., Зима А.П., Прохоренко Т.С., Краснова Ю.В., Небесная И.С. Регуляция экспрессии генов транскрипционных факторов дифференцировки Т-лимфоцитов CD4+ галектином-3 *in vitro*. *Молекулярная биология*. 2013; 47 (6): 1004–1010. DOI: 10.7868/S0026898413060165.
31. MacKinnon A.C., Gibbons M.A., Farnworth S.L., Leffler H., Nilsson U.J., Delaine T., Simpson A.J., Forbes S.J., Hirani N., Gaudie J., Sethi T. Regulation of Transforming Growth Factor- β 1-driven Lung Fibrosis by Galectin-3. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (5): 537–546. DOI: 10.1164/rccm.201106-0965OC.

Вклад авторов

Янкович К.И., Дмитриева А.И., Рябова Л.М., Грищенко М.Ю. – проведение исследований, анализ и интерпретация данных. Колобовникова Ю.В., Полетика В.С., Васильева О.А. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование цели, основных положений и заключения рукописи. Уразова О.И., Новицкий В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Полетика Вадим Сергеевич, аспирант, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2005-305X.

Колобовникова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-7156-2471.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID 0000-0002-9457-8879.

Васильева Ольга Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2882-4533.

Дмитриева Алла Ивановна, д-р мед. наук, врач клинико-диагностической лаборатории, ТООД, г. Томск. ORCID 0000-0002-5247-9872.

Янкович Кристина Игоревна, врач клинико-диагностической лаборатории, ТООД, г. Томск. ORCID 0000-0001-8893-0939.

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, кафедра патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID 0000-0002-9577-8370.

Рябова Лилия Михайловна, канд. мед. наук, зав. амбулаторно-поликлиническим отделением, ТООД, г. Томск. ORCID 0000-0002-7888-2483.

Грищенко Максим Юрьевич, канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением, ТООД, г. Томск. ORCID 0000-0002-0961-7336.

(✉) **Полетика Вадим Сергеевич**, e-mail: vpoletika@yandex.ru.

Поступила в редакцию 24.04.2020

Подписана в печать 16.06.2020