



Сравнительный анализ некоторых иммунологических параметров в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки

О.И. Кит, Е.А. Дженкова, Э.А. Мирзоян*, А.Б. Сагакянц, Е.Ю. Златник, Е.С. Бондаренко, И.А. Новикова, А.А. Маслов

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

* Э.А. Мирзоян, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Поступила в редакцию 30 июня 2022 г. Исправлена 8 августа 2022 г. Принята к печати 22 августа 2022 г.

Резюме

Актуальность: На сегодняшний день колоректальный рак – актуальная проблема в онкологии. В последнее время интерес специалистов прикован к сравнительному анализу различных клинического течения заболеваний злокачественными опухолями ободочной кишки, в частности, ее проксимального и дистального отделов. Как известно, данные отделы имеют не только различные эмбриогенезы, источники кровоснабжения, но и несходные клиническое течение и популяционно-эпидемиологические характеристики. Вопрос о наличии отличительных иммунологических особенностей между опухолями ободочной кишки, в зависимости от локализации, остается открытым.

Цель исследования: Сравнительный анализ локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, а также оценка количества клеток с фенотипом CD45⁺/-, которые экспрессируют толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors (TLRs) в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки.

Материал и методы: В работу включены 50 пациентов с верифицированным раком ободочной кишки. Большую часть составили больные женского пола – 26 (52%), средний возраст $67 \pm 0,4$ лет. 50% выборки – пациенты, у которых выявлена II стадия. Больные были разделены на 2 равные группы, в зависимости от локализации опухоли (правая или левая половина ободочной кишки). Всем пациентам на начальном этапе выполнено стандартное оперативное вмешательство. Полученный материал был использован для последующих исследований: из фрагмента ткани опухоли, перифокальной зоны (1–3 см от опухоли) была получена клеточная суспензия, которую обрабатывали при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) для выявления основных субпопуляций лейкоцитов и лимфоцитов. Также была определена экспрессия TLRs (2, 3, 4, 8, 9) на клетках с фенотипом CD45⁺, CD45⁻ с использованием проточного цитометра BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США).

Результаты: При проведении сравнительного анализа ряда иммунологических параметров, в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки, были получены следующие данные:

1. В тканях опухолей ободочной кишки правосторонней локализации определялась более выраженная Т-лимфоцитарная инфильтрация по сравнению с тканями опухолей левой половины, характерной особенностью которых являлась повышенная В-лимфоцитарная инфильтрация ($p = 0,025$).
2. Во фрагментах тканей перитуморальной зоны при локализации опухолей в левой половине ободочной кишки отмечалось снижение содержания количества лимфоцитов ($p = 0,027$), NKT ($p = 0,035$), NK ($p = 0,041$) и В-лимфоцитов ($p = 0,038$), а также значимое повышение содержания CD8⁺ ($p = 0,02$) и ДП клеток ($p = 0,0018$).
3. При сравнении данных фрагментов тканей опухолей левой и правой половины ободочной кишки отмечено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45⁻, которые экспрессируют TLR4: 8 на 38% ($p = 0,038$) и 25% ($p = 0,043$).
4. При оценке количества клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR2, TLR4, отмечено снижение количества этих клеток на 54% ($p = 0,035$) и 33% ($p = 0,04$) по сравнению с тканями опухолей правой половины ободочной кишки.
5. Анализ полученных данных перитуморальной зоны опухолей левосторонней локализации, по сравнению с правосторонней, продемонстрировал снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45, которые экспрессируют TLR4, на 61% ($p = 0,031$).
6. Оценка количественного состава клеток с фенотипом CD45⁺, которые экспрессируют TLR2, TLR4, выявила снижение количества клеток на 81% ($p = 0,02$) и 87% ($p = 0,018$) соответственно, по сравнению с перитуморальной зоной опухолей правой половины ободочной кишки.

Заключение: Выявленные особенности локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток при раке ободочной кишки, в зависимости от локализации опухоли, а также данные о количественном клеточном составе клеток с фенотипом CD45⁺/-, экспрессирующих TLRs, могут быть использованы в прогнозе течения заболевания, а также при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, локальный клеточный иммунитет, Toll-подобные рецепторы

Цитировать: Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Сагакянц А.Б., Златник Е.Ю., Бондаренко Е.С., Новикова И.А., Маслов А.А. Сравнительный анализ некоторых иммунологических параметров в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(3):20–28. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-20-28>



Comparative analysis of some immunological parameters depending on the tumor location on the right and left sides of colon

Oleg I. Kit, Elena A. Dzhenkova, Ellada A. Mirzoyan*, Alexander B. Sagakyants, Elena Yu. Zlatnik, Elena S. Bondarenko, Inna A. Novikova, Andrey A. Maslov

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

* Ellada A. Mirzoyan, National Medical Research Centre for Oncology, 63, 14th str., Rostov-on-Don, 344037, ellada.mirzoyan@yandex.ru

Received: June 30, 2022. Received in revised form: August 8, 2022. Accepted: August 22, 2022.

Abstract

Background: Colorectal cancer is now an urgent problem in oncology. Recently, specialists have been interested in a comparative analysis of differences in the clinical course of malignant tumors in the proximal and distal colon. The sections differ not only in their embryogenesis and sources of blood supply, but also in the clinical course and population and epidemiological characteristics. The issue of distinctive immunological characteristics of tumors of the colon depending on the location remains open.

Objective: A comparative analysis of local subpopulations of immunocompetent cells and an assessment of number of cells with the CD45⁺/phenotype expressing toll-like receptors (TLRs) depending on the tumor location on the right or left sides of the colon.

Material and methods: The study included 50 patients with verified colon cancer. The majority of patients were females – 26 (52%), aged 67 ± 0.4 years, and 50% of patients with stage II disease. Depending on the tumor location (the right or left sides of the colon), the patients were divided into 2 groups of 25 people each. All patients underwent standard surgery at the initial stage. The obtained material was used for subsequent studies: a cell suspension was obtained from a tumor tissue fragment, the perifocal zone (1–3 cm from the tumor) which was processed using an antibody panel (Becton Dickinson, USA) to identify the main subpopulations of leukocytes and lymphocytes. Expression of TLRs (2, 3, 4, 8, 9) on CD45⁺, CD45⁻ cell populations was also determined using the BD FACSCanto flow cytometer (Becton Dickinson, USA). Statistical processing of the results was performed using the STATISTICA 13.3 package (StatSoft Inc., USA).

Results: A comparative analysis of immunological parameters, depending on the tumor location on the right or left sides of the colon, showed:

1. Tissues of the right-sided tumors had a higher T-lymphocytic infiltration, compared to the left-sided tumors, while the latter showed a higher B-lymphocytic infiltration ($p = 0.025$).
2. Peritumoral zone tissues of left-sided tumors demonstrated a decrease of lymphocytes levels ($p = 0.027$), NKT – ($p = 0.035$), NK – ($p = 0.041$) and B lymphocytes ($p = 0.038$), and a significant increase in CD8⁺ ($p = 0.02$) and DP cells ($p = 0.0018$).
3. Left-sided tumors showed a percentage decrease of CD45⁻ cells expressing TLR4 and TLR8, compared to right-sided tumors, by 38% ($p = 0.038$) and 25% ($p = 0.043$).
4. There was a decrease in the number of CD45⁺ cells expressing TLR2 and TLR4 in left-sided tumors by 54% ($p = 0.035$) and 33% ($p = 0.04$) respectively, than in right-sided tumors.
5. The percent of CD45⁻ cells expressing TLR4 in the perifocal tissues of left-sided tumors decreased by 61% ($p = 0.031$) in comparison to the corresponding tissues in right-sided tumors.
6. The numbers of CD45⁺ cells expressing TLR2 and TLR4 were 81% ($p = 0.02$) and 87% ($p = 0.018$) lower respectively in the peritumoral tissues of left-sided tumors, compared to the corresponding tissues in right-sided tumors.

Conclusion: The revealed characteristics of the local subpopulations of immunocompetent cells and the numbers of CD45⁺/cells expressing TLRs depending on the tumor location on the right or left sides of the colon can serve as a prognosis of the disease clinical course and the choice of further treatment tactics.

Keywords: colon cancer, local cellular immunity, toll-like receptors

Cite this article as: Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Sagakyants A.B., Zlatnik E.Yu., Bondarenko E.S., Novikova I.A., Maslov A.A. Comparative analysis of some immunological parameters depending on the tumor location on the right and left sides of colon. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(3):20–28. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-3-20-28>

Актуальность

Колоректальный рак (КРР) сегодня является актуальной проблемой в онкологии, и более 60% приходится на рак ободочной кишки (РОК). КРР занимает 4-е место в структуре общей онкологической заболеваемости в Российской Федерации [1–5].

В последние десятилетия интерес специалистов прикован к сравнительному анализу отличий клинического течения злокачественных опухолей ободочной кишки, в частности, ее проксимального и дистального отделов [6]. В первую очередь, данные отделы имеют различия в эмбриогенезе с границей на уровне дистальной и средней 1/3 поперечной ободочной

кишки. К правым отделам ободочной кишки относятся: слепая кишка, восходящий отдел ободочной кишки, а также проксимальная часть поперечной ободочной кишки. Левый состоит из селезеночного изгиба поперечной ободочной кишки, нисходящего отдела ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишки. Правая половина развивается из средней кишки (midgut), а левая – из задней (hindgut), что определяет особенности кровоснабжения, которая в правой половине осуществляется из верхней брыжеечной артерии, а левая – из нижней брыжеечной артерии [7].

Существуют различия и в популяционно-эпидемиологическом плане: опухоли правой половины

ободочной кишки чаще развиваются у пожилых женщин [5]. В зависимости от локализации, различается и клиническое течение процесса: как правило, для опухолей правой половины характерны большие размеры и частая ассоциация с токсико-анемическим синдромом, в то время как при опухолях левой половины преобладают обтурационный синдром и клиника кишечной непроходимости [8].

Выделяют также различие в микрофлоре толстой кишки. Так, отмечено повышение содержания бактерий от проксимального отдела толстой кишки к дистальному [9].

Ввиду того, что правый и левый отделы толстой кишки имеют эмбриональные различия, то и профиль экспрессии генов колоноцитов правой и левой половины также имеет отличительные особенности [10].

Кроме того, в последние десятилетия актуально изучение роли различных звеньев иммунной системы в возникновении, развитии, а также прогрессировании онкопроцесса [11].

Локальный иммунитет желудочно-кишечного тракта играет важную роль в защитных механизмах, а местные и системные воспалительные реакции влияют на канцерогенез, клиническое течение и исход заболевания. Опухоли ободочной и прямой кишки инфильтрованы различными воспалительными и иммунными клетками, наибольшее значение из которых имеет количество Т-лимфоцитов [12]. По мнению ряда авторов, макрофагальную инфильтрацию тканей опухоли и перитуморальной зоны можно рассматривать в качестве фактора прогноза: низкая плотность инфильтрации коррелирует с более выраженными инвазивными свойствами опухолей [13, 14].

На сегодняшний день также активно изучаются функции, а также экспрессия Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors (TLRs)), являющихся наиболее важными представителями рецепторов распознавания образов (Pattern recognition receptors (PRRs)) [15]. Доказанным является тот факт, что TLRs экспрессируются не только на иммунных клетках, но и на различных соматических, в том числе опухолевых клетках, включая колоректальную опухоль [16]. Экспрессия TLRs на опухолевых клетках играет в канцерогенезе двойственную роль, но биологическая и клиническая значимость данного факта остается достаточно спорной [17].

Вопрос о наличии отличительных иммунологических особенностей между опухолями ободочной кишки, в зависимости от локализации, остается открытым, ввиду отсутствия работ и доказательной базы по данному вопросу, что и определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования

Анализ локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, а также оценка количества клеток с фенотипом CD45⁺/-, которые экспрессируют TLRs, в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки.

Материал и методы

В работу включены 50 пациентов, у которых диагностирован рак ободочной кишки. Большую часть выборки составили пациенты женского пола – 26 (52%), средний возраст $67 \pm 0,4$ года (средний возраст мужчин – $66 \pm 0,3$ лет). Преобладали пациенты со II стадией заболевания – 25 (50%).

В зависимости от локализации опухоли (правая или левая половина ободочной кишки), больные были разделены на 2 равные группы.

На начальном этапе лечения всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство. Послеоперационный материал использован для последующих исследований: из фрагмента ткани опухолей перитуморальной зоны (1–3 см от опухоли) была получена клеточная суспензия, которую обрабатывали при помощи панели антител (Becton Dickinson, USA) для выявления основных субпопуляций лейкоцитов и лимфоцитов. Также была определена экспрессия TLRs (2, 3, 4, 8, 9) на клетках с фенотипом CD45⁺, CD45⁻ с использованием проточного цитометра BD FACSCanto (Becton Dickinson, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Достоверность различий оценивалась с применением непараметрического критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Определялось снижение лимфоцитарной инфильтрации в фрагментах тканей опухолей левосторонней локализации на 47% ($p = 0,034$) относительно группы сравнения.

В тканях опухолей левой половины ободочной кишки выявлена на 28% больше инфильтрация НК-клетками, чем опухолей правой половины ($p = 0,042$). Для опухолей левосторонней локализации характерно увеличение содержания CD19⁺ на 107% ($p = 0,025$) по сравнению с тканями опухолей правой половины (рис. 1).

Во фрагментах тканей перитуморальной зоны опухолей левосторонней локализации определено снижение относительного количества лимфоцитов на 59% ($p = 0,027$), НКТ на 34% ($p = 0,035$), НК на 26% ($p = 0,041$) и CD19⁺ на 30% ($p = 0,038$) при сравнении с тканью перитуморальной зоны опухолей правой половины. Также выявлено повышенное содержание CD8⁺ в 107% ($p = 0,02$) и ДП клеток в 425% ($p = 0,0018$) при опухолях левой половины (рис. 2).

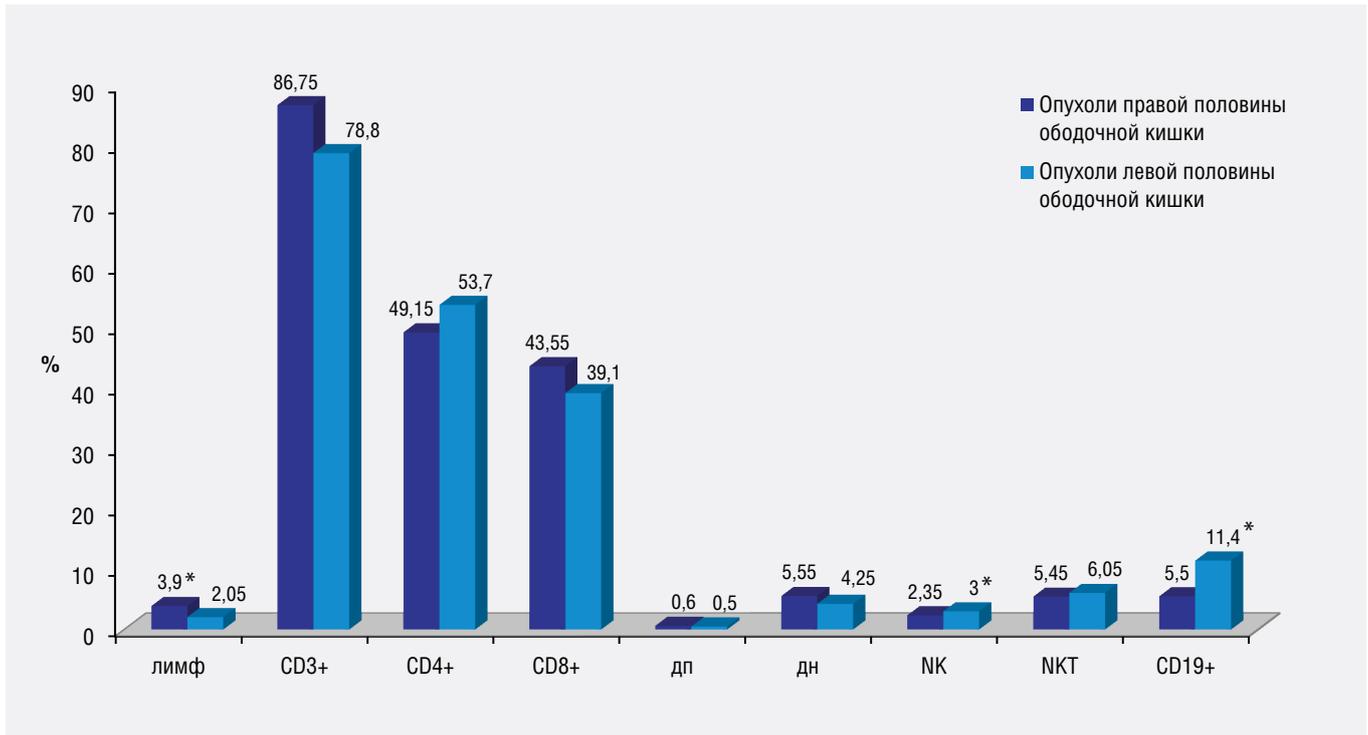


Рисунок 1. Субпопуляционный состав опухолевой ткани пациентов с новообразованиями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 1. Subpopulation composition in the tumor tissue of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

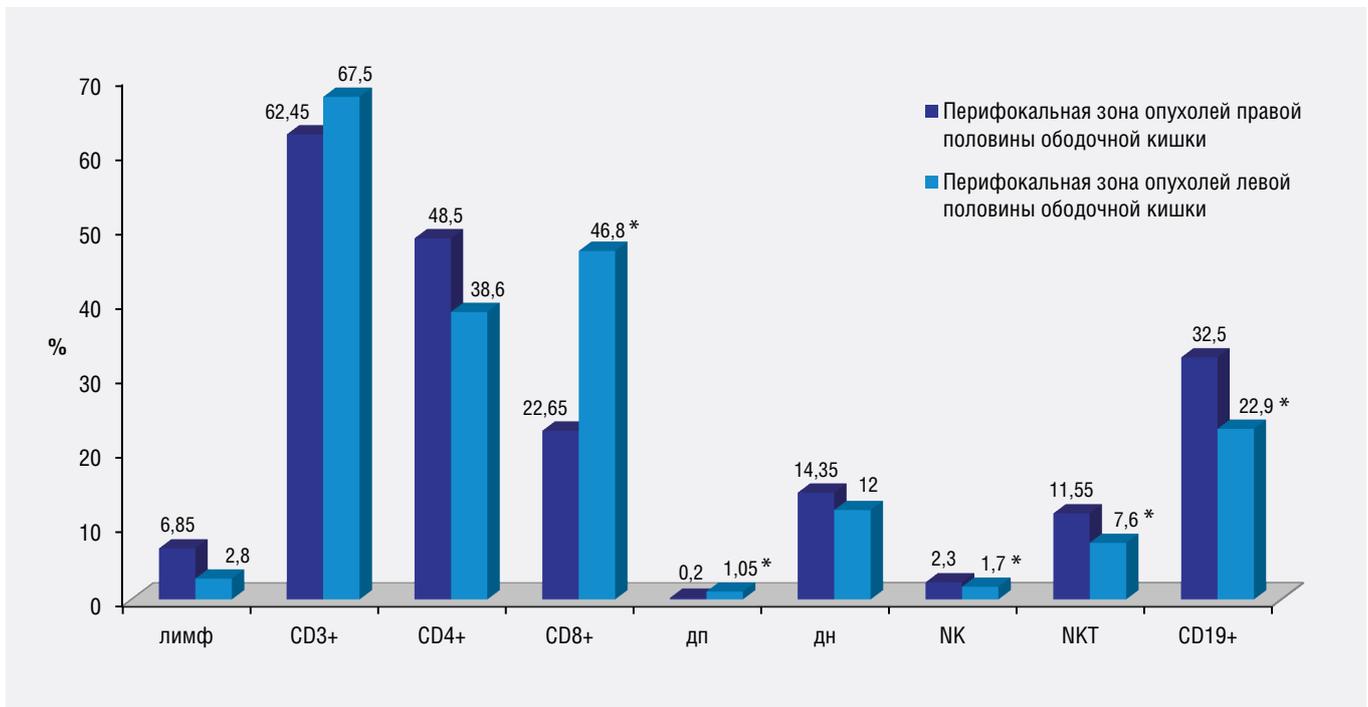


Рисунок 2. Субпопуляционный состав ткани перитуморальной зоны пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 2. Subpopulation composition in the peritumoral zone tissue of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

Анализ данных тканей опухолей левой половины ободочной кишки показал снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLR4 на 38% ($p = 0,038$) и TLR8 на 25% соответственно ($p = 0,043$), по сравнению с опухолями правой половины (рис. 3).

При анализе данных опухолей левой половины ободочной кишки с правой выявлено снижение относительного содержания клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLR2 на 54% ($p = 0,035$) и TLR4 на 33% ($p = 0,04$) (рис. 4).

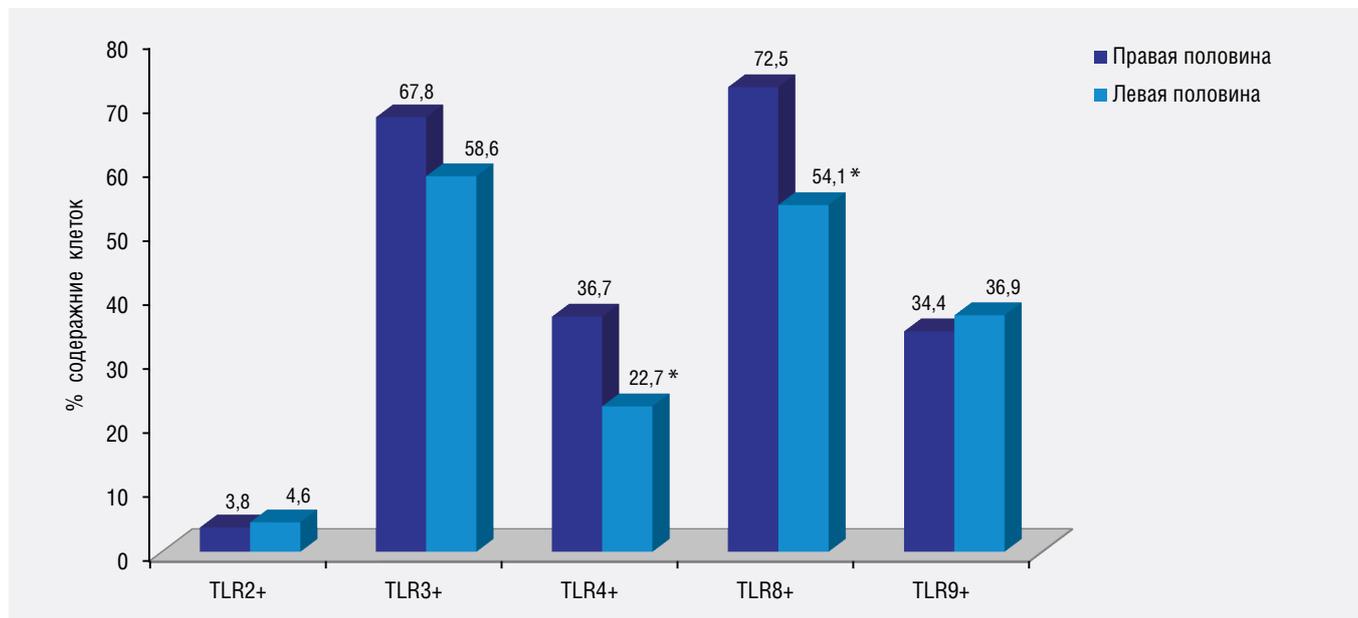


Рисунок 3. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLRs, в тканях новообразования пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 3. Relative number of cells with CD45- phenotype expressing TLRs in tumor tissues of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

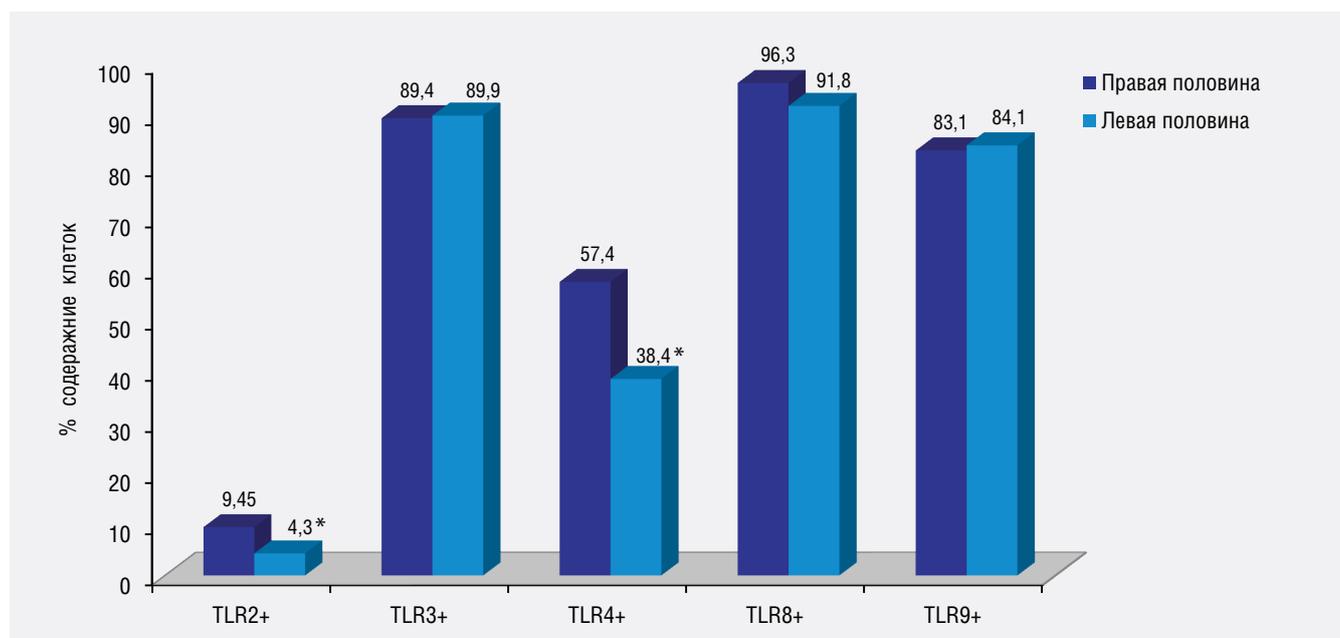


Рисунок 4. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLRs, в тканях новообразования пациентов с опухолями ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 4. Relative number of cells with CD45+ phenotype expressing TLRs in tumor tissues of patients with colon tumors

Note: * – statistically significant differences

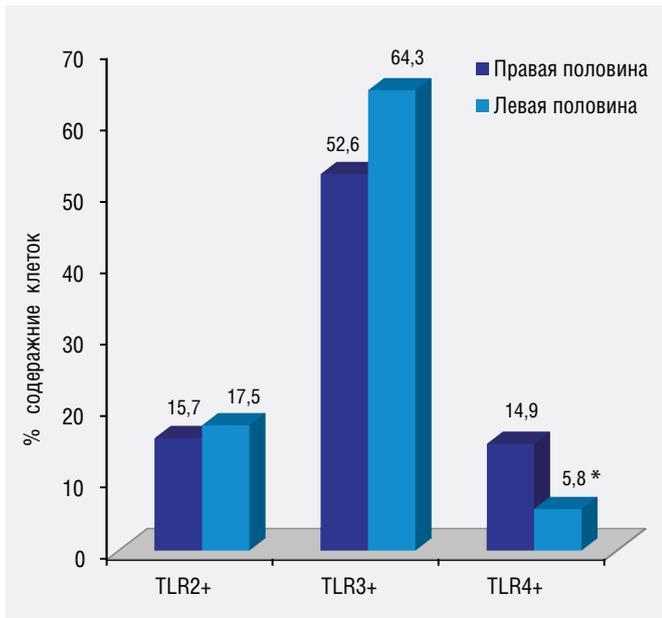


Рисунок 5. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLR 2, 3, 4 в тканях перифокальной зоны опухолей ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 5. Relative number of cells with CD45- phenotype expressing TLR 2, 3, 4 in the perifocal tissues of colon tumors

Note: * – statistically significant differences

При анализе полученных данных в клеточных суспензиях из тканей перифокальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки с данными правой половины выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45-, экспрессирующих TLR4, на 61% ($p = 0,031$) (рис. 5).

При оценке количества клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLR2, выявлено снижение количества клеток на 81% ($p = 0,02$), TLR4 на 87% ($p = 0,018$) по сравнению с правой половиной (рис. 6).

Обсуждение

В литературе описаны результаты, которые свидетельствуют о том, что ткань опухоли при КРР инфильтрирована Т-лимфоцитами. F. Pages и соавт. продемонстрировали, что выраженная лимфоцитарная инфильтрация перитуморальной зоны является прогностическим фактором хорошей выживаемости пациентов [18–20]. Однако значение имеет не только количественный, но и качественный состав иммунокомпетентных клеток, присутствующих в тканях опухоли: скопление CD8+ Т-клеток в опухоли достоверно коррелирует с более длительной выживаемостью больных [21, 22].

Сегодня доказано, что TLRs обладают опухолевым стимулирующим эффектом. Данный феномен наиболее хорошо изучен в клетках толстого кишечника, в основном при участии TLR4 и TLR2 [23].

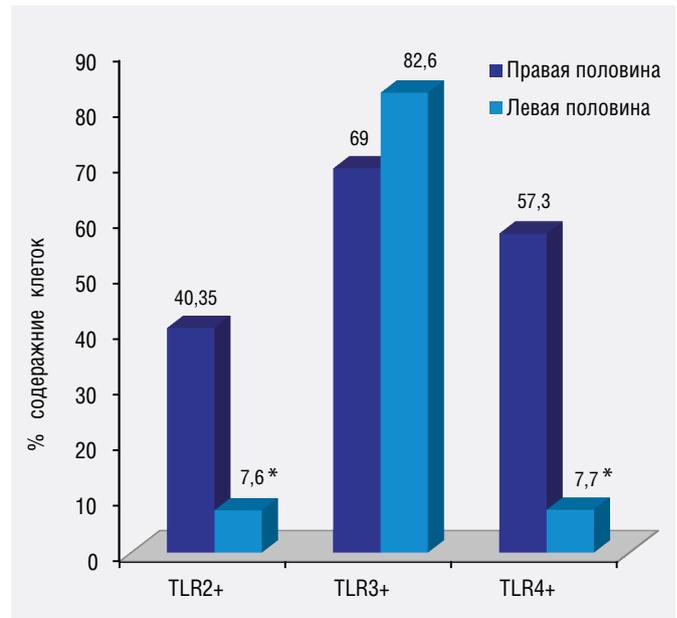


Рисунок 6. Относительное содержание клеток с фенотипом CD45+, экспрессирующих TLR 2, 3, 4 в тканях перифокальной зоны опухолей ободочной кишки

Прим.: * – статистически значимые различия

Figure 6. Relative number of cells with CD45+ phenotype expressing TLR 2, 3, 4 in the perifocal tissues of colon tumors

Note: * – statistically significant differences

С другой стороны, TLRs участвуют в противоопухолевом иммунитете: толл-подобные рецепторы способны активировать различные звенья, прежде всего клеточного иммунитета [24]. В ряде работ доказано, что развитие колоректальной опухоли связано с повышенным уровнем экспрессии TLR4, что является неблагоприятным фактором [25–28]. В некоторых работах показано, что взаимодействие TLR9 с CD4+ Т-клетками может усилить и ускорить противоопухолевые реакции [29].

Выводы

При проведении сравнительного анализ ряда иммунологических параметров, в зависимости от локализации опухоли в правой и левой половинах ободочной кишки, были получены следующие данные:

1. В тканях опухолей ободочной кишки правосторонней локализации определялась более выраженная Т-лимфоцитарная инфильтрация, по сравнению с тканями опухолей левой половины, характерной особенностью которых является повышенная В-лимфоцитарная инфильтрация ($p = 0,025$).

2. Во фрагментах тканей перитуморальной зоны при локализации опухолей в левой половине ободочной кишки отмечается снижение содержания количества лимфоцитов ($p = 0,027$), NKT ($p = 0,035$), NK ($p = 0,041$) и В-лимфоцитов ($p = 0,038$), а также значимое повышение содержания CD8+ ($p = 0,02$) и ДП клеток ($p = 0,0018$).

3. При изучении данных опухолей левой половины по сравнению с правой отмечено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45-, которые экспрессируют TLR4, TLR8 на 38% ($p = 0,038$) и 25% ($p = 0,043$).

4. При оценке количества клеток с фенотипом CD45+, которые экспрессируют TLR2, TLR4, отмечено снижение количества этих клеток на 54% ($p = 0,035$) и 33% ($p = 0,04$) по сравнению с тканями опухолей правой половины ободочной кишки.

5. При анализе данных перитуморальной зоны опухолей левой половины ободочной кишки по сравнению с правой, выявлено снижение процентного содержания клеток с фенотипом CD45, которые экспрессируют TLR4, на 61% ($p = 0,031$).

6. Оценка количественного состава клеток с фенотипом CD45+, которые экспрессируют TLR2, TLR4, выявила снижение количества клеток на 81% ($p = 0,02$) и 87% ($p = 0,018$) соответственно, по сравнению с перитуморальной зоной опухолей правой половины ободочной кишки.

Заключение

Выявленные особенности локального субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, а также сведения о количественном клеточном составе клеток с фенотипом CD45+/-, экспрессирующих TLRs при раке ободочной кишки, в зависимости от расположения опухоли, могут быть использованы в прогнозировании клинического течения процесса. Полученные данные станут основой для наших дальнейших исследований в этой области.

Литература/References

1. Кит О.И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2013;3(23):65–71.

Kit OI. Issue of colorectal cancer at the beginning of 21 century: achievements and prospects. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;3(23):65–71. (In Russ.).

2. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(2):50–56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(2):50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

3. Мараткызы М., Кабилдина Н.А., Бейсенаева А.Р. и др. Эпидемиологические аспекты колоректального рака. *Медицина и экология*. 2020;2(95):15–20.

Maratkyzy M, Kabildina NA, Beisenayeva AR, et al. Epidemiological aspects of colorectal cancer. *Medicine and ecology*. 2020;2(95):15–20. (In Russ.).

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году*

(заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021:252.

Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: National Medical Research Center of Radiology of the Russian Ministry of Health; 2021:252. (In Russ.).

5. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А. и др. Особенности локального клеточного иммунитета при раке ободочной кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;3. <https://doi.org/10.17513/spno.31695>

Kit OI, Dzhenkova EA, Mirzoyan EA, et al. Characteristics of local cellular immunity in colon cancer depending on tumor location. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;3. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31695>

6. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Локализация первичной опухоли толстой кишки: есть ли принципиальные отличия? *Тазовая хирургия и онкология*. 2017;7(3):35–48. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48>

Fedyanin MYu, Tryakin AA, Tjulandin SA. Localization of the primary tumor of the colon: are there essential differences? *Pelvic Surgery and Oncology*. 2017;7(3):35–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-3-35-48>

7. Benedix F, Schmidt U, Mroczkowski P, et al. Colon carcinoma – classification into right and left sided cancer or according to colonic subsite? Analysis of 29,568 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(2):134–139. PMID: 21193285. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.12.004>

8. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. *Онкология: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:920.

Davydov MI, Gantsev ShKh. *Oncology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:920. (In Russ.).

9. Sears CL, Geis AL, Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4166–4172. PMID: 25105360. PMID: PMC4191034. <https://doi.org/10.1172/JCI72334>

10. LaPointe LC, Dunne R, Brown GS, et al. Map of differential transcript expression in the normal human large intestine. *Physiol Genomics*. 2008;33(1):50–64. PMID: 18056783. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00185.2006>

11. Сагакянц А.Б. Объединенный иммунологический форум: современные направления развития фундаментальной и прикладной онкоиммунологии (Новосибирск, 2019). *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(2):36–45. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>

Sagakyants AB. United immunological forum: current trends in the development of fundamental and applied oncoimmunology (Novosibirsk, 2019). *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(2):36–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-5>

12. Schreiber RD. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565–1570. PMID: 21436444. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>

13. Väyrynen JP, Tuomisto A, Klintrup K, et al. Detailed analysis of inflammatory cell infiltration in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2013;109:1839–1847. PMID: 24008661. PMID: PMC3790164. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.508>

14. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;114(2):40–45.

Kit OI, Frantsiyants EM, Nikipelova EA, et al. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen

activation system in rectal cancer tissue. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;114(2):40–45. (In Russ.).

15. Tabiasco J, Devèvre E, Rufer N, et al. Human effector CD8+T lymphocytes express TLR3 as a functional coreceptor. *Journal of immunology*. 2006;177(12):8708–8713. PMID: 17142772. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8708>

16. Li TT, Ogino S, Qian ZR. Toll-like receptor signaling in colorectal cancer: carcinogenesis to cancer therapy. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(47):17699–17708. PMID: 25548469. PMID: PMC4273121. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17699>

17. Свитич О.А., Филина А.Б., Давыдова Н.В. и др. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования. *Медицинская иммунология*. 2018;20(2):151–162. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>

Svitich OA, Filina AB, Davydova NV, et al. The role of innate immunity factors in tumorigenesis process. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(2):151–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>

18. Pages F, Galon J, Fridman WH. The essential role of the in situ immune reaction in human colorectal cancer. *Journal of Leukocyte Biology*. 2008;84(4):981–987. PMID: 18559950. <https://doi.org/10.1189/jlb.1107773>

19. Grizzi F, Bianchi P, Malesci A, et al. Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(2):174–184. PMID: 23345940. PMID: PMC3547568. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i2.174>

20. Mei Z, Liu Y, Liu C, et al. Tumor-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2014;110(6):1595–1605. PMID: 24504370. PMID: PMC3960618. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.46>

21. Chiba T, Ohtani H, Mizoi T, et al. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis. *British Journal of Cancer*. 2004;91(9):1711–1717. PMID: 15494715. PMID: PMC2410024. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602201>

22. Noshio K, Baba Y, Tanaka N, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review. *Journal of Pathology*. 2010;222(4):350–366. PMID: 20927778. PMID: PMC3033700. <https://doi.org/10.1002/path.2774>

23. Masayuki F, Yasmin H, Daisy C, et al. Innate immune signaling by Toll-like receptor-4 (TLR4) shapes the inflammatory microenvironment in colitis-associated tumors. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(7):997–1006. PMID: 19229991. PMID: PMC2712657. <https://doi.org/10.1002/ibd.20880>

24. Garaude J, Kent A, van Rooijen N, et al. Simultaneous targeting of toll- and nod-like receptors induces effective tumor-specific immune responses. *Science Translational Medicine*. 2012;4(120):120ra16. PMID: 22323829. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002868>

25. Wang EL, Qian ZR, Nakasono M, et al. High expression of Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88 signals correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2010;102(5):908–915. PMID: 20145615. PMID: PMC2833250. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605558>

26. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, et al. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *British journal of cancer*. 2012;107(10):1729–1736. PMID: 23059742. PMID: PMC3493870. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.456>

27. Tye H, Jenkins BJ. Tying the knot between cytokine and toll-like receptor signaling in gastrointestinal tract

cancers. *Cancerscience*. 2013;104(9):1139–1145. PMID: 23710764. PMID: PMC7656558. <https://doi.org/10.1111/cas.12205>

28. O'Leary DP, Bhatt L, Woolley JF, et al. TLR-4 signalling accelerates colon cancer cell adhesion via NF-κB mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. *PLoS One*. 2012;7(10):e44176. PMID: 23071493. PMID: PMC3469572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044176>

29. Rahman AH, Taylor DK, Turka LA. The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. *Immunologic research*. 2009;45(1):25–36. PMID: 19597998. PMID: PMC4486050. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8113-x>

Сведения об авторах

Кит Олег Иванович, д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Дженкова Елена Алексеевна, д. б. н., доцент, ученый секретарь ученого совета, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>

Мирзоян Эллада Арменовна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Сагакянц Александр Борисович, к. б. н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>

Златник Елена Юрьевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Бондаренко Елена Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>

Новикова Инна Арнольдовна, к. м. н., заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Маслов Андрей Александрович, д. м. н., профессор, главный врач, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>

Финансирование

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

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Oleg I. Kit, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>

Elena A. Dzhenkova, Dr. Sci. (Bio.), Associate Professor, Scientific Secretary of the Academic Council, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>

Ellada A. Mirzoyan, Postgraduate Student, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

Alexander B. Sagakyants, Cand. Sci. (Bio.), Associate Professor, Head of Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>

Elena Yu. Zlatnik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1410-122X>

Elena S. Bondarenko, Junior researcher, Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre

for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-8522-1026>

Inna A. Novikova, Cand. Sci. (Med.), Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-6496-9641>

Andrey A. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, National Medical Research Centre for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7328-8074>

Funding:

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

Conflict of interest: none declared.