



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК: 616.348-006.6:612.017.1:612.017.2-036

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК: ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)



Хакимов Г.А., Ниязалиев У.Ш., Исмаилова А.А.*, Зиядуллаев Ш.Х.*
Ташкентский городской филиал РСНПМЦО и Р МЗ РУз
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз *

РЕЗЮМЕ

Иммунный ответ при колоректальном раке характеризуется сложной динамикой и зависит от стадии заболевания. Клеточный иммунитет (особенно Т-лимфоциты) играет ведущую роль и на ранних стадиях может эффективно контролировать опухолевый рост, тогда как на поздних стадиях его функции подавляются. Гуморальный иммунитет участвует, но его роль многогранна: от потенциальной защиты до содействия опухолевому росту и прогрессии. С точки зрения клиники, оценка состояния иммунитета (как клеточного, так и гуморального) имеет перспективу стать компонентом стратификации пациентов и принятия терапевтических решений. Для исследований важно дальнейшее изучение иммунной динамики по стадиям, а также разработка маркеров и стратегий, направленных на восстановление иммунного надзора и подавление иммунной защиты.

Ключевые слова: колоректальный рак, иммунитет, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины.

КОЛОРЕКТАЛ РАК: КАСАЛЛИК БОСКИЧИГА ҚАРАБ ҲУЖАЙРАВИЙ ВА ГУМОРАЛ ИММУНИТЕТ ХУСУСИЯТЛАРИ (ҲОЗИРГИ АДАБИЁТЛАР ТАҲЛИЛИ)

Хакимов Г.А., Ниязалиев У.Ш., Исмаилова А.А.*, Зиядуллаев Ш.Х.*
Тошкент шаҳар филиали РСНПМЦО ва Р ССВ РЎз
Инсон иммунологияси ва геномикаси институти ФА РЎз *

РЕЗЮМЕ

Колоректал рақда иммун жавоб мураккаб динамикага эга бўлиб, касаллик босқичига боғлиқ ҳолда ўзгаради. Ҳужайравий иммунитет (айниқса Т-лимфоцитлар) етакчи роль ўйнайди ва касалликнинг илк босқичларида ўсма ўсишини самарали равишда назорат қилиши мумкин, ҳолида кеч босқичларда унинг функциялари сусаяди. Гуморал иммунитет ҳам иштирок этади, аммо унинг роли кўп қиррали: эҳтимолий ҳимоядан тортиб ўсма ўсишини ва прогрессиясини қўллаб-қувватлашгача. Клиник нуқтаи назардан, иммунитет ҳолатини (ҳам ҳужайравий, ҳам гуморал) баҳолаш беморларни стратификация қилиш ва терапевтик қарорлар қабул қилишнинг истиқболли қисми бўлиши мумкин. Илмий изланишлар учун иммун динамикасини босқичлар бўйича янада чуқур ўрганиш, шунингдек иммун назоратини тиклаш ва ўсма ҳимоясини сусайтиришга қаратилган маркерлар ҳамда стратегияларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: колоректал рак, иммунитет, ҳужайравий ва гуморал иммунитет, цитокинлар.



**COLORECTAL CANCER: FEATURES OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY
DEPENDING ON THE STAGE OF THE DISEASE (A REVIEW OF CURRENT
LITERATURE)**

Hakimov G.A., Niyazaliev U.Sh., Ismailova A.A.*, Ziyadullaev Sh.Kh.*

**Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
of Oncology and Radiology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan**

**Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of
Uzbekistan ***

ABSTRACT

The immune response in colorectal cancer is characterized by complex dynamics and varies depending on the stage of the disease. Cellular immunity (particularly T lymphocytes) plays a leading role and can effectively control tumor growth at early stages, whereas at later stages its functions are suppressed. Humoral immunity also participates, but its role is multifaceted—ranging from potential protection to contributing to tumor growth and progression. From a clinical perspective, assessment of immune status (both cellular and humoral) has the potential to become a component of patient stratification and therapeutic decision-making. For research purposes, further investigation of immune dynamics across disease stages, as well as the development of markers and strategies aimed at restoring immune surveillance and inhibiting tumor immune evasion, is of great importance.

Keywords: colorectal cancer, immunity, cellular and humoral immunity, cytokines.

Колоректальный рак (КРР) — одна из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности во многих странах мира [1,2]. По данным различных источников, иммунная система организма оказывает значительное влияние на развитие, прогрессирование и исходы заболевания [4,8,9,11]. Иммунный ответ при КРР представлен множеством компонентов: врождённого и адаптивного иммунитета, клеточных и гуморальных механизмов [8,10].

Цель данного обзора является изучить современные данные по особенностям клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с КРР, в том числе как они меняются в зависимости от стадии заболевания, и выделить возможные клинические и исследовательские перспективы.

Результатами обзора являются факты, полученные из мировой литературы. Так, иммунный ответ состоит из двух базовых направлений: врождённого (innate) и адаптивного (adaptive) иммунитета. Известно, что врождённый иммунитет включает такие компоненты, как натуральные киллеры (НК-клетки), макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, а также опосредованные растворимые факторы — цитокины, система комплемента и др. [11,15]. В свою очередь, адаптивный иммунитет включает клеточную (Т-лимфоциты: CD4⁺, CD8⁺, Т-регуляторы) и гуморальную (В-лимфоциты, продуцирующие антитела, иммуноглобулины) ветви [12,14].

Согласно литературе, при КРР иммунная система может как препятствовать росту опухоли (иммунный надзор), так и, напротив, быть подавлена опухолью, что ведёт к прогрессии заболевания [13,18]. При раке, в том числе при КРР, хорошо описаны концепции иммунного надзора (immunosurveillance) и иммунного редактирования (immunoediting). Согласно этим моделям, иммунная система распознаёт и уничтожает неопластические клетки на ранних стадиях, но с развитием опухоли появляются механизмы уклонения от иммунитета: селекция клеток-уклонистов, создание иммуносупрессивного микроокружения, снижение антигенности и др. [7,17]. Таким образом, при КРР наблюдается баланс между противоопухолевым иммунным ответом и иммунной инвазией со стороны опухоли.

Известно, что микроокружение опухоли — это не только опухолевые клетки, но и иммунные клетки, строма, сосуды, внеклеточный матрикс и др. Именно взаимодействие этих компонентов во многом определяет прогрессию КРР и реакцию на лечение [3,14,17].



Например, плотность инфильтрации CD8⁺-лимфоцитов в опухоли была выявлена как хороший прогностический маркер [3,16].

Так, клеточный иммунитет при КРР представляется через активность и популяции различных Т-лимфоцитов (CD4⁺ хелперы, CD8⁺ цитотоксики, Т-регуляторы), NK-клеток, NKT-клеток, макрофагов, моноцитов и др. Например, в исследовании у пациентов с КРР было показано, что на ранних стадиях (I-III) имеется повышение доли CD8⁺-Т-клеток, тогда как на IV-стадии — снижение общей доли лимфоцитов [4,18]. Также у таких пациентов снижалась пролиферация периферических мононуклеарных клеток и продукция Th1-цитокинов IFN-γ и TNF-α [15,19]. Это говорит о том, что с прогрессированием заболевания клеточный иммунный ответ становится нарушенным [13,19].

Если анализировать зависимость состояния иммунитета от стадий заболевания, можно увидеть, что на ранних стадиях КРР иммунный ответ может быть относительно сохранным [2,7]. Могут только выявляться активированные CD8⁺-Т-лимфоциты и инфильтрация опухоли иммунными клетками. Согласно различным данным, плотная инфильтрация CD8⁺ или CD3⁺-лимфоцитов улучшает прогноз КРР [7,21]. Согласно данным литературы, в одном исследовании у пациентов со стадией II отмечалась супрессия клеточного иммунитета: снижение числа CD4, CD8, увеличение Т-регуляторов (Treg) и повышение уровней TGF-β и VEGF, что может свидетельствовать о начале формирования иммуносупрессивного микроокружения [8,20].

При прогрессировании заболевания отмечаются более выраженные нарушения иммунитета: снижение общей доли лимфоцитов, уменьшение моноцитов и NKT-клеток. В исследовании показано, что имеется низкий процент лимфоцитов, моноциты и NK-клетки уменьшались с прогрессированием заболевания [19,22]. Таким образом, клеточный иммунитет на терминальных стадиях становится подавленным, что создаёт условия для опухолевой прогрессии и метастазирования.

Существуют механизмы как опухоль может уклоняться от иммунного ответа [14,23]. Индукция или рекрутирования Т-регуляторных клеток (Treg), которые подавляют активацию Т-лимфоцитов; повышенная экспрессия иммунных контрольных точек (immune checkpoints) — CTLA-4, PD-1/PD-L1 и др.; секреция иммуносупрессивных цитокинов и факторов: TGF-β, IL-10, VEGF, которые подавляют эффекторные Т-клетки; снижение антигенной представляемости опухолевыми клетками и подавления активации дендритных клеток [11,23].

Так, количество и качество интратканевой инфильтрации Т-лимфоцитов (особенно CD8⁺) признаны независимыми прогностическими маркерами при КРР — иногда даже более мощными, чем классическая система TNM. Поэтому оценка клеточного иммунного ответа имеет значение как для прогнозирования, так и для выбора терапии.

Что касается гуморального иммунитета в зависимости от изменения по стадиям заболевания, исследования показали, что мониторинг иммунитета у пациентов со стадией II КРР было отмечено уменьшение уровней иммуноглобулинов, особенно IgG3-подтипа, что свидетельствует о подавлении гуморального иммунитета даже на относительно ранней стадии [20,27]. Другое исследование анализа генов активации Т- и В-лимфоцитов у пациентов с КРР показало, что хотя уровни IgG-подклассов (IgG1–IgG4) статистически значимо не изменялись, имелись значительные изменения в экспрессии генов, регулирующих активацию В- и Т-клеток [20,21]. Следовательно, гуморальный иммунитет при КРР также модифицируется с прогрессом болезни, но характер изменений может быть менее однозначным, чем для клеточного иммунитета. Так, некоторые исследования показывают, что усиленный гуморальный ответ (например, образование иммунных комплексов) в условиях хронического воспаления может способствовать опухолевому росту и метастазированию [9,17,25]. С другой стороны, активация В-клеток и продукция антител, способных вызывать ADCC или



опосредованную фагоцитозом гибель опухолевых клеток, потенциально может способствовать противоопухолевой защите [9,26].

Таким образом, исходя из выше-представленных данных, показано как меняются клеточные и гуморальные факторы иммунитета в зависимости от стадии КРР. Так, для начальных стадий КРР характерно, что клеточный иммунитет может быть относительно активным: наличие CD8⁺-Т-лимфоцитов, NK-клеток, низкий уровень подавления. Прогноз при этом благоприятнее. Гуморальный иммунитет: возможно, менее выражен с точки зрения нарушения, но уже могут быть небольшие изменения (уменьшение IgG3 и др.). Таким образом, на ранней стадии доминирует эффективный клеточный иммунный ответ, а гуморальный компонент ещё находится в относительной норме.

Также существуют промежуточные/локально-распространенные стадии (III). При стадии III начинают усиливаться механизмы иммунной инвазии: Т-регуляторные клетки, снижение активности эффекторных Т-лимфоцитов, снижение пролиферативной способности. Гуморальный компонент: изменения в активации В-лимфоцитов (изменение генов), возможно, нарастающее участие антител/иммунных комплексов, но данных меньше. В этом периоде иммунный ответ всё более нарушается — клеточный иммунитет падает, гуморальный может участвовать либо защитительно, либо провоспалительно [13].

Для поздних стадий КРР было характерны следующие изменения в зависимости от стадии заболевания. Клеточный иммунитет значительно подавлен: снижение числа лимфоцитов, моноцитов, NKT-клеток; снижение продукции Th1-цитокинов (IFN- γ , TNF- α). Гуморальный иммунитет показал, что хроническая гуморальная активность (антитела, иммунные комплексы) может способствовать опухолевому росту через воспалительные и ангиогенные механизмы. Таким образом, на поздней стадии клеточный ответ практически «сломлен», а гуморальный компонент может уже не обеспечивать адекватной защиты, а иногда — быть частью патогенеза опухолевой прогрессии.

Таким образом, клеточный иммунитет играет ключевую роль в защите от КРР и имеет чёткие изменения по мере роста заболевания: от активности к подавлению. Гуморальный иммунитет участвует, но его влияние более неоднозначно: может быть и защитным, и патогенным. С точки зрения терапии и прогноза, восстановление или поддержание клеточного иммунитета выглядит предпочтительной целью, в то время как контроль над нежелательными эффектами гуморальной активации также важен.

Из полученных результатов можно сделать прогноз КРР из исследованных параметров. Иммунологические параметры (например, плотность CD8⁺-лимфоцитов, соотношение Т-регуляторов к эффекторным Т-клеткам) всё чаще рассматриваются как прогностические маркеры при КРР. В частности, термин «Immunoscore» (оценка иммунной инфильтрации опухоли) имеет потенциал дополнить или улучшить традиционную TNM-классификацию. Таким образом, оценка состояния клеточного и (в меньшей степени) гуморального иммунитета может помочь в принятии решений о необходимости адъювантной терапии, иммунотерапии или усиленного мониторинга.

Исходя из этого, мы можем понять перспективы исследований. Более глубокая характеристика В-клеточной активности, продукции антител, их подклассов (IgG1–4) и роли в КРР. Например, исследование показало изменения экспрессии генов активации В- и Т-клеток, хотя уровни IgG-подклассов статистически значимо не изменились. Изучение динамики иммунного ответа (как клеточного, так и гуморального) в зависимости от стадии опухоли и после лечения (хирургии, химио-/лучевой терапии, иммунотерапии). Разработка и внедрение иммунологических маркеров (как клеточных, так и гуморальных) для стратификации пациентов, прогнозирования и индивидуализации терапии. Исследование механизмов, при которых гуморальный иммунитет может превращаться из защитного в провозградительный



(через воспаление, ангиогенез, иммунные комплексы) — важно для понимания прогрессии опухоли.

Следовательно, иммунный ответ при колоректальном раке характеризуется сложной динамикой и зависит от стадии заболевания. Клеточный иммунитет (особенно Т-лимфоциты) играет ведущую роль и на ранних стадиях может эффективно контролировать опухолевый рост, тогда как на поздних стадиях его функции подавляются. Гуморальный иммунитет участвует, но его роль многогранна: от потенциальной защиты до содействия опухолевому росту и прогрессии. С точки зрения клиники, оценка состояния иммунитета (как клеточного, так и гуморального) имеет перспективу стать компонентом стратификации пациентов и принятия терапевтических решений. Для исследований важно дальнейшее изучение иммунной динамики по стадиям, а также разработка маркеров и стратегий, направленных на восстановление иммунного надзора и подавление иммунной защиты.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агейкина, Н.В. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений / Н.В. Агейкина, В.А. Дуванский, М.В. Князев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014. - Т. 7., № 107. - С. 4-12.
2. Ахматова, Н.К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противомикробный / Н.К. Ахматова, М.В. Киселевский - М.: Практическая медицина, 2008. - 256 с. ISBN 978-5-98811-111-5.
3. Богданова, И.М. Ключевая роль опухолю-ассоциированных макрофагов в прогрессировании и метастазировании опухолей / И.М. Богданова, М.Н. Болтовская, А. Л. Рахмилевич, К.А. Артемьева // Иммунология. - 2019. - Т. 40, № 4. - с. 41-47.
4. Борунова, А.А. Увеличение количества НКТ-клеток - маркер раннего прогрессирования при адъювантной вакцинотерапии пациентов с метастатической меланомой кожи / А. А. Борунова, Г. З. Чкадуа, Т. Н. Заботина, [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. - 2019. - Т. 18, № 4. - С. 82-89.
5. Брежнев, Д.Г. К вопросу о возможностях лапароскопического способа в лечении колоректального рака / Д.Г. Брежнев, А.С. Москалев, И.Н. Звягин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 6. - С. 118-118.
6. Ванинов, А.С. Злокачественные новообразования, как наиболее приоритетная медико-социальная проблема системы здравоохранения / А.С. Ванинов // Бюллетень науки и практики. - 2019. - Т.5, №11. - С.120-130.
7. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, В.В. Петрова - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена -филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2020. - 250 с. ISBN 978-5- 85502-2513.
8. Кадагидзе, З.Г. НКТ-клетки и противоопухолевый иммунитет / З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова, Е.Г. Славина // Российский биотерапевтический журнал. - 2011. - Т.10, № 3. - С. 9-15.
9. Кит, О.И. Локальный уровень лимфоцитов при опухолевых заболеваниях толстого кишечника / О.И. Кит, А.В. Шапошников, Е.Ю. Златник, Е.А. Никипелова // Сб. научных трудов II конгресса онкологов Узбекистана, Ташкент, 6-7 октября 2011. - Ташкент, 2011. - С.314-315.
10. Кит, О.И. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы / О.И. Кит, Е.А. Дженкова, Э.А. Мирзоян [и др.] // Южно-Российский онкологический журнал. -2021. - Т.2, № 2. - С. 50-56.



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 4-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

11. Хаитов, Р.М. Новые данные о строении и функционировании иммунной системы желудочно-кишечного тракта / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2002. - Т. 2, №2. - С. 105-110.
12. Ханевич, М.Д. Факторы риска и профилактика колоректального рака / М.Д. Ханевич, А.В. Хазов, Г.Н. Хрыков, О.А. Меджидов // *Профилактическая медицина*. - 2019. - Т. 22, №3. - С. 107-111.
13. Atreya I., Kindermann M., Wirtz S. Innate lymphoid cells in intestinal cancer development. *Semin Immunol.* 2019; 41:101267.
14. Baxter N.N., Ricciardi R., Simunovic M. et al. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum.* 2010; 53(1): 65-70.
15. Becht E., De Reynies A., Giraldo N.A. et al. Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy. *Clin Cancer Res: Off J Am Assoc Cancer Res.* 2016; 22:40574066.
16. Castriconi R., Carrega P., Dondero A. et al. Molecular Mechanisms Directing Migration and Retention of Natural Killer Cells in Human Tissues. *Front Immunol.* 2018 Oct 11;9:2324.
17. Chatterjee S., Burns T.F. Targeting Heat Shock Proteins in Cancer: A Promising Therapeutic Approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1978.
18. Dum D., Kromm D., Lennartz M., et al. SATB2 Expression in Human Tumors: A Tissue Microarray Study on More Than 15 000 Tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2023;147(4):451-464.
19. Jobin G., Rodriguez-Suarez R., Betito K. Association Between Natural Killer Cell Activity and Colorectal Cancer in High-Risk Subjects Undergoing Colonoscopy. *Gastroenterology.* 2017 Oct;153(4):980-987.
20. Kaczanowska S., Joseph A.M., Davila E. TLR agonists: our best frenemy in cancer immunotherapy. *Journal of Leukocyte Biology.* 2013; 93(6): 847-863.
21. Klimosch S.N., Forsti A., Eckert J. et al. Functional TLR5 genetic variants affect human colorectal cancer survival. *Cancer Research.* 2013; 73(24):7232-7242.
22. Hida K., Yamaguchi T., Hata H. et al. Risk factors for complications after laparoscopic surgery in colorectal cancer patients: experience of 401 cases at a single institution. *World J Surg.* 2009; 33(8):1733-1740.
23. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity:update on Toll-like receptors. *Nature immunology.* 2010; 11 (5):373-384.
24. Lee J.S., Roh M.S., Lee H.W. et al. Prognostic Significance of Glucose-Related Protein 94 in Colorectal Cancer. *Pathol. Res. Pract.* 2020; 216:153013.
25. Neurath M.F., Finotto S., Glimcher L.H. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med.* 2002;8(6):567-573.
26. 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. *J Pathol.* 2010;222(4):350-366. O'Leary D.P., Bhatt L., Woolley J.F. et al. TLR-4 signalling accelerates colon cancer cell adhesion via NF- κ B mediated transcriptional up-regulation of Nox-1. *PLoS One.* 2012; 7: 44176.
27. Pradere J.P., Dapito D.H., Schwabe R.F. The yin and yang of toll-like receptors in cancer. *Oncogene.* 2014; 33(27):3485-3495.