

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ПОЛЕТИКА ВАДИМ СЕРГЕЕВИЧ

**РОЛЬ ГАЛЕКТИНОВ-1,3 В ДИСРЕГУЛЯЦИИ АДАПТИВНОГО
ИММУНИТЕТА ПРИ РАКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА**

14.03.03 – патологическая физиология

Доклад к научно-квалификационной работе

Научный руководитель:

Уразова Ольга Ивановна

д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН,

заведующий кафедрой патофизиологии

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Томск – 2020

Введение

Актуальность. Дисрегуляция адаптивного иммунитета играет важную роль в патогенезе злокачественных новообразований [Noguchi A. et al., 2014; Ling A. et al., 2016; Amicarella F. et al., 2016]. Опухолевые клетки обладают множеством механизмов, позволяющим им подавлять развитие противоопухолевого иммунного ответа [Thijssen V.L. et al., 2015; Rabinovich G.A. et al., 2016; Seidel J.A. et al., 2018]. В качестве одного из таких механизмов в настоящее время рассматривается опухоль-ассоциированная продукция галактозид-связывающих белков - галектинов. Среди представителей данного семейства белков, галектин-1 и галектин-3 принимают участие на всех этапах опухолевого процесса, в том числе в регуляция иммунного микроокружения [Chou F. et al., 2018]. Согласно современным данным, галектины 1-го и 3-го типов способны *in vitro* модулировать клеточно-опосредованный иммунный ответ в направлении Treg-опосредованной иммуносупрессии [Radosavljevic G. et al., 2011; Cedeno-Laurent F. et al., 2012; Fermin L.A. et al., 2013]. Однако особенности иммуотропных эффектов галектинов 1 и 3 в отношении отдельных субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов при опухолевых заболеваниях остаются до конца не изученными, что препятствует использованию данных белков в практической онкологии.

Цель исследования

Установить роль галектина-1 и галектина-3 в патогенезе дисрегуляции Т-клеточного звена иммунного ответа при раке толстого кишечника.

Задачи исследования

1. Оценить концентрацию галектина-1 и галектина-3 в плазме крови у больных раком толстого кишечника.
2. Охарактеризовать особенности субпопуляционного состава и цитокин-секреторной активности Th1-, Th17- и Treg-лимфоцитов крови у пациентов с раком толстого кишечника.

3. Проанализировать взаимосвязь плазменной концентрации галектинов (1-го и 3-го типов) с особенностями субпопуляционного состава и функциональной активности Т-лимфоцитов крови при раке толстого кишечника.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленных задач обследованы пациенты с диагнозом рака толстого кишечника. Материалом исследования служила цельная периферическая кровь, плазма крови, а также супернатанты суспензионных культур мононуклеарных лейкоцитов. Относительное количество субпопуляций лимфоцитов в цельной крови определяли методом проточной цитофлуориметрии. Концентрацию галектинов в плазме крови и цитокинов в супернатантах суспензионных культур мононуклеарных лейкоцитов измеряли методом иммуноферментного анализа. Исследования проводились в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии на базе кафедры патофизиологии (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН О.И. Уразова) и Центральной научно-исследовательской лаборатории (руководитель – д-р мед. наук, профессор Е.В. Удут) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. При раке толстого кишечника структурно-функциональный дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов крови проявляется дефицитом эффекторных Th1- и Th17-лимфоцитов при *in vitro* гипосекреции IL-17, и, напротив, увеличением числа FoxP3-позитивных Т-регуляторных клеток и секреции TGFβ1 *in vitro*.

2. Повышение плазменной концентрации галектинов 1-го и 3-го типов во взаимосвязи с проявлениями Th1/Th17-клеточного дефицита и Treg-опосредованной иммуносупрессии у пациентов с аденокарциномой толстого кишечника обосновывает негативную роль рассматриваемых лектинов в патогенезе злокачественных новообразований толстого кишечника.

Выводы

1. Рак толстого кишечника сопровождается повышением концентрации галектина-1 и галектина-3 в крови во взаимосвязи с Т-клеточным иммунодефицитом.

2. У больных раком толстого кишечника содержание CD4+T-bet+ Th1- лимфоцитов, CD4+RORC2+ Th17-лимфоцитов в крови и секреция IL-17 *in vitro* ниже, чем у здоровых доноров. При этом относительное количество CD4+FoxP3+ иммуносупрессорных Treg-клеток в крови и базальная секреция Treg-маркерного цитокина TGFβ1 *in vitro*, напротив, повышаются. Секреция INFγ варьирует в пределах нормы.

3. Увеличение плазменной концентрации галектина-1 и галектина-3 у больных раком толстого кишечника ассоциировано с угнетением дифференцировки противоопухолевых Th1-, Th17-лимфоцитов и IL-17-секреторной активности Th17-клеток в сочетании с активацией иммуносупрессорных свойств регуляторных Т-лимфоцитов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ

ПО ТЕМЕ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Экспрессия галектинов-1,3 при раке желудка и толстой кишки с тканевой эозинофилией / Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Васильева О.А., Пурлик И.Л., Полетика В.С., Новицкий В.В., Уразова О.И. // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** - 2018. - Т. 165, № 2. - С. 220-223. Импакт-фактор РИНЦ 0,656.

Галектины-1,3 в механизмах рекрутирования эозинофильных гранулоцитов в опухолевую ткань при раке желудка и толстого кишечника / Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Васильева О.А., Романова Е.В., Комар А.А., Литвинова Л.С., Полетика В.С., Чумакова С.П., Новицкий В.В. // **Вестник РАМН.** – 2019. – Т. 74. - № 5. – С. 317-322. Импакт-фактор РИНЦ 1,070.