

УДК 616.345-006-092.19-07:577.112
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-104-110>

Прогностическое значение уровня белка CTLA-4 и его лиганда B7.2 у больных раком толстого кишечника

Четверяков А.В., Цепелев В.Л.

Читинская государственная медицинская академия (ЧГМА)
Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

РЕЗЮМЕ

Цель. Разработать программу для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника на основании оценки уровня белка CTLA-4 и его лиганда B7.2.

Материалы и методы. В исследование включены 44 пациента с колоректальным раком (КРР) и 25 больных с доброкачественными опухолями толстого кишечника. Контрольную группу составили 25 пациентов, оперированных в плановом порядке (пластика колостомы), сформированной ранее по поводу травмы толстой кишки. Концентрацию CTLA-4 и B7.2 определяли в сыворотке крови, а также в супернатантах гомогенатов ткани опухоли и лимфатических узлов с помощью метода проточной цитофлуометрии.

Результаты. Установлено, что у пациентов с раком толстой кишки уровень CTLA-4 в сыворотке крови увеличивается в 2,77 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Концентрация CTLA-4 в ткани новообразования у пациентов с КРР была выше аналогичного показателя группы контроля в 2,34 раза ($p = 0,007$). Концентрация лиганда B7.2 в сыворотке крови у пациентов с КРР превышала данный показатель в группе контроля в 2,51 раза ($p = 0,002$). Концентрация лиганда B7.2 в ткани опухоли у пациентов с КРР превышала таковую в группе контроля в 1,68 раза ($p = 0,004$). При анализе полученных данных определены параметры, которые имеют значимость в структуре диагностической модели. На основании этих параметров разработана компьютерная программа для определения вероятности наличия онкологической патологии толстого кишечника.

Заключение. Полученные данные демонстрируют увеличение уровня CTLA-4 и его лиганда B7.2 в сыворотке крови и ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком.

Ключевые слова: иммунные контрольные точки, CTLA-4, B7.2, колоректальный рак

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЧГМА (протокол № 98 от 27.11.2019).

Для цитирования: Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Прогностическое значение уровня белка CTLA-4 и его лиганда B7.2 у больных раком толстого кишечника. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):104–110. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-104-110>.

Prognostic value of the levels of CTLA-4 and its ligand B7.2 in patients with colorectal cancer

Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L.

Chita State Medical Academy
39a, Gorkogo Str., Chita, 672000, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To develop a computer program to determine the probability of colorectal cancer based on the assessment of the levels of CTLA-4 and its ligand B7.2.

Materials and methods. The study included 44 patients with colorectal cancer (CRC) and 25 patients with benign tumors of the colon. The control group consisted of 25 individuals who had been operated for colon injury. We determined the levels of CTLA-4 and B7.2 in the blood serum and in the supernatants of tumor tissue and lymph node homogenates using flow cytometry.

Results. We found that the level of CTLA-4 in the blood serum increased by 2.77 times in CRC patients compared to the control group ($p < 0.001$). The concentration of CTLA-4 in the tumor tissue in patients with CRC was 2.34 times higher than in the control group ($p = 0.007$). The concentration of the B7.2 ligand in the blood serum of patients with CRC exceeded this parameter in the control group by 2.51 times ($p = 0.002$). The concentration of B7.2 in the tumor tissue of CRC patients was 1.68 times higher ($p = 0.004$) than in the control group. The analysis of the obtained data determined the parameters that have prognostic value in the structure of the diagnostic model. Using these parameters, we developed a computer program to determine the probability of CRC in the patient.

Conclusion. The data obtained demonstrate an increase in the levels of CTLA-4 and its ligand B7.2 in the serum and tumor tissue of patients with CRC.

Keywords: immune checkpoints, CTLA-4, B7.2, colorectal cancer

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Chita State Medical Academy (Protocol No. 98 of 27.11.2019).

For citation: Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L. Prognostic value of the levels of CTLA-4 and its ligand B7.2 in patients with colorectal cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):104–110. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-2-104-110>.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является одной из локализаций, выявление которой происходит на поздних стадиях заболевания, и занимает третье место в мире по смертности среди злокачественных новообразований [1, 2]. Существенную роль в развитии и росте опухоли играет ее способность «ускользать» от иммунного надзора. Эта способность осуществляется через использование клетками опухоли определенных молекулярных структур, которые носят название «иммунные контрольные точки» (ИКТ, immune control points) [3, 4]. Основной функцией ИКТ является регуляция иммунных процессов и

предотвращение повреждения собственных тканей активированными клетками иммунитета [5]. На основании вышеизложенного был разработан новый вид иммунотерапевтического лечения, основанный на блокировании контрольных иммунных точек [6].

Цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4, CTLA-4, CD152) является одной из иммунных контрольных точек и экспрессируется преимущественно Т-клетками [7, 8]. Лигандом к CTLA-4 выступает B7.2 (CD86). Взаимодействие CTLA-4 с этим лигандом считается важным механизмом в иммуносупрессивном регулировании деятельности Т-клеток [9–11]. Механизм ингибирующей иммун-

ной регуляции осуществляется, когда CTLA-4 захватывает лиганд В7.2 с поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК) или опухолевой клетки и путем трансэндоцитоза переносит их внутрь Т-лимфоцита [12]. В ряде исследований, посвященных изучению эффективности применения моноклональных антител к CTLA-4, продемонстрированы объективные положительные ответы в отношении рака молочной железы, меланомы и рака почки [11]. Исследований, свидетельствующих об эффективном применении моноклональных антител к CTLA-4, у пациентов с КРР недостаточно.

Целью нашей работы являлась разработка программы для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника на основании оценки уровня белка CTLA-4 и его лиганда В7.2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 44 больных колоректальным раком. Группу клинического сравнения составили 25 пациентов с доброкачественными новообразованиями толстой кишки, проходившие лечение в Краевом онкологическом диспансере г. Читы в период с 2019 по 2020 г. В контрольную группу вошли 25 пациентов, поступивших в ГУЗ «Краевая клиническая больница» для планового оперативного вмешательства (пластика колостомы), сформированной ранее по поводу травм толстой кишки. Все больные были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России [13]. В каждом случае получено информированное добровольное согласие пациента, исследование выполнено согласно требованиям комиссии по этике ФГБОУ ВО Читинской государственной медицинской академии Минздрава России, а также в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). Критерии включения: согласие пациента на участие в исследовании, наличие опухоли толстого кишечника. Критерии исключения: пациенты с положительным ВИЧ-статусом; аутоиммунными заболеваниями; вирусными и бактериальными инфекциями; больные, проходившие курс химиотерапевтического или лучевого лечения перед оперативным пособием.

При гистологическом исследовании в 39 случаях (88,6%) ткань опухоли была представлена умеренно дифференцированной аденокарциномой (G2). В трех случаях (6,8%) – высокодифференцированной аденокарциномой (G1). В двух случаях (4,6%) – низкодифференцированной аденокарциномой (G3). У шести пациентов диагностирована I стадия процесса, у 24 – II стадия, у восьми – III стадия и у шести – IV стадия.

Забор крови осуществляли в утренние часы, за 2 ч до выполнения оперативного пособия. Накануне перед забором материала пациенты получали стандартную лекарственную предоперационную подготовку. Биоптаты ткани опухоли, ткани лимфатических узлов, а также фрагменты толстой кишки в группе контроля массой до 1 г гомогенизировали при помощи гомогенизатора Ultra-Turrax T 10 basic (IKA, Германия) в фосфатно-солевом буфере (pH 7,4), далее центрифугировали при 5 000 об/мин в течение 10 мин и отбирали супернатант. Концентрацию CTLA-4 и В7.2 в сыворотке крови и супернатанте гомогената тканей определяли методом проточной цитофлуометрии на анализаторе CytoFlex LX (Beckman Coulter, США), используя набор для мультиплексного анализа LEGENDplex™ HU (Immune Checkpoint, США) в соответствии с инструкциями производителя.

При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [14, 15]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных и относительных значений. Сравнение номинальных данных исследования проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [16].

Нормальность распределения количественных признаков при численности исследуемых групп менее 50 человек оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$. Ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису (H) выполняли для сравнения трех независимых групп по одному количественному признаку. Затем при наличии статистически значимых различий, с учетом поправки Бонферрони, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни (U) [17]. Для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока [18].

Диагностическая модель была построена путем бинарной логистической регрессии. Для установления ценности указанной модели использовался ROC-анализ, что позволило оценить чувствительность, специфичность и точность модели. Статисти-

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что у пациентов с раком толстой кишки уровень СТЛА-4 в сыворотке крови увеличивается в 2,77 раза в сравнении с группой контроля

($U = 119,0; p < 0,001$). Достоверных различий уровня СТЛА-4 в сыворотке крови у больных КРР и пациентов с доброкачественным новообразованием толстого кишечника не обнаружено (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение концентрации СТЛА-4 в сыворотке крови может являться маркером наличия новообразования толстого кишечника, но не позволяет определить характер новообразования.

Таблица 1

Уровень СТЛА-4 у больных с новообразованиями толстого кишечника, пг/мл, $Me [Q_1; Q_3]$				
Показатель	Группа			Тестовая статистика, $df = 2$
	Контрольная группа, $n = 25$	Доброкачественная опухоль, $n = 25$	Колоректальный рак, $n = 44$	
Сыворотка крови	4,88 [4,38; 6,22]	10,48 [10,30; 14,50]	13,50 [13,07; 20,80]	$H = 34,26; p < 0,001$
Ткань опухоли	6,06 [6,03; 8,40]	9,42 [8,84; 11,37]	14,17 [13,72; 27,28]	$H = 8,82; p = 0,012$

Примечание. H – критерий Краскела – Уоллиса, p – достигнутый уровень значимости (здесь и в табл. 2).

Подобная динамика наблюдалась при исследовании концентрации СТЛА-4 в ткани опухоли. Уровень СТЛА-4 в ткани новообразования у пациентов с КРР был выше аналогичного показателя группы контроля в 2,34 раза ($U = 334,0; p = 0,007$). По отношению к группе больных с доброкачественной опухолью толстого кишечника данный показатель у пациентов с КРР был выше в 1,5 раза ($U = 371,0; p = 0,02$) (см. табл. 1). Полученные результаты позволяют отметить, что увеличение концентрации СТЛА-4 связано с характером новообразования. Однако наличие этих статистически значимых данных

не представляет практического интереса, так как для определения характера новообразования можно выполнить гистологическое исследование полученного материала.

Концентрация лиганда В7.2 в сыворотке крови у пациентов с КРР превышала данный показатель в группе контроля в 2,51 раза ($U = 302,5; p = 0,002$). Также установлено, что уровень В7.2 в сыворотке крови у больных раком толстой кишки и пациентов с доброкачественными новообразованиями толстого кишечника не имеет статистически значимых различий (табл. 2).

Таблица 2

Уровень В7.2 у пациентов с новообразованиями толстого кишечника, пг/мл, $Me [Q_1; Q_3]$				
Показатель	Группа			Тестовая статистика, $df = 2$
	Контрольная группа, $n = 25$	Доброкачественная опухоль, $n = 25$	Колоректальный рак, $n = 44$	
Сыворотка крови	33,00 [30,08; 40,11]	79,00 [78,68; 97,46]	82,93 [76,70; 113,26]	$H = 23,08; p < 0,001$
Ткань опухоли	37,09 [34,11; 44,34]	40,40 [43,36; 48,90]	62,31 [61,74; 79,93]	$H = 9,96; p = 0,007$

Полученные данные демонстрируют увеличение концентрации В7.2 у пациентов с новообразованиями толстого кишечника. Однако невозможно дифференцировать доброкачественное образование от злокачественного путем анализа концентрации данного биологического маркера.

Аналогичная динамика увеличения показателя отмечена в ткани новообразования. Так, концентрация лиганда В7.2 в ткани у пациентов с КРР превышал таковую в группе контроля в 1,68 раза ($U = 319,0; p = 0,004$). Уровень В7.2 у больных с раком толстой кишки был выше, чем у пациентов с доброкачественной опухолью толстой кишки

в 1,54 раза ($U = 387,0; p = 0,04$) (см. табл. 2). Концентрация лиганда В7.2 увеличивалась в ткани новообразования, как и в случае с уровнем СТЛА-4 в ткани. Полученные нами данные позволяют дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования толстой кишки. У пациентов с КРР определяли концентрацию СТЛА-4 и В7.2 в ткани регионарных лимфатических узлов. Так, уровень СТЛА-4 в ткани лимфатических узлов у пациентов с КРР составил 132,22 [117,36; 174,40] пг/мл; концентрация В7.2 – 537,35 [466,76; 650,84] пг/мл.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание то, что уровень СТЛА-4 в сыворотке

ке крови имеет умеренную корреляционную связь с уровнем CTLA-4 в ткани ($\rho = 0,37$; $p < 0,01$). В отношении лиганда В7.2 статистически значимых корреляционных связей не выявлено. Уровень В7.2 в сыворотке крови не коррелирует с его уровнем в ткани опухоли ($\rho = 0,008$; $p = 0,94$). Между тем отмечается заметная корреляционная связь между уровнем

белка CTLA-4 и лигандом В7.2 в сыворотке крови ($\rho = 0,57$; $p < 0,01$). В то же время в ткани между вышеуказанными мембранными молекулами имеется слабая прямая корреляционная связь ($\rho = 0,28$; $p = 0,004$), что подтверждает роль В7.2 в качестве лиганда для CTLA-4, а не в качестве отдельного биомаркера.

Таблица 3

Значимость параметров CTLA-4 и В7.2 в структуре диагностической модели							
Параметр	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы, df	Значимость, p	Exp (В)	95%-й ДИ для Exp В
CTLA-4 сыворотки крови	0,42	0,132	9,98	1	0,002	1,52	1,17–1,96
В7.2 сыворотки крови	0,03	0,013	3,78	1	0,05	1,03	1,01–1,05
Константа	-3,25	0,968	11,28	1	0,001	0,04	–

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

При анализе данных определены параметры, которые могут иметь значимость в структуре диагностической модели для определения вероятности наличия онкологической патологии (табл. 3). На основании этих параметров получено уравнение вида

$$K = \frac{1}{1 + e^{3,25 - 0,42 \cdot \text{CTLA-4}_{\text{сыв}} - 0,03 \cdot \text{В7.2}_{\text{сыв}}}}$$

где CTLA-4_{сыв} – уровень белка CTLA-4 в сыворотке крови; В7.2_{сыв} – уровень В7.2 в сыворотке крови; 3,25 – константа уровня логистической регрессии; 0,42 и 0,03 – нестандартизированные коэффициенты В, е-экспонента ~ 2,72. При значении коэффициента $K \geq 0,59$ диагностируется развитие онкологической патологии толстого кишечника. Для группы контроля данный показатель (К) составляет 0,40 [0,36; 0,50], для пациентов с онкологической патологией – 0,86 [0,82; 0,87]. В группе контроля $K \geq 0,59$ встречалось в 20% случаев (5/25), у больных онкологической патологии – в 94,2% (65/69) случаев (чувствительность данного заключения составляет 0,94, специфичность – 0,80, точность – 0,90 (AUC = 0,88 [95%-й ДИ 0,79–0,97], $p < 0,001$) (рисунок).

Описанный способ можно использовать у пациентов в амбулаторных условиях или хирургическом стационаре для определения вероятности наличия онкологической патологии толстого кишечника. Для упрощения способа при использовании в клинической практике разработана программа для операционной системы Windows в среде разработки Object Pascal (Borland Delphi). Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных об уровне в сыворотке крови цитотоксического Т-лимфоцитарно-ассоциированного белка 4 (CTLA-4, пг/мл) и его лиганда В7.2 (В7.2, пг/мл)

у пациентов с жалобами на функциональные расстройства кишечника.

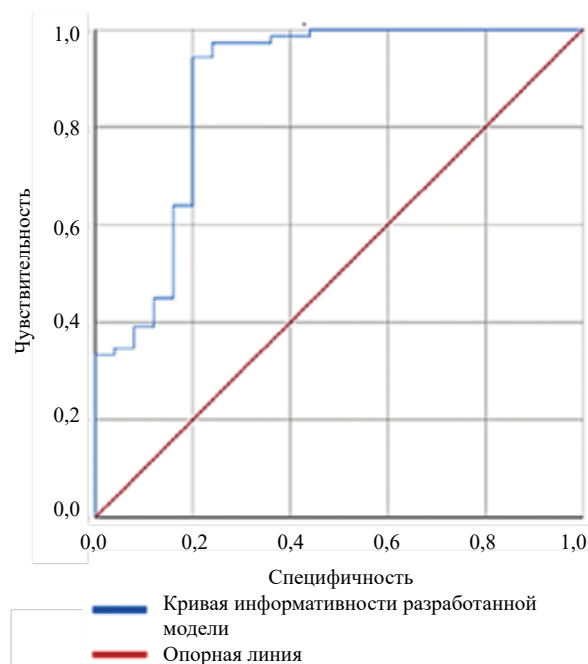


Рисунок. Оценка информативности разработанной модели путем ROC-анализа

Программа носит прикладной характер, обеспечивает возможность определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника, что позволяет выделить группу риска и оптимизировать тактику их обследования и лечения [19].

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что у больных с раком толстой кишки в сыворотке крови увеличивается уровень белка CTLA-4 и его лиганда В7.2. Достоверных

различий между концентрацией CTLA-4 и B7.2 в сыворотке крови у больных с КРР и доброкачественными новообразованиями кишечника не обнаружено. Полученные данные демонстрируют, что увеличение уровня CTLA-4 и B7.2 свидетельствует о наличии опухоли толстого кишечника, но определить характер образования невозможно.

Аналогичная динамика наблюдалась при исследовании данных маркеров в ткани новообразования. Содержание CTLA-4 и B7.2 в ткани опухоли у пациентов с КРР было выше, чем в группе контроля. К тому же концентрация исследуемых маркеров у пациентов с раком толстой кишки была больше в сравнении с больными с доброкачественной опухолью толстого кишечника.

Также определены пороговые значения маркеров CTLA-4 и B7.2 в сыворотке крови, которые имеют значимость в структуре диагностической модели. Разработана компьютерная программа, позволяющая заподозрить вероятность наличия опухоли толстого кишечника, что позволит сформировать группы риска и оптимизировать тактику обследования.

Аналогичные данные о высокой экспрессии CTLA-4 в ткани опухоли получены у пациентов с раком молочной железы и холангиокарциномой [20, 21]. Этот факт указывает на то, что наличие CTLA-4 в микроокружении опухоли является одним из факторов развития иммунной супрессии, что способствует росту и распространению опухолевых клеток. Мы полагаем, что белок CTLA-4 является важным звеном патогенеза «ускользания» клеток рака от иммунного надзора. В исследовании X.J. Guo и соавт. (2021) ведется обсуждение роли белка CTLA-4 в активации регуляторных Т-клеток (Treg), которые являются сильнейшим ингибитором иммунного ответа [21]. Поэтому роль CTLA-4 в активации регуляторных Т-клеток при злокачественных новообразованиях различных локализаций заслуживает дальнейшего пристального изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют увеличение уровня CTLA-4 и его лиганда B7.2 в сыворотке крови и ткани опухоли у пациентов с колоректальным раком, а также их прямую корреляционную связь друг с другом, что позволяет предположить роль этих белков в патогенезе «ускользания» опухолевых клеток от иммунного надзора при раке толстого кишечника. На основании установленных закономерностей создана программа ЭВМ для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A. et al. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67(3):177–193. DOI: 10.3322/caac.21395.
3. Zhu Y., Hu Y., Kong X., Xiao Q., Pan Z., Zheng Z. et al. Cohort profile: The National Colorectal Cancer Cohort (NCRCC) study in China. *BMJ Open.* 2021;11(12):e051397. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-051397.
4. Zhu S., Yi M., Wu Y., Dong B., Wu K., Zhu S. Roles of tumor-associated macrophages in tumor progression: implications on therapeutic strategies. *Exp. Hematol. Oncol.* 2021;10(1):60. DOI: 10.1186/s40164-021-00252-z.
5. Eptaminitaki G.C., Wolff N., Stellas D., Sifakis K., Baritaki S. Long non-coding RNAs (lncRNAs) in response and resistance to cancer immunosurveillance and immunotherapy. *Cells.* 2021;10(12):3313. DOI: 10.3390/cells10123313.
6. Prakadan S.M., Alvarez-Breckenridge C.A., Markson S.C., Kim A.E., Klein R.H., Nayyar N. et al. Genomic and transcriptomic correlates of immunotherapy response within the tumor microenvironment of leptomeningeal metastases. *Nat. Commun.* 2021;12(1):5955. DOI: 10.1038/s41467-021-25860-5.
7. Feng Y., Liu L., Li J., Huang J., Xie J.H., Menard L. et al. Systematic characterization of the tumor microenvironment in Chinese patients with hepatocellular carcinoma highlights intratumoral B cells as a potential immunotherapy target. *Oncol. Rep.* 2022;47(2):38. DOI: 10.3892/or.2021.8249.
8. Yin J., Wang H., Hong Y., Ren A., Wang H., Liu L. et al. Identification of an at-risk subpopulation with high immune infiltration based on the peroxisome pathway and TIM3 in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2022;22(1):44. DOI: 10.1186/s12885-021-09085-9.
9. Sharma P., Allison J.P. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015;348(6230):56–61. DOI: 10.1126/science.aaa8172.
10. Shapoval A.I., Shapoval S.P., Shcherbakova N.S., Shcherbakov D.N. Immune control Molecules of the B7 family. Part 1. General characteristics and first representatives: b7-1, b7-2, b7-h1, b7-h2 and b7-dc. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2019;45(4):348–364. DOI: 10.1134/S1068162019040101.
11. Rowshanravan B., Halliday N., Sansom D.M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood.* 2018;131(1):58–67. DOI: 10.1182/blood-2017-06-741033.
12. Borrie A.E., Maleki Vareki S. T lymphocyte-based cancer immunotherapeutics. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2018;341:201–276. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2018.05.010.
13. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. *Клинические рекомендации.* М., 2020:70.
14. Alshogran O.Y., Al-Delaimy W.K. Understanding of international committee of medical journal editor's authorship criteria among faculty members of pharmacy and other

- health sciences in Jordan. *J. Empir. Res. Hum. Res. Ethics.* 2018;13(3):276–284. DOI: 10.1177/1556264618764575.
15. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the “Statistical analyses and methods in the published literature” or the SAMPL guidelines. *Int. J. Nurs. Stud.* 2015;52(1):5–9. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006.
16. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020;1:140–150. DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140.
17. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020;1:151–163. DOI: 10.52485/19986173_2020_1_151.
18. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020;2:169–176. DOI: 10.52485/19986173_2020_2_169.
19. Четверяков А.В., Цепелев В.Л., Крюкова В.В., Мудров В.А. Программа для определения вероятности онкологической патологии толстого кишечника. ФГБОУ ВО ЧГМА МЗ РФ. URL: <https://new.fips.ru/ofpstorage/Doc/PrEVM/RUNWPR/000/002/022/613/721/2022613721-00001/document.pdf>.
20. Bagbudar S., Karanlik H., Cabioglu N., Bayram A., Ibis K., Aydin E. et al. Prognostic implications of immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: the role of expressions of CTLA-4, PD-1, and LAG-3. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2022;30(2):99–107. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000978.
21. Guo X.J., Lu J.C., Zeng H.Y., Zhou R., Sun Q.M., Yang G.H. et al. CTLA-4 synergizes with PD1/PD-L1 in the inhibitory tumor microenvironment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Front. Immunol.* 2021;12:705378. DOI: 10.3389/fimmu.2021.705378.

Информация об авторах

Четверяков Андрей Валерьевич – врач-хирург, аспирант, кафедра госпитальной хирургии, ЧГМА, г. Чита, yasnogorsk94@gmail.com

Цепелев Виктор Львович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, ЧГМА, г. Чита, viktorcepelev@mail.ru

(✉) **Четверяков Андрей Валерьевич**, yasnogorsk94@gmail.com

Поступила в редакцию 04.05.2022;
одобрена после рецензирования 24.06.2022;
принята к публикации 08.12.2022