

ISSN 2311-4495

ISSN 2410-5155 (Online)

УДК 616.348-006.6-092:577.112

<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-5-475-483>

Иммуномодулирующие эффекты галектинов 1 и 3 в *in vitro* сокультуре клеток аденокарциномы толстого кишечника и мононуклеарных лейкоцитов крови

В. С. Полетика¹, Г. В. Рейнгардт², А. В. Курносенко^{1,2},
Ю. В. Колобовникова¹, О. И. Уразова¹

Контактная информация:

Полетика Вадим Сергеевич,
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,
Московский тракт, д. 2, Томск, Россия,
634050.

E-mail: vpoletika@yandex.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

² Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

Резюме

Актуальность. Ключевую роль в прогрессии рака толстого кишечника (РТК) играет ускользание опухоли из-под иммунного надзора. Важными медиаторами этого процесса могут являться β-галактозид-связывающие белки галектин-1 и галектин-3, однако их специфические иммуномодулирующие эффекты при РТК изучены недостаточно. **Цель.** Исследование *in vitro* влияния галектинов 1 и 3, экспрессируемых клетками аденокарциномы толстого кишечника, на секрецию IFNγ, IL-17A и TGFβ1 мононуклеарными лейкоцитами периферической крови больных РТК и здоровых доноров. **Материалы и методы.** Проведено совместное культивирование клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов крови больных РТК и здоровых доноров в присутствии или при отсутствии селективных ингибиторов галектина-1 OTX 008 и галектина-3 GB1107. Концентрацию IFNγ, IL-17A и TGFβ1 в супернатантах культур измеряли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Ингибирование галектина-1 в сокультурах COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов пациентов с РТК и здоровых доноров значимо увеличивало продукцию IFNγ и IL-17A и снижало секрецию TGFβ1 лейкоцитами. Ингибирование галектина-3 в сокультурах с лейкоцитами больных РТК имело аналогичный эффект, однако в сокультурах с мононуклеарами здоровых добровольцев сопровождалось подавлением продукции IL-17A и повышением уровня TGFβ1. Комбинированная блокада галектинов 1 и 3 в сокультурах, содержащих лейкоциты пациентов, вызывала более выраженное снижение уровня TGFβ1, чем индивидуальное ингибирование галектинов; изменения концентрации IFNγ и IL-17A соответствовали эффектам одиночных ингибиторов. **Заключение.** Экспрессируемые клетками РТК галектины 1 и 3 индуцируют *in vitro* нарушение цитокин-секреторной активности мононуклеарных лейкоцитов крови. Галектин-1 проявляет толерогенные свойства, в то время как эффект галектина-3 зависит от источника иммунных клеток-мишеней (мононуклеары больных РТК или здоровых доноров).

Ключевые слова: рак толстого кишечника, галектины, цитокины, иммуносупрессия, Т-лимфоциты, IFNγ, IL-17A, TGFβ1

Для цитирования: Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Курносенко А.В. и др. Иммуномодулирующие эффекты галектинов 1 и 3 в *in vitro* сокультуре клеток аденокарциномы толстого кишечника и мононуклеарных лейкоцитов крови. *Трансляционная медицина*. 2025;12(5):475-483. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-5-475-483>; <https://elibrary.ru/YKLKOI>

Immunomodulatory effects of galectins 1 and 3 in an *in vitro* co-culture of colorectal adenocarcinoma cells and peripheral blood mononuclear cells

Vadim S. Poletika¹, Gleb V. Reingardt², Anna V. Kurnosenko^{1,2},
Yulia V. Kolobovnikova¹, Olga I. Urazova¹

Corresponding author:

Vadim S. Poletika,
Siberian State Medical University,
2 Moscovski Trakt, Tomsk, Russia, 634050.
E-mail: vpoletika@yandex.ru

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² State Regional Autonomous Healthcare Institution Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

Abstract

Background. Tumor immune evasion plays a key role in the progression of colorectal cancer (CRC). β -galactoside-binding proteins galectin-1 and galectin-3 may be important mediators of this process; however, their specific immunomodulatory effects in CRC require further investigation. **Objective.** To study the *in vitro* effects of galectin-1 and galectin-3, expressed by colon adenocarcinoma cells, on the secretion of IFN γ , IL-17A, and TGF β 1 by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from CRC patients and healthy donors. **Design and method.** The human colorectal adenocarcinoma cell line COLO 201 was co-cultured with PBMCs from CRC patients and healthy donors in the presence or absence of selective galectin-1 (OTX 008) and galectin-3 (GB1107) inhibitors. The concentrations of IFN γ , IL-17A, and TGF β 1 in the culture supernatants were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results.** Inhibition of galectin-1 in COLO 201-PBMC co-cultures significantly increased IFN γ and IL-17A production and decreased TGF β 1 secretion by PBMCs from both CRC patients and healthy donors. In co-cultures with patient-derived PBMCs, galectin-3 inhibition had a similar effect. However, in co-cultures with healthy donor cells, it was accompanied by suppressed IL-17A production and an increased TGF β 1 level. Combined galectin-1,3 blockade in co-cultures containing PBMCs from CRC patients caused a more pronounced reduction in TGF β 1 levels than individual inhibition; at the same time, changes in IFN γ and IL-17A levels mirrored the effects of single inhibitors. **Conclusion.** Colorectal cancer cell-derived galectin-1 and galectin-3 mediate *in vitro* disruption of the cytokine profile in peripheral blood mononuclear cells. Galectin-1 exhibits tolerogenic properties, while the effect of galectin-3 depends on the source of the target immune cells (PBMCs from CRC patients or healthy donors).

Keywords: colorectal cancer, galectins, cytokines, immunosuppression, T-lymphocytes, IFN γ , IL-17A, TGF β 1

For citation: Poletika VS, Reingardt GV, Kurnosenko AV, et al. Immunomodulatory effects of galectins 1 and 3 in an *in vitro* co-culture of colorectal adenocarcinoma cells and peripheral blood mononuclear cells. *Translational Medicine*. 2025;12(5):475-483. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-5-475-483>; <https://elibrary.ru/YKLKOI>

Список сокращений:

РТК — рак толстого кишечника, CD (cluster of differentiation) — кластер дифференцировки, Th (T-helper) — Т-хелпер, Treg (T-regulatory cells) — Т-регуляторные лимфоциты, IFN (interferon) — интерферон, IL (interleukin) — интерлейкин, TGF (transforming growth factor) — трансформирующий фактор роста.

Введение

Ключевую роль в прогрессии рака толстого кишечника (РТК) играет ускользание опухолевых клеток из-под иммунологического надзора. В процессе клональной эволюции и накопления драйверных мутаций трансформированные клетки приобретают возможность не только пассивно избегать туморцидного действия иммунной системы, но и активно угнетать направленный против них иммунный ответ [1, 2]. Проявлением опухоли-индуцированной иммуносупрессии является дисрегуляция Т-клеточного звена иммунитета — нарушение субпопуляционного состава, антиген-зависимой активации и цитокин-секреторной функции CD (cluster of differentiation) 4^+ и CD8 $^+$ Т-лимфоцитов как в опухолевом очаге, так и за его пределами [3, 4].

Среди молекул, опосредующих взаимодействие опухоли с клетками иммунной системы макроорганизма, активно изучаются β -галактозид-связывающие белки галектин-1 и галектин-3. Путем контакта с N-ацетиллактозамин-содержащими мембранными глюкоконъюгатами, данные лектины способны контролировать клональную экспансию, дифференцировку и функциональную активность эффекторных и регуляторных CD4 $^+$ Т-лимфоцитов [5, 6]. Участие продуцируемых злокачественными клетками галектинов 1 и 3 в угнетении противоопухолевого иммунного ответа установлено при ряде злокачественных новообразований [7, 8], в связи с чем эти белки рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии [9]. Однако пластичность биологического действия галектинов, которое может варьировать в зависимости от их внутри- и внеклеточной локализации [10], типа продуцирующих их клеток [11], а также вида новообразования [5], обуславливает необходимость изучения особенностей иммуномодулирующих эффектов галектинов 1 и 3 при отдельных неоплазиях.

Целью данной работы явилось исследование *in vitro* влияния галектинов 1-го и 3-го типов, экспрессируемых клетками аденокарциномы толстого кишечника, на секрецию маркерных цитокинов Т-лимфоцитов-хелперов типа 1 и 17 и Т-регуляторных лимфоцитов мононуклеарными лейкоцитами периферической крови больных РТК и здоровых доноров.

Материалы и методы

Исследование выполнено в научно-образовательной лаборатории молекулярной медицины (руководитель — зав. кафедрой патофизиологии, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН О. И. Уразова) и центральной научно-исследовательской лаборатории (руководитель — д-р мед. наук, профессор РАН Е. В. Удуг) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Для получения культуры мононуклеарных лейкоцитов в исследовании использовали цельную периферическую кровь, взятую из локтевой вены у 8 пациентов с верифицированным диагнозом РТК (МКБ С18-20) (средний возраст $65,5 \pm 7,0$ лет), находившихся на диспансерном учете в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (главный врач — канд. мед. наук, доцент М. Ю. Грищенко), и у здоровых доноров (средний возраст $59,1 \pm 9,3$ года, $n=8$).

Клеточная линия аденокарциномы толстого кишечника человека COLO 201, характеризующаяся базальной экспрессией и секрецией галектина-1 и галектина-3 [12], была приобретена в американской коллекции типовых культур (ATCC, США). Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (протокол № 8514/1 от 21.12.2020).

Выделение мононуклеарных лейкоцитов из цельной крови проводили методом градиентного центрифугирования. Венозную кровь выдерживали при 37°C в течение 30 минут, после чего свободную от эритроцитов плазму насаивали на градиент плотности фиколла («ПанЭко», Россия) в соотношении 1:2 и центрифугировали в течение 20 минут при 300 g. Получившееся кольцо мононуклеарных клеток собирали пипеткой с последующей двукратной отмывкой питательной средой RPMI-1640 (Elabscience, США), ресуспендированием и центрифугированием (в течение 10 минут при 300 g).

Совместное культивирование клеточной линии COLO 201 и суспензионной культуры мононуклеарных лейкоцитов, выделенных из периферической крови пациентов с РТК и здоровых доноров, проводили в 24-луночных трансвелл-планшетах с полупроницаемыми мембранами (диаметр пор — 0,4 мкм, Sigma-Aldrich, США). Выбранный диаметр пор позволял лимитировать прямое контактное взаимодействие сокультивируемых клеток, однако не препятствовал диффузии низкомолекулярных веществ, включая галектин-1 и галектин-3. Клетки COLO 201 (в количестве 2×10^5) высаживали на нижние камеры планшетов, мононуклеарные лейкоциты (в количестве 4×10^5) помещали в верхние камеры. В качестве митогена и стимулятора цитокин-секреторной активности Т-лимфоцитов (в том числе Т-лимфоцитов-хелперов (Th) и Т-регуляторных лимфоцитов (Treg)) в верхние камеры трансвеллов добавляли 10 мкг/мл

фитогемагглютинаина-П («ПанЭко», Россия). Для культивирования клеток использовали полную питательную среду RPMI-1640 с добавлением фетальной телячьей сыворотки (ThermoFisher Scientific, США) и гентамицина («ПанЭко», Россия). Жизнеспособность клеток оценивали методом исключения трипанового синего.

Согласно дизайну эксперимента, клетки культивировали в следующих условиях: культура мононуклеарных лейкоцитов, интактная сокультура COLO 201 с мононуклеарными лейкоцитами, и три сокультуры в присутствии (1) селективного ингибитора галектина-1 OTX 008 (Axon Medchem, Нидерланды), (2) селективного ингибитора галектина-3 GB1107 (Aobious, США) и (3) обоих ингибиторов. Рабочие концентрации OTX 008 и GB1107 были подобраны в предварительных экспериментах ($n=3$) и составили 2 мкМ и 1 мкМ соответственно. Культивирование проводили в CO₂-инкубаторе в газовой смеси, содержащей 5 % углекислого газа при температуре 37°C в течение 72 часов. После этого суспензию мононуклеарных лейкоцитов из верхних камер трансвелл-планшетов переносили в пробирки и центрифугировали 10 минут при 300 g. В полученных супернатантах определяли концентрацию интерферона (IFN) γ , интерлейкина (IL) 17A и трансформирующего фактора роста (TGF) β 1 методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителя наборов: Human IFN- γ ELISA Kit, Human IL-17A ELISA Kit и Human TGF- β 1 ELISA Kit (FineTest, Китай). Оптическую плотность содержимого ячеек планшета оценивали на анализаторе Multiscan EX (Thermo Electron, Германия) при длине волны 450 нм.

Статистический анализ выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 27 (IBM, США). Проверку нормальности распределения выборочных данных осуществляли с применением критерия Шапиро-Вилка. Количественные показатели в сравниваемых группах выражали в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей Me (Q_1 ; Q_3). Для множественных сравнений использовали непараметрический тест Фридмана и апостериорный тест Данна. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

В интактной *in vitro* сокультуре клеточной линии COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови больных РТК концентрация IFN γ и IL-17A оказалась ниже, чем в монокультуре мононуклеарных лейкоцитов; уровень TGF β 1, напротив, превышал соответствующий показатель в монокультуре клеток ($p_0<0,001$). Сокультивирование мононуклеарных лейкоцитов больных РТК и клеток COLO 201 в присутствии ингибитора галектина-1 OTX 008

было сопряжено с достоверным повышением *in vitro* секреции IFN γ (в 1,7 раза, $p_1=0,048$) и IL-17A (в 7,7 раза, $p_1<0,001$) и снижением секреции TGF β 1 (в 1,3 раза, $p_1=0,048$) по сравнению с таковыми в интактной сокультуре. Внесение ингибитора галектина-3 GB1107 в сокультуру клеток приводило к однонаправленным изменениям концентрации исследуемых цитокинов, более выраженным в отношении IFN γ ($p_2=0,033$) и TGF β 1 ($p_2=0,048$) и менее значимым — в случае IL-17A ($p_2=0,033$). Сокультивирование клеток COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов больных РТК в присутствии ингибиторов обоих галектинов сопровождалось достоверным снижением концентрации TGF β 1 в клеточном супернатанте как по сравнению с таковой в интактной сокультуре клеток ($p_1<0,001$), так и относительно соответствующих показателей *in vitro* клеточных сокультур, в которых галектины были заблокированы по отдельности ($p_2=0,002$ и $p_3=0,048$ для ингибиторов галектина-1 и галектина-3 соответственно). Эффекты одновременного подавления обоих галектинов на секрецию IFN γ и IL-17A мононуклеарными лейкоцитами больных РТК были сопоставимыми с изолированным действием каждого ингибитора (GB1107 и OTX 008 соответственно) (табл. 1).

В интактной *in vitro* сокультуре COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров уровень секреции клетками IFN γ и IL-17A был ниже, а TGF β 1, напротив, выше, чем в монокультуре мононуклеарных лейкоцитов ($p_0<0,001$). Добавление в совместную культуру COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов здоровых доноров селективного ингибитора галектина-1 приводило к увеличению концентрации IFN γ (в 1,8 раза, $p_1<0,001$) и IL-17A (в 2,1 раза, $p_1<0,001$) и уменьшению содержания TGF β 1 (в 1,9 раза, $p_1=0,012$) в супернатантах культуральной суспензии относительно аналогичных параметров в интактной сокультуре. Внесение в изучаемую *in vitro* сокультуру клеток селективного ингибитора галектина-3 сопровождалось возрастанием уровня секреции IFN γ (в 1,4 раза, $p_1=0,042$) и TGF β 1 (в 1,2 раза, $p_1=0,033$) на фоне снижения продукции IL-17A (в 3,3 раза, $p_1=0,033$). При сокультивировании клеточной линии COLO 201 и мононуклеарных лейкоцитов здоровых доноров в присутствии обоих ингибиторов, содержание IFN γ статистически значимо не отличалось от такового в сокультуре с селективным подавлением галектина-1; уровень IL-17A и TGF β 1 оказался сопоставимым с соответствующим показателем в интактной сокультуре клеток (табл. 2).

Обсуждение

Известно, что эффективность противоопухолевого иммунного ответа во многом зависит от баланса субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов и секретируемых

Таблица 1. Концентрация маркерных цитокинов Th1, Th17 и Treg (пг/мл) в супернатантах *in vitro* совместных культур клеток COLO 201 и моноклеарных лейкоцитов периферической крови больных РТК, Me (Q₁; Q₃)

Table 1. Concentration of Th1, Th17, and Treg marker cytokines (pg/mL) in supernatants from *in vitro* co-cultures of COLO 201 cells and peripheral blood mononuclear cells from CRC patients, Me (Q₁; Q₃)

Условия культивирования	IFN γ	IL-17A	TGF β 1
Монокультура моноклеарных лейкоцитов	5553,43 (5081,65; 6753,13)	2375,23 (1901,35; 3193,67)	4432,67 (3507,93; 5768,08)
Интактная сокультура моноклеарных лейкоцитов и COLO 201	1712,87 (1244,08; 2526,41) $p_0 < 0,001$	239,51 (121,71; 413,74) $p_0 < 0,001$	13950,74 (12529,86; 16279,34) $p_0 < 0,001$
Сокультура + ингибитор галектина-1 OTX 008	2869,07 (2488,43; 3242,86) $p_1 = 0,048$	1837,57 (1301,65; 2380,79) $p_1 < 0,001$	10737,12 (9667,21; 11722,53) $p_1 = 0,048$
Сокультура + ингибитор галектина-3 GB1107	3826,77 (3499,65; 4217,74) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,033$	989,03 (554,51; 1252,19) $p_1 = 0,048$ $p_2 = 0,033$	8364,89 (7714,98; 9403,34) $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,048$
Сокультура + ингибиторы галектинов 1 и 3	4556,01 (3543,13; 4892,62) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,442$	1754,79 (1547,32; 2442,35) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,442$ $p_3 = 0,012$	5567,71 (4660,02; 6467,36) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$ $p_3 = 0,048$

Примечания: Здесь в и таблице 2: p_0 — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями монокультуры моноклеарных лейкоцитов; p_1 — по сравнению с показателями в интактной сокультуре; p_2 — по сравнению с показателями в сокультуре с добавлением ингибитора галектина-1; p_3 — по сравнению с показателями в сокультуре с добавлением ингибитора галектина-3.

Notes: Here and in Table 2: p_0 — significance level for differences compared to the mononuclear cell monoculture values; p_1 — compared to the intact co-culture; p_2 — compared to the co-culture supplemented with galectin-1 inhibitor; p_3 — compared to the co-culture supplemented with galectin-3 inhibitor.

ими цитокинов [4]. IFN γ , основными продуцентами которого являются Th1-лимфоциты, подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток, а также стимулирует туморицидную активность CD8⁺ Т-клеток, натуральных киллеров и M1-макрофагов [13]. Маркерный цитокин Th17-клеток — IL-17A, может облегчать деструкцию опухоли путем привлечения в очаг новообразования нейтрофилов и Т-хелперов типа 1 [14], а TGF β 1, секретируемый преимущественно Treg, обладает толерогенным эффектом и способен вызывать анергию эффекторных Т-лимфоцитов, специфически реагирующих на опухолевые антигены [15]. При ряде злокачественных новообразований фактором нарушения функциональной активности Т-лимфоцитов является продукция клетками опухоли β -галактозид-связывающих белков — галектина-1

и галектина-3 [8]. Однако при РТК значение данного механизма в патогенезе опухоли-индуцированной иммуносупрессии остается неясным.

В данном исследовании нами было проанализировано влияние галектина-1 и галектина-3, экспрессируемых опухолевыми клетками линии COLO 201, на секрецию IFN γ , IL-17A и TGF β 1 моноклеарными лейкоцитами периферической крови.

При совместном культивировании клеток COLO 201 с моноклеарными лейкоцитами периферической крови больных РТК и здоровых доноров, селективное подавление галектина-1 приводило к повышению концентрации IFN γ и IL-17A и, напротив, снижению уровня TGF β 1 в клеточных супернатантах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что галектин-1, секретируемый опухолевыми клетками,

Таблица 2. Концентрация маркерных цитокинов Th1, Th17 и Treg (пг/мл) в супернатантах *in vitro* совместных культур клеток COLO 201 и моноклеарных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров, Me (Q₁; Q₃)

Table 2. Concentration of Th1, Th17, and Treg marker cytokines (pg/mL) in supernatants from *in vitro* co-cultures of COLO 201 cells and peripheral blood mononuclear cells from healthy donors, Me (Q₁; Q₃)

Условия культивирования	IFN γ	IL-17A	TGF β 1
Монокультура моноклеарных лейкоцитов	6595,92 (6046,75; 8910,83)	3493,08 (2820,33; 4265,32)	3116,56 (2284,23; 3566,84)
Интактная сокультура моноклеарных лейкоцитов и COLO 201	3286,66 (2773,25; 4067,49) $p_0 < 0,001$	1267,11 (771,45; 1609,66) $p_0 < 0,001$	7743,62 (7117,21; 8687,83) $p_0 < 0,001$
Сокультура + ингибитор галектина-1 OTX 008	5984,81 (5320,84; 6958,91) $p_1 < 0,001$	2646,63 (2159,53; 3418,57) $p_1 < 0,001$	4129,05 (3334,32; 4933,98) $p_1 = 0,012$
Сокультура + ингибитор галектина-3 GB1107	4661,27 (4131,96; 5175,44) $p_1 = 0,042$ $p_2 = 0,020$	387,96 (271,81; 604,76) $p_1 = 0,033$ $p_2 < 0,001$	9562,64 (8718,76; 10667,65) $p_1 = 0,033$ $p_2 < 0,001$
Сокультура + ингибиторы галектинов 1 и 3	6182,09 (5653,31; 7258,49) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,020$ $p_3 = 0,324$	1721,05 (1199,61; 2478,28) $p_1 = 0,324$ $p_2 = 0,042$ $p_3 = 0,007$	6303,72 (5114,02; 7912,53) $p_1 = 0,442$ $p_2 = 0,033$ $p_3 = 0,012$

подавляет функциональную активность Th1- и Th17-лимфоцитов при одновременной стимуляции цитокин-секреторной функции Treg. В подтверждение данного тезиса Cagnoni и соавторы (2021) на сингенной модели РТК СТ26 у мышей, инокулированных опухолевыми клетками с нокдауном галектина-1, продемонстрировали снижение содержания и IL-10-секреторной активности Treg в очаге новообразования, а также увеличение количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺IFN γ ⁺ по сравнению с аналогичными параметрами у особей, которым вводили Gal-1^{+/+} клетки [16]. Иммуносупрессивное действие галектина-1 в опухолевом микроокружении показано в *in vitro* исследованиях и для других новообразований, включающих меланому и лимфому Ходжкина [17, 18].

В отличие от галектина-1, который рассматривается как преимущественно толерогенный медиатор, галектин-3, по-видимому, способен проявлять и провоспалительные свойства. Показано, что инкубация опухоль-инфильтрирующих CD4⁺ Т-лимфоцитов в присутствии ингибитора галектина-3 GCS-100 восстанавливает их IFN γ -секреторную активность [19], а продуцируемый клетками рака молочной железы галектин-3 потенцирует дифференцировку и функцию Treg [20]. С другой стороны, по сведениям Васильевой и соавторов (2022), обработка рекомбинантным

галектином-3 моноклеарных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров сопровождалась увеличением уровня IL-17A и снижением концентрации TGF β 1 в супернатантах клеточных культур [21]. Делеция гена галектина-3 у мышей с индуцированным острым панкреатитом ассоциировалась со снижением количества IFN γ -продуцирующих Т-лимфоцитов и повышением содержания IL-10-секретирующих Treg в ткани поджелудочной железы [22]. Подобная пластичность иммунорегуляторного действия галектина-3 показана нами и в настоящем исследовании. Так, внесение ингибитора GB1107 в сокультуру COLO 201 и моноклеарных лейкоцитов больных РТК сопровождалось возрастанием уровня IFN γ и IL-17A и уменьшением содержания TGF β 1 в клеточных супернатантах. Однако при селективном ингибировании галектина-3 в совместной культуре клеточной линии COLO 201 и моноклеарных лейкоцитов здоровых доноров прирост концентрации IFN γ относительно аналогичного показателя в интактной сокультуре был менее выраженным, а изменения концентрации IL-17A и TGF β 1 оказались противоположными зарегистрированным при сокультивировании COLO 201 с моноклеарными лейкоцитами больных РТК.

Интерпретируя полученные результаты, следует отметить, что модулирующее влияние галектина-3

на Т-лимфоциты может зависеть от особенностей гликозилирования их мембранных молекул, служащих лигандами для данного лектина [23, 24]. К таким молекулам относится панлейкоцитарный рецептор CD45, характер гликозилирования которого варьирует в зависимости от субпопуляционной принадлежности, стадии дифференцировки, а также функционального состояния Т-лимфоцитов [25]. Учитывая, что при РТК дисфункции подвергаются не только инфильтрирующие опухоль, но и циркулирующие в периферической крови Т-лимфоциты [26, 27], можно предположить, что возникающие изменения гликозилирования мембранных белков — CD45 и других лигандов галектина-3, обуславливают толерогенное влияние данного лектина в отношении моноклеарных лейкоцитов крови больных РТК. С другой стороны, связывание галектина-3 с поверхностными гликопротеинами интактных лимфоцитов здоровых доноров сопровождается более выраженным его провоспалительным эффектом.

Для некоторых злокачественных новообразований, включая РТК, характерна сочетанная гиперэкспрессия галектина-1 и галектина-3 клетками опухоли, однако особенности комбинированного иммунорегуляторного действия данных лектинов остаются малоизученными. По сведениям ряда авторов, при одновременном связывании галектинов 1-го и 3-го типов с лимфоцитом-мишенью, индивидуальные эффекты галектинов могут как усиливаться, так и ослабляться [28, 29] или оставаться неизменными [30].

В нашем исследовании при одновременном ингибировании галектина-1 и галектина-3 в *in vitro* совместной культуре клеток аденокарциномы толстого кишечника COLO 201 и моноклеарных лейкоцитов периферической крови больных РТК и здоровых доноров была выявлена избыточность действия изученных лектинов в отношении IFN γ -секреторной активности лейкоцитов. Аналогичная закономерность установлена и для *in vitro* секреции IL-17A в сокультуре COLO 201 с моноклеарами крови больных РТК. Подобный характер взаимодействия галектинов 1 и 3 может быть обусловлен присутствием на поверхности Th1- и Th17-лимфоцитов комплементарных глюкоконъюгатов, являющихся лигандами для обоих лектинов, а также наличием общих внутриклеточных сигнальных путей, активируемых при связывании галектинов 1 и 3 с клеткой-мишенью [28, 30]. С другой стороны, в сокультуре COLO 201 и моноклеарных лейкоцитов больных РТК одновременное блокирование галектинов 1 и 3 приводило к максимально выраженному снижению концентрации TGF β 1 в супернатантах клеточных сокультур, что свидетельствует об аддитивном стимулирующем эффекте данных лектинов в отношении функциональной активности Treg.

Заключение

По результатам *in vitro* исследования показано, что экспрессируемые клетками РТК галектины 1 и 3 способны индуцировать нарушение цитокин-секреторной активности моноклеарных лейкоцитов крови. Галектин-1, проявляя преимущественно толерогенные свойства, подавляет *in vitro* секрецию IFN γ и IL-17A и, напротив, стимулирует продукцию TGF β 1 лейкоцитами независимо от их источника (моноклеары крови больных РТК или здоровых добровольцев). Галектин-3 обладает сходным эффектом в отношении лейкоцитов, выделенных из крови больных РТК, однако проявляет провоспалительные свойства в условиях сокультивирования клеток РТК с моноклеарами здоровых доноров. Сочетанное влияние галектина-1 и галектина-3 на секрецию IFN γ и IL-17A характеризуется избыточностью, а в отношении продукции TGF β 1 — аддитивностью.

Результаты проведенного нами исследования дополняют современные представления о механизмах опухоли-индуцированной иммуносупрессии при РТК и могут быть использованы для разработки терапевтических методов ее коррекции, основанных на фармакологическом ингибировании активности галектинов 1-го и 3-го типов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Пациентами подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследований. / The study was approved by the Local Ethics Committee. All patients signed informed consent for the publication of the research data.

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

Список литературы / References

1. Galassi C, Chan TA, Vitale I, et al. The hallmarks of cancer immune evasion. *Cancer Cell*. 2024;42(11):1825–1863. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.09.010>
2. Gubin MM, Vesely MD. Cancer immunoediting in the era of immuno-oncology. *Clin Cancer Res*. 2022;28(18):3917–3928. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1804>
3. Zhang Z, Liu S, Zhang B, et al. Cell dysfunction and exhaustion in cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:17. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00017>

4. Chen C, Liu X, Chang CY, et al. The interplay between t cells and cancer: the basis of immunotherapy. *Genes*. 2023;14(5):1008. <https://doi.org/10.3390/genes14051008>
5. Compagno D, Tiraboschi C, Garcia JD, et al. Galectins as checkpoints of the immune system in cancers, their clinical relevance, and implication in clinical trials. *Biomolecules*. 2020;10(5):750. <https://doi.org/10.3390/biom10050750>
6. Liu FT, Stowell SR. The role of galectins in immunity and infection. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(8):479–494. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00829-7>
7. Rabinovich GA, Conejo-García JR. Shaping the immune landscape in cancer by galectin-driven regulatory pathways. *J Mol Biol*. 2016;428(16):3266–3281. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.03.021>
8. Kapetanakis NI, Busson P. Galectins as pivotal components in oncogenesis and immune exclusion in human malignancies. *Front Immunol*. 2023;14:1145268. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1145268>
9. Mariño KV, Cagnoni AJ, Croci DO, et al. Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(4):295–316. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00636-2>
10. Johannes L, Jacob R, Leffler H. Galectins at a glance. *J Cell Sci*. 2018;131(9):jcs208884. <https://doi.org/10.1242/jcs.208884>
11. Büchel G, Schulte JH, Harrison L, et al. Immune response modulation by Galectin-1 in a transgenic model of neuroblastoma. *Oncoimmunology*. 2016;5(5):e1131378. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1131378>
12. Hittelet A, Legendre H, Nagy N, et al. 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. <https://doi.org/10.1002/ijc.10843>
13. Gocher AM, Workman CJ, Vignali DAA. Interferon- γ : teammate or opponent in the tumour microenvironment? *Nat Rev Immunol*. 2022;22(3):158–172. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00566-3>
14. Kuen DS, Kim BS, Chung Y. IL-17-producing cells in tumor immunity: friends or foes? *Immune Netw*. 2020;20(1):e6. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e6>
15. de Streel G, Lucas S. Targeting immunosuppression by TGF- β 1 for cancer immunotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2021;192:114697. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114697>
16. Cagnoni AJ, Giribaldi ML, Blidner AG, et al. Galectin-1 fosters an immunosuppressive microenvironment in colorectal cancer by reprogramming CD8⁺ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(21):e2102950118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2102950118>
17. Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner NW, et al. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; A potential mechanism of tumor-immune privilege. *Cancer Cell*. 2004;5(3):241–251. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(04\)00024-8](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(04)00024-8)
18. Juszczynski P, Ouyang J, Monti S, et al. The API-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(32):13134–13139. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706017104>
19. Demotte N, Wieërs G, Van Der Smissen P, et al. A galectin-3 ligand corrects the impaired function of human CD4 and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes and favors tumor rejection in mice. *Cancer Res*. 2010;70(19):7476–7488. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0761>
20. Raiter A, Lipovetsky J, Stenbac A, et al. TNBC-derived Gal3BP/Gal3 complex induces immunosuppression through CD45 receptor. *Oncoimmunology*. 2023;12(1):2246322. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2023.2246322>
21. Васильева О. А., Прохоренко Т. С., Колобовникова Ю. В. и др. Галектин-3 как модулятор цитокин-опосредованной кооперации лимфоцитов in vitro. *Цитокины и воспаление*. 2022;1(4):21–27. <https://doi.org/10.17816/CI2022221-4-4>
22. Vasileva OA, Prohorenko TS, Kolobovnikova YuV, et al. Galectin-3 as modulator of cytokine-mediated lymphocyte cooperation in vitro. *Cytokines and inflammation*. 2022;1(4):21–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/CI2022221-4-4>
23. Milivojcevic Bevc I, Tasic-Uros D, Stojanovic BS, et al. Redefining immune dynamics in acute pancreatitis: the protective role of galectin-3 deletion and treg cell enhancement. *Biomolecules*. 2024;14(6):642. <https://doi.org/10.3390/biom14060642>
24. Toscano MA, Bianco GA, Ilarregui JM, et al. Differential glycosylation of TH1, TH2 and TH-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death. *Nat Immunol*. 2007;8(8):825–834. <https://doi.org/10.1038/ni1482>
25. Stowell SR, Arthur CM, Mehta P, et al. Galectin-1, -2, and -3 exhibit differential recognition of sialylated glycans and blood group antigens. *J Biol Chem*. 2008;283(15):10109–10123. <https://doi.org/10.1074/jbc.M709545200>
26. Earl LA, Baum LG. CD45 glycosylation controls T-cell life and death. *Immunol Cell Biol*. 2008;86(7):608–615. <https://doi.org/10.1038/icb.2008.46>
27. Waidhauser J, Nerlinger P, Arndt TT, et al. Alterations of circulating lymphocyte subsets in patients with colorectal carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71(8):1937–1947. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03127-8>
28. Zhang L, Chen X, Zu S, et al. Characteristics of circulating adaptive immune cells in patients with colorectal cancer. *Sci Rep*. 2022;12(1):18166. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23190-0>
29. Tribulatti MV, Figini MG, Carabelli J, et al. Redundant and antagonistic functions of galectin-1, -3, and -8 in the elicitation of T cell responses. *J Immunol*. 2012;188(7):2991–2999. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102182>
30. Dings RPM, Kumar N, Mikkelsen S, et al. Simulating cellular galectin networks by mixing galectins in vitro reveals synergistic activity. *Biochem Biophys Rep*. 2021;28:101116. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2021.101116>
31. Stowell SR, Qian Y, Karmakar S, et al. Differential roles of galectin-1 and galectin-3 in regulating leukocyte viability and cytokine secretion. *J Immunol*. 2008;180(5):3091–3102. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.5.3091>

Информация об авторах:

Полетика Вадим Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, vpoletika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2005-305X>;

Рейнгардт Глеб Вадимович — врач-онколог ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия, glebreynardt@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3148-0900>;

Курносенко Анна Васильевна — ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, врач-онколог ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия, kurnosenko.av@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3210-0298>;

Колобовникова Юлия Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, kolobovnikova.julia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>;

Уразова Ольга Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, urazova.oi@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>.

Вклад авторов:

Полетика В. С. — разработка концепции и дизайна исследования, обоснование цели, основных положений и заключения рукописи; Рейнгардт Г. В. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных; Курносенко А. В. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных; Колобовникова Ю. В. — разработка концепции и дизайна исследования, обоснование цели, основных положений и заключения рукописи; Уразова О. И. — проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Authors information:

Vadim S. Poletika, MD, PhD, Associate Professor of Pathophysiology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, vpoletika@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2005-305X>;

Gleb V. Reingardt, MD, Oncologist of Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia, glebreynardt@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3148-0900>;

Anna V. Kurnosenko, MD, Assistant Professor of Pathophysiology Department, Siberian State Medical University, Oncologist of Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia, kurnosenko.av@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3210-0298>;

Yulia V. Kolobovnikova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of Normal Physiology Department, Professor of Pathophysiology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, kolobovnikova.julia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>;

Olga I. Urazova, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Pathophysiology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, urazova.oi@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>.

Contribution of the authors:

Poletika V. S. — conceptualization and design of the study, formulation of the aim, key concepts, and conclusions of the manuscript; Reinhardt G. V. — conducting research, data analysis and interpretation; Kurnosenko A. V. — conducting research, data analysis and interpretation; Kolobovnikova Yu. V. — conceptualization and design of the study, formulation of the aim, key concepts, and conclusions of the manuscript; Urazova O. I. — review of critical intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Поступила в редакцию / Received: 25.09.2025

Принята к публикации / Revised: 10.11.2025
