

Для цитирования: Крюкова В.В., Цепелев В.Л., Терешков П.П. Стволовые клетки колоректального рака в первичной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2026; 25(1): 74–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-74-84
For citation: Kryukova V.V., Tsepelev V.L., Tereshkov P.P. Cancer stem cells in colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2026; 25(1): 74–84. – doi: 10.21294/1814-4861-2026-25-1-74-84

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

В.В. Крюкова, В.Л. Цепелев, П.П. Терешков

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»
Минздрава России
Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Аннотация

Актуальность. Раковые стволовые клетки (РСК) являются одной из причин прогрессирования и рецидивов колоректального рака (КРР). Детальное изучение фенотипа данных клеток, их иммунобиологических свойств необходимо для разработки методов лечения КРР. **Цель исследования** – определить содержание РСК, имеющих фенотип $\text{EpCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+$, в первичной опухоли у больных КРР, а также экспрессию на их поверхности CD133, CD166, CD24 и CD184. **Материал и методы.** Выполнено одномоментное поперечное исследование клеточного состава опухолевой ткани 123 больных аденокарциномой толстой кишки III стадии. Контрольную группу составили 87 больных, оперированных по поводу неопухолевых заболеваний толстой кишки. Для получения суспензии клеток опухолевой ткани использовали ферментативный метод. Гейтирование клеток нелимфоидного происхождения (CD45^-) производили в зависимости от экспрессии на их поверхности молекулы адгезии эпителиальных клеток EpCAM и дифференцировочного антигена CD44. Экспрессия EpCAM , CD44, CD166, CD184 и CD24 на РСК исследована методом проточной цитометрии. **Результаты.** Относительное содержание РСК с фенотипом $\text{CD45}^- \text{EpCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+$ в опухолевой ткани при КРР составило 17,15 [11,76; 26,44] % от пула клеток нелимфоидного происхождения. У больных КРР в структуре РСК обнаружено 42,83 [37,07; 51,77] % клеток, одновременно экспрессирующих CD133 и CD166, и 57,17 [48,23; 62,93] % клеток, экспрессирующих дифференцировочный антиген CD133. Все РСК в первичной опухоли экспрессируют CD184, и 95,18 [88,48; 97,98] % из них одновременно экспрессируют CD24. При высококодифференцированной аденокарциноме количество клеток $\text{EpCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+$ в первичной опухоли в 1,5 раза ниже по отношению к умеренно дифференцированному КРР ($U=326,5$, $p=0,002$) и в 2,1 раза ($U=21,0$, $p<0,001$) – по сравнению с низкокодифференцированной аденокарциномой. У пациентов с КРР IIIA стадии на 13 % увеличивается количество опухолевых клеток с фенотипом $\text{EpCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+\text{CD133}^+\text{CD166}^+$ по отношению к больным КРР IIIB стадии ($U=1116,0$, $p=0,007$). **Заключение.** В первичной опухоли при КРР раковые стволовые клетки, высокоэкспрессирующие молекулу адгезии эпителиальных клеток EpCAM и CD44, составляют 17,2 % от пула клеток нелимфоидного происхождения. Количество опухолевых клеток $\text{EpCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+$ увеличивается при снижении степени дифференцировки аденокарциномы.

Ключевые слова: колоректальный рак, раковые стволовые клетки, проточная цитометрия, экспрессия, дифференцировочный антиген, молекула адгезии эпителиальных клеток.

CANCER STEM CELLS IN COLORECTAL CANCER

V.V. Kryukova, V.L. Tsepelev, P.P. Tereshkov

Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia
39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia

Abstract

Background. Cancer stem cells (CSCs) are considered to be responsible for progression and recurrence of colorectal cancer (CRC). A detailed study of the phenotype of these cells and their immunobiological properties is necessary for developing CRC treatments. The aim of the study was to assess the percentage of $\text{EpCAM}^{\text{high}}$

CD44⁺ cancer stem cells in colorectal cancer and to detect the expression of CD133, CD166, CD24 and CD184 on their surface. **Material and Methods.** A one-stage cross-sectional study of the cellular composition of tumor tissue was performed in 123 patients with stage III colon adenocarcinoma. The control group consisted of 87 patients who underwent surgery for non-neoplastic diseases of the colon. An enzymatic method was used to obtain a suspension of tumor tissue cells. Gating of non-lymphoid cells (CD45⁻) was performed depending on the expression of the epithelial cell adhesion molecule EpCAM and the differentiation antigen CD44 on their surface. Expression of EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD184 and CD24 on CSCs was studied by flow cytometry. **Results.** The CD45-EpCAM^{high}CD44⁺ colorectal cancer stem cells (CSCs) accounted for 17.15 % [11.76; 26.44] of the non-lymphoid cell population. Within this CSC population, 42.83 % [37.07; 51.77] simultaneously expressed CD133 and CD166, while 57.17 % [48.23; 62.93] expressed the CD133 antigen alone. All CSCs in the primary tumor expressed CD184, and 95.18 % [88.48; 97.98] of them simultaneously expressed CD24. The percentage of EpCAM^{high}CD44⁺ cells in well-differentiated tumors was 1.5 times lower than that in moderately-differentiated tumors (U=326.5, p=0.002) and 2.1 times lower than in poorly-differentiated tumors (U=21.0, p<0.001). In addition, the percentage of EpCAM^{high}CD44⁺CD133⁺CD166⁺ cells in stage IIIC CRC was 13 % higher than that in stage IIIB CRC (U=1116.0, p=0.007). **Conclusion.** In primary colorectal cancer tumors, cancer stem cells expressing high levels of EpCAM and CD44 accounted for 17.2 % of the non-lymphoid cell pool. The percentage of EpCAM^{high}/CD44⁺ cells in poorly differentiated tumors was higher than that in well- or moderately-differentiated tumors.

Key words: colorectal cancer, cancer stem cells, flow cytometry, expression, differentiation antigen, epithelial cell adhesion molecule.

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в мире среди наиболее часто диагностируемых видов рака и второе место в структуре онкологической смертности [1]. В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении КРР, прогресс обусловлен внедрением методов иммунотерапии, основанных на использовании моноклональных антител к иммунным контрольным точкам, а также таргетной терапии [2]. Между тем, несмотря на использование этих методов лечения, у многих пациентов отмечается прогрессирование заболевания и позднее метастазирование. Предполагается, что одной из причин этого является наличие раковых стволовых клеток (РСК), резистентных к лекарственной терапии [3, 4].

Существуют две модели формирования и развития злокачественного новообразования толстой кишки. Первая – стохастическая (традиционная), согласно которой в результате мутаций клетки эпителия трансформируются в злокачественные [5]. Стохастическая модель канцерогенеза КРР в последнее время подвергается все большему сомнению в связи с обнаружением роли РСК в прогрессировании заболевания. Вторая гипотеза колоректального канцерогенеза – это модель раковых стволовых клеток (иерархическая модель), согласно которой только субпопуляция недифференцированных стволовых клеток обладает способностью индукции, поддержания и прогрессирования опухоли [6]. Раковые стволовые клетки обладают признаками стволовости, то есть способностью к самообновлению, имеют неограниченный пролиферативный потенциал и демонстрируют эффект мультипотентности [7]. Благодаря наличию механизмов репарации ДНК раковые стволовые клетки устойчивы к противоопухолевой терапии [4]. Способность РСК преодолевать различные методы лечения связывают с пластичностью. Мо-

дель обратимой клеточной пластичности указывает на способность к динамическому переходу между несколькими различными клеточными фазами, включая дифференцированные и стволоподобные раковые клетки, асимметрично и симметрично делящиеся, покоящиеся и пролиферирующие, эпителиальные и мезенхимальные, а также фазы лекарственной устойчивости и чувствительности. Клеточная пластичность часто рассматривается как фактор, способствующий агрессивному поведению РСК, что способствует поддержанию и прогрессированию опухоли. Этот процесс запускается внутренними или наследственными факторами, которые действуют посредством активации различных транскрипционных факторов, ответственных как за генетические, так и за эпигенетические механизмы, и внешними или приобретенными факторами, которые инициируются микроокружением опухоли [8].

В настоящее время доказано, что опухолевые клетки с фенотипом EpCAM^{high}CD44⁺ демонстрируют все свойства стволовых клеток КРР [9]. Вместе с тем, в литературе недостаточно сведений о коэкспрессии данными клетками CD133, CD166, CD24 и CD184. Данные белковые молекулы во многом определяют функциональное состояние РСК. Особую ценность эти знания имеют в контексте характеристик аденокарцином толстой кишки разных стадий и разной степени злокачественности. На наш взгляд, значительный интерес представляет сравнение экспрессии EpCAM и CD44 у больных КРР и пациентов с неопухолевыми заболеваниями толстой кишки. Данные сведения интересны в контексте феномена эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), который имеет место при КРР. РСК являются причиной прогрессирования и рецидивов КРР. Детальное изучение фенотипа РСК, их иммунобиологических свойств необходимо для разработки новых методов лечения КРР [10].

Цель исследования – определить содержание РСК, имеющих фенотип EpCAM^{high}CD44⁺, в первичной опухоли у больных КРР, а также экспрессию на их поверхности CD133, CD166, CD24 и CD184.

Материал и методы

Выполнено одномоментное поперечное исследование фенотипа РСК у 123 больных аденокарциномой толстой кишки III стадии, находившихся на лечении в ГУЗ «Краевой онкологический диспансер г. Читы» в период с 2020 по 2025 г. Контрольную группу составили 87 больных, оперированных по поводу неопухолевых заболеваний толстой кишки (пластика колостомы, резекция толстой кишки по

поводу дивертикулярной болезни и врожденных аномалий развития) в ГАУЗ «Забайкальская крайняя клиническая больница» г. Читы. Основная и контрольная группа сопоставимы по полу и возрасту (p>0,05) (табл. 1).

Забор опухолевой ткани в основной группе и ткани толстой кишки у пациентов контрольной группы производили во время оперативного вмешательства. Исследуемые ткани доставляли в лабораторию в течение 1 ч в термоконтейнере при температуре 5–10 °С, промывали в стерильном фосфатно-солевом буфере (PBS) (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) и механически измельчали на мелкие фрагменты (2–4 мм). Для получения клеток использовали ферментативный метод. Из-

Таблица 1/Table 1

**Характеристика больных основной и контрольной групп
Characteristics of patients in the main and control groups**

Показатель/ Parameter	Основная группа/ Main group (n=123)	Контрольная группа/ Control group (n=87)	Значимость различий/ Significance in differences
Критерии включения/ Inclusion criteria	Верифицированный колоректальный рак, первичный статус заболевания/ Verified colorectal cancer, primary disease status	Неопухолевые заболевания толстой кишки (колостомы, неосложненные дивертикулы, долихоколон, травма кишки без перитонита)/ Non-neoplastic diseases of the colon (colostomy, uncomplicated diverticula, dolichocolon, bowel trauma without peritonitis)	–
Критерии исключения/ Exclusion criteria	Лучевая терапия или химиотерапия, аутоиммунные и инфекционные заболевания, воспалительные заболевания толстой кишки/ Radiation therapy or chemotherapy, autoimmune and infectious diseases, inflammatory bowel disease	Злокачественные новообразования любой локализации, доброкачественные опухоли толстой кишки, аутоиммунные и инфекционные заболевания, хронические воспалительные заболевания толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона), осложненные формы дивертикул, долихоколон, перитонит/ Malignant neoplasms of any localization, benign tumors of the colon, autoimmune and infectious diseases, chronic inflammatory diseases of the colon (ulcerative colitis, Crohn's disease), complicated forms of diverticula, dolichocolon, peritonitis	–
Пол/Gender			
Женский/Female	76 (61,8 %)	54 (62,1 %)	χ ² =0,002; p=0,970
Мужской/Male	47 (38,2 %)	33 (37,9 %)	
Возраст, лет/ Age, years, Me(Q ₁ ; Q ₃)	65,0 (57,0; 70,0)	63,0 (52,0; 69,0)	U=4725,5; p=0,145
Гистологический тип опухоли/Histological type of the tumor,			
Аденокарцинома/ Adenocarcinoma	123 (100 %)	–	–
Стадия заболевания/Disease stage			
III	123 (100 %)	–	–
III A	6 (4,9 %)	–	
III B	74 (60,1 %)	–	
III C	43 (35,0 %)	–	
Степень злокачественности/Differentiation grade			
G1	14 (11,4 %)	–	–
G2	94 (76,4 %)	–	
G3	15 (12,2 %)	–	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

мельченые образцы гомогенизировали в течение 60 мин при 37 °С в диссоциаторе GentleMACS Dissociator (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) с пробирками С типа и с использованием набора реагентов Tumor Dissociation Kit (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) согласно инструкции. Полученную суспензию клеток фильтровали через стерильные клеточные фильтры с размером ячеек 70 мкм, центрифугировали при 400 g в течение 7 мин и ресуспендировали в смеси среды DMEM (Gibco, США) и среды HAM'S F12 (Gibco, США), содержащей 50 МЕ/мл пенициллина–стрептомицина и 4 мМ глутамина в соотношении 2:1. Для оценки жизнеспособности клетки окрашивали красителем 7-AAD (Beckman Coulter, США) и затем подсчитывали с помощью оптического фазово-контрастного микроскопа Nikon Eclipse Ci (Германия).

Суспензию клеток опухолевой ткани в объеме 100 мкл окрашивали следующим коктейлем антител Beckman Coulter, США: CD45-Krome Orange (клон J33), CD44-FITC (клон J.173), CD24-PE (клон ALB9); моноклональными антителами BioLegend, Inc., США: CD166-PE/Сyanine7 (клон 3A6), CD184 (CXCR4)-Brilliant Violet 421™ (клон 12G5), CD326 (EPCAM)-Brilliant Violet 650™ (клон QA20A75), CD133-Brilliant Violet 785™ (клон AC133). Инкубировали при комнатной температуре в течение 15 мин в темноте, затем образцы промывали дважды стерильным PBS с добавлением 2 % фетальной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich Co., США) (330 g в течение 7 мин), ресуспендировали в 300 мкл PBS с 2 % нейтральным формалином (кат. NT5011, Sigma-Aldrich Co., Миссури, США) и анализировали методом проточной цитометрии с использованием цитофлуориметра CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Для обработки полученных результатов применяли программу CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США). Из каждого образца анализировали не менее 50 000 событий. Стратегия гейтирования опухолевых клеток показана на рис. 1.

Результаты исследования представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q₁; Q₃]). С использованием критерия Колмогорова–Смирнова проводили оценку характера распределения значений в вариационном ряду. Для оценки статистической значимости различий показателей группы больных КРР и контрольной группы использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U). Порогом статистически значимых различий считали p<0,05. При оценке статистической значимости различий в зависимости от степени злокачественности опухоли, в связи с небольшой численностью ряда исследуемых групп (менее 50 наблюдений), проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка, обладающего наибольшей статистической мощностью в условиях ограниченных выборок. Первоначальная

оценка различий между тремя группами проведена с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Парное сравнение групп проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони, согласно которой критическое значение уровня значимости корректируется по формуле $\alpha_{\text{скорр}} = \alpha/n$, где n – количество проведенных сравнений. При сравнении трёх групп скорректированный порог значимости составляет 0,05/3=0,0167. Таким образом, различия между группами считали статистически значимыми только при условии p<0,0167. Для статистической обработки применяли программу IBM SPSS Statistics Version 25.0 (США).

Результаты

Изучен состав пула клеток нелимфоидного происхождения (CD45⁻) в зависимости от экспрессии на их поверхности молекулы адгезии эпителиальных клеток EPCAM и дифференцировочного антигена CD44 (табл. 2). При этом не обнаружено значимых различий количества эпителиальных клеток с фенотипом CD45⁻EPCAM⁺CD44⁻ в опухолевой ткани у пациентов с КРР и в ткани толстой кишки группы контроля (p=0,072). В первичной опухоли у пациентов с КРР 26,17 [19,35; 31,21] % клеток экспрессируют молекулы EPCAM и CD44. В контрольной группе количество нелимфоидных клеток, имеющих данный фенотип, составило лишь 0,01 [0,0; 0,34] % (p<0,001) (табл. 2). Относительное содержание PCK с фенотипом CD45⁻EPCAM^{high}CD44⁺ в опухолевой ткани при КРР составило 17,15 [11,76; 26,44] % от пула клеток нелимфоидного происхождения. В то же время в контрольной группе не обнаружено клеток, высокоэкспрессирующих молекулу EPCAM (табл. 2). Установлено, что при КРР в опухолевой ткани в 4,7 раза уменьшается количество клеток стромы, имеющих фенотип CD45⁻EPCAM⁻CD44⁻ (p<0,001). Одновременно с этим при КРР значительно увеличивается количество клеток CD45⁻EPCAM⁻CD44⁺ – до 16,28 [9,49; 22,80] %, в контроле – 0,29 [0,02; 1,20] % (p<0,001) (табл. 2).

Наши исследования показали, что у пациентов контрольной группы в ткани толстой кишки не обнаружено PCK с фенотипом EPCAM^{high}CD44⁺, экспрессирующих CD133 и CD166. У больных КРР в структуре PCK обнаружено 42,83 [37,07; 51,77] % клеток, одновременно экспрессирующих CD133 и CD166, и 57,17 [48,23; 62,93] % клеток, экспрессирующих дифференцировочный антиген CD133 (табл. 3). Таким образом, показано, что CD133 экспрессируется на всех PCK при КРР.

Кроме того, установлено, что все PCK (EPCAM^{high}CD44⁺) в первичной опухоли экспрессируют CD184 и 95,18 [88,48; 97,98] % из них одновременно экспрессируют CD24 (табл. 4). Таким образом, истинная частота PCK фенотипа CD44⁺CD24⁻ при КРР составляет 4,82 %.

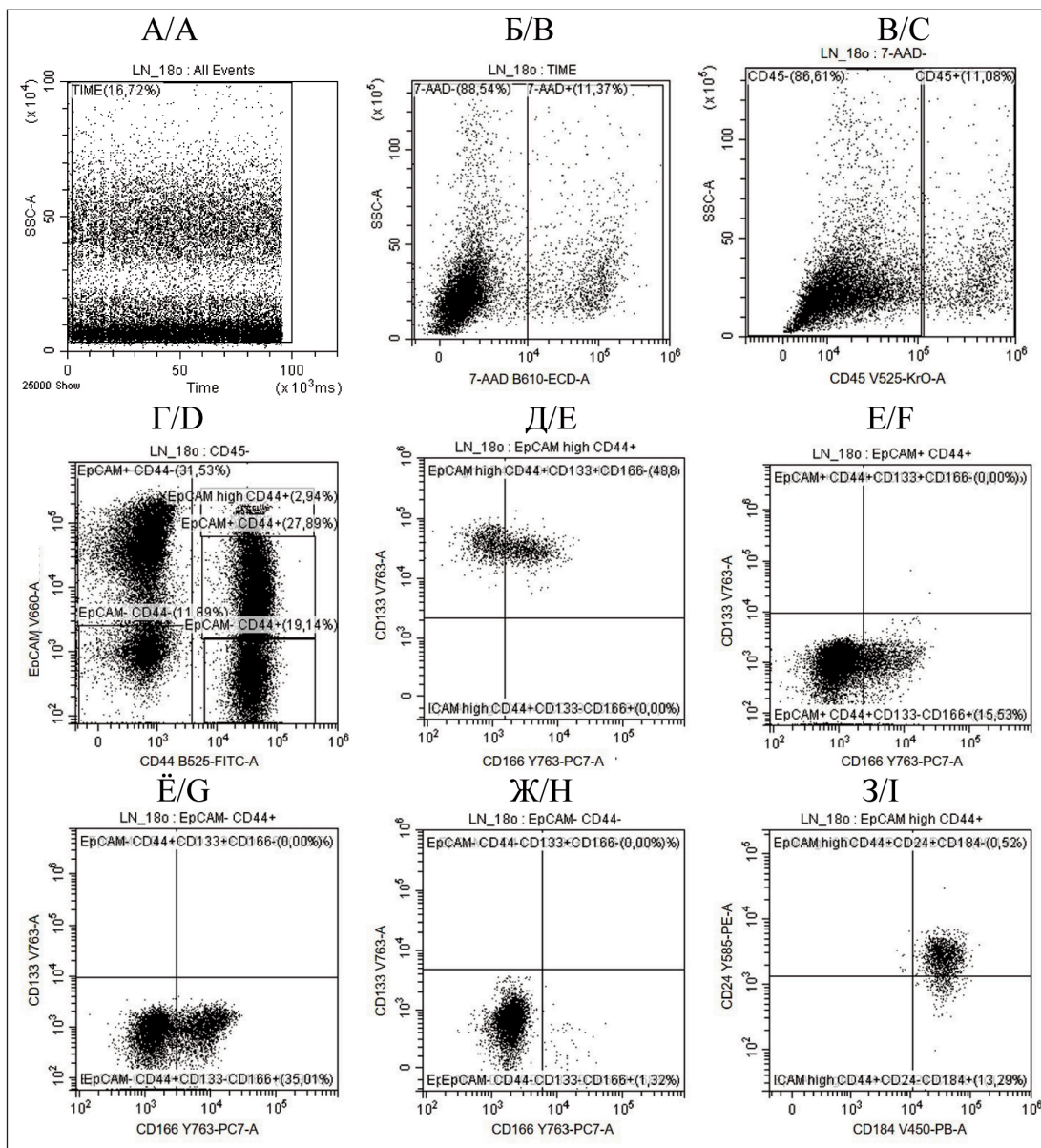


Рис. 1. Алгоритм пошагового выявления (тактика «гейтирования») опухолевых клеток на основании экспрессии поверхностных антигенов: А – исключение артефактов включало временные ограничения; Б – выделение живой популяции клеток отрицательной по 7-аминоактомицину D (7-AAD); В – выделение CD45-отрицательной популяции живых клеток для дальнейшего анализа опухолевых клеток; Г – профили экспрессии EpCAM/CD44 в первичных опухолях толстой кишки. Определены популяции клеток: EpCAM^{high}CD44⁺ – раковые стволовые клетки; EpCAM⁺CD44⁺; EpCAM⁻CD44⁺; EpCAM⁺CD44⁻; EpCAM⁻CD44⁻. Д, Е, Ё, Ж – оценка экспрессии CD133 и CD166 на популяциях клеток, идентифицированных по маркерам EpCAM и CD44. Определены популяции стволовых клеток как EpCAM^{high}CD44⁺CD133⁺CD166⁺ и EpCAM^{high}CD44⁺CD133⁺CD166⁻. На остальных опухолевых клетках отсутствовала экспрессия CD133, но была экспрессия CD166; 3 – оценка экспрессии CD24 и CD184 на популяции стволовых клеток. Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Algorithm for step-by-step detection (gating tactic) of tumor cells based on the expression of surface antigens. A) Artifact exclusion included time restrictions. B) Isolation of a live cell population negative for 7-aminoactinomycin D (7-AAD). C) Isolation of a CD45-negative population of live cells for further analysis of tumor cells. D) EpCAM/CD44 expression profiles in primary colon tumors. The following cell populations were identified: EpCAM^{high}CD44⁺ – cancer stem cells; EpCAM⁺CD44⁺; EpCAM⁻CD44⁺; EpCAM⁺CD44⁻; EpCAM⁻CD44⁻. E, F, G, H) Evaluation of CD133 and CD166 expression on cell populations identified by EpCAM and CD44 markers. Stem cell populations were identified as EpCAM^{high}CD44⁺CD133⁺CD166⁺ and EpCAM^{high}CD44⁺CD133⁺CD166⁻. The remaining tumor cells lacked CD133 expression, but did express CD166. I) Evaluation of CD24 and CD184 expression on the stem cell population. Note: created by the authors

Проведена оценка экспрессии изучаемых белков на поверхности опухолевых клеток в зависимости от степени злокачественности опухоли. У больных с высокодифференцированной аденокарциномой количество клеток EpCAM^{high}CD44⁺ в

первичной опухоли в 1,5 раза ниже по сравнению с пациентами с умеренно дифференцированной (U=326,5, p=0,002) и в 2,1 раза – по сравнению с низкодифференцированной аденокарциномой (U=21,0, p<0,001). Прочих значимых различий

Таблица 2/Table 2

Экспрессия EpCAM и CD44 клетками нелимфоидного происхождения в первичной опухоли у больных колоректальным раком (от CD45⁺ клеток, %)

Expression of EpCAM and CD44 by non-lymphoid cells in the primary colorectal cancer tumor (from CD45⁺ cells, %)

Фенотип клеток/ Cell phenotype	Группы больных/Patient groups						Тестовая статистика/Test statistics	
	Группа контроля/ Control group (n=87)			Колоректальный рак/ Colorectal cancer (n=123)			Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney	p-value
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3		
CD45-EpCAM ⁺ CD44 ⁺	0,0	0,01	0,34	19,35	26,17	31,21	0,0	<0,001
CD45-EpCAM ^{high} CD44 ⁺	0,0	0,0	0,0	11,76	17,15	26,44	0,0	<0,001
CD45-EpCAM ⁺ CD44 ⁻	15,86	21,99	28,66	13,60	19,03	27,16	4569,0	0,072
CD45-EpCAM ⁻ CD44 ⁺	0,02	0,29	1,20	9,82	16,43	21,60	172,0	<0,001
CD45-EpCAM ⁻ CD44 ⁻	69,13	77,12	81,85	9,49	16,28	22,80	0,0	<0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Экспрессия CD133 и CD166 раковыми стволовыми клетками в первичной опухоли у больных колоректальным раком (от EpCAM^{high} CD44⁺ клеток, %)

Expression of CD133 and CD166 by cancer stem cells in the primary tumor of colorectal cancer patients (from EpCAM^{high} CD44⁺ cells, %)

Фенотип раковых стволовых клеток/ Phenotype of cancer stem cells	Группы больных/Patient groups						Тестовая статистика/Test statistics	
	Группа контроля/ Control group (n=87)			Колоректальный рак/ Colorectal cancer (n=123)			Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney	p-value
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3		
EpCAM ^{high} CD44 ⁺ CD133 ⁺ CD166 ⁺	0,00	0,00	0,00	37,07	42,83	51,77	0,0	<0,001
EpCAM ^{high} CD44 ⁺ CD133 ⁻ CD166 ⁻	0,00	0,00	0,00	48,23	57,17	62,93	0,0	<0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 4/Table 4

Экспрессия дифференцировочных антигенов CD24 и CD184 раковыми стволовыми клетками у больных раком толстой кишки (от EpCAM^{high} CD44⁺ клеток, %)

Expression of CD24 and CD184 differentiation antigens by cancer stem cells in patients with colon cancer (from EpCAM^{high} CD44⁺ cells, %)

Фенотип раковых стволовых клеток/ Phenotype of cancer stem cells	Группы больных/Patient groups						Тестовая статистика/Test statistics	
	Группа контроля/ Control group (n=87)			Колоректальный рак/ Colorectal cancer (n=123)			Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney	p-value
	Q1	Me	Q3	Q1	Me	Q3		
EpCAM ^{high} CD44 ⁺ CD24 ⁺ CD184 ⁺	0,00	0,00	0,00	88,48	95,18	97,98	0,0	<0,001
EpCAM ^{high} CD44 ⁺ CD24 ⁻ CD184 ⁻	0,00	0,00	0,00	2,02	4,82	11,52	0,0	<0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 5/Table 5

Экспрессия EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD24 и CD184 раковыми стволовыми клетками у больных раком толстой кишки в зависимости от степени злокачественности опухоли, Me [Q₁; Q₃]
Expression of EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD24, and CD184 by cancer stem cells in patients with colon cancer depending on the tumor grade, Me [Q₁; Q₃]

Фенотип раковых стволовых клеток/ Phenotype of cancer stem cells	Больные колоректальным раком/ Patients with colorectal cancer			Тестовая статистика/ Test statistics	
	G1 (n=14)	G2 (n=94)	G3 (n=15)	Критерий Краскела–Уоллиса/ Criterion Kruskal–Wallis	Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney
	1	2	3		
EpCAM ^{high} CD44 ⁺ (от CD45 ⁻ , %)	11,7 [9,1; 13,7]	17,7 [11,9; 25,9]	24,9 [16,8; 30,2]	H=15,5 p<0,001	U ₁₋₂ =326,5 p ₁₋₂ =0,002 U ₁₋₃ =21,0 p ₁₋₃ <0,001 U ₂₋₃ =459,0 p ₂₋₃ =0,03
CD133 ⁺ CD166 ⁺ (от EpCAM ^{high} CD44 ⁺ , %)	39,3 [29,4; 44,6]	43,5 [37,4; 52,1]	42,8 [37,6; 51,9]	H=4,0 p=0,13	U ₁₋₂ =439,0 p ₁₋₂ =0,045 U ₁₋₃ =72,0 p ₁₋₃ =0,15 U ₂₋₃ =704,0 p ₂₋₃ =0,99
CD184 ⁺ CD24 ⁺ (от EpCAM ^{high} CD44 ⁺ , %)	97,1 [93,3; 99,0]	94,9 [88,3; 98,3]	95,0 [83,4; 96,4]	H=3,8 p=0,15	U ₁₋₂ =501,5 p ₁₋₂ =0,15 U ₁₋₃ =57,0 p ₁₋₃ =0,036 U ₂₋₃ =590,0 p ₂₋₃ =0,31

Примечания: G – степень злокачественности опухоли; таблица составлена авторами.

Notes: G – degree of tumor malignancy; created by the authors.

Таблица 6/Table 6

Экспрессия EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD24 и CD184 раковыми стволовыми клетками у больных раком толстой кишки III стадии, Me [Q₁; Q₃]
Expression of EpCAM, CD44, CD133, CD166, CD24, and CD184 by cancer stem cells in patients with colon cancer Stage III, Me [Q₁; Q₃]

Фенотип раковых стволовых клеток/ Phenotype of cancer stem cells	Больные колоректальным раком/ Patients with colorectal cancer		Тестовая статистика/ Test statistics	
	ПВВ стадия/ Stage ПВВ (n=74)	ПВС стадия/ Stage ПВС (n=43)	Критерий Манна–Уитни/ Criterion Mann–Whitney	p-value
	1	2		
EpCAM ^{high} CD44 ⁺ (от CD45 ⁻ , %)	17,0 [11,9; 25,5]	18,3 [11,5; 27,1]	1559,5	0,859
CD133 ⁺ CD166 ⁺ (от EpCAM ^{high} CD44 ⁺ , %)	42,1 [36,7; 49,4]	47,4 [39,1; 56,1]	1116,0	0,007
CD184 ⁺ CD24 ⁺ (от EpCAM ^{high} CD44 ⁺ , %)	95,0 [88,6; 98,1]	96,1 [87,9; 98,0]	1560,0	0,861

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

при попарном сравнении исследуемых групп в отношении экспрессии опухолевыми клетками CD133, CD166, CD184 и CD24 в зависимости от степени дифференцировки опухоли не выявлено (p>0,017) (табл. 5).

В основной группе у 6 пациентов диагностирован КРР IIIA стадии, у 74 – ПВВ и у 43 – ПВС стадии. Ввиду малочисленности группы больных с IIIA стадией мы провели сравнение экспрессии изучаемых белков на поверхности опухолевых клеток у больных КРР с ПВВ и ПВС стадиями. Установлено, что у больных с ПВС стадией на 13 % увеличивается количество опухолевых клеток с фенотипом EpCAM^{high}CD44⁺CD133⁺CD166⁺ по сравнению с группой пациентов с ПВВ стадией заболевания (U=1116,0, p=0,007). Значимых различий при попарном сравнении исследуемых групп в отно-

шении количества клеток EpCAM^{high}CD44⁺, а также экспрессии на их поверхности антигенов CD184 и CD24 не обнаружено (p>0,05) (табл. 6).

Обсуждение

Согласно современным представлениям, РСК являются основной причиной рецидива заболевания у пациентов с КРР, получивших радикальное лечение. Специфическими маркерами РСК при раке толстой кишки являются белковые молекулы, которые экспрессируются на мембране и в цитоплазме РСК. В настоящем исследовании изучены РСК, экспрессирующие на своей поверхности молекулу адгезии эпителиальных клеток EpCAM и дифференцировочный антиген CD44. Ранее было доказано, что с помощью двух маркеров – EpCAM и CD44 – можно идентифицировать опухолевые

стволовые клетки КРР. Так, инъекция мышам NOD/SCID клеток $\text{ErCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+$ вызывала развитие новообразования, идентичного исходной опухоли по гистологической и фенотипической характеристикам [9]. Более того, опухолевые клетки, высокоэкспрессирующие ErCAM и кластер дифференцировки 44, обладали большей пролиферативной активностью по сравнению с дифференцированными злокачественными клетками [11].

Молекула адгезии эпителиальных клеток (ErCAM) представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 30–40 кДа, который участвует в адгезии, пролиферации, дифференцировке и миграции клеток, а также в передаче сигналов раковыми и стволовыми клетками [12]. ErCAM экспрессируется на здоровых и злокачественных клетках эпителиального происхождения, в частности при раке толстой кишки, молочной железы, желудка, поджелудочной железы и предстательной железы [13, 14].

CD44 является молекулой клеточной адгезии, взаимодействует со своим лигандом – гиалуроновой кислотой. CD44 участвует в хоуминге лимфоцитов в лимфатические узлы и последующей их антигензависимой дифференцировке. CD44 рассматривается в качестве маркера РСК ряда солидных опухолей, включая рак молочной железы, поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого, гепатоцеллюлярный рак и КРР [15, 16]. Опухолевые клетки КРР CD44^+ , по сравнению с CD44 -отрицательными клеточными линиями, обладают большей способностью образовывать опухоли у мышей с иммунодефицитом. Доказано, что после трансплантации опухолевых клеток КРР CD44^+ развиваются злокачественные опухоли, имеющие морфологические и фенотипические характеристики первичных опухолей, являющихся источником перевиваемых РСК [17].

На наш взгляд, следует обратить особое внимание на субпопуляцию клеток $\text{ErCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+$. У здоровых людей этот пул представлен в основном фибробластами стромы и мезенхимальными стволовыми клетками, количество которых невелико, что и подтвердили наши исследования. При карциномах значение данных клеток возрастает и становится негативным прогностическим фактором, ассоциированным с метастазированием и резистентностью к химио- и лучевой терапии. Потеря ErCAM ослабляет межклеточные контакты, клетка становится более подвижной, а CD44 способствует взаимодействию с внеклеточным матриксом, что облегчает инвазию. Появление этих клеток – результат эпителиально-мезенхимального перехода, в результате которого злокачественные клетки эпителиального происхождения теряют эпителиальные черты (в том числе экспрессию ErCAM) и приобретают мезенхимальные свойства, включая экспрессию CD44 [18]. Вероятно, $\text{ErCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+$ является одной из самых злокачественных субпопуляций

опухолевых клеток при колоректальном раке. В то же время при ЭМП данные клетки не дифференцируются до РСК, а, как правило, только до прогениторных.

Наше исследование показало, что относительное содержание РСК с фенотипом $\text{CD45}^-\text{ErCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+$ в опухолевой ткани при КРР составило 17,2 % от пула клеток нелимфоидного происхождения. В то же время в контрольной группе не обнаружено клеток, высокоэкспрессирующих молекулу ErCAM . Для более детальной фенотипической характеристики и исследования иммунобиологических свойств РСК нами изучена экспрессия белковых молекул CD133 , CD166 , CD24 и CD184 . Данные белки выполняют определенные функции, которые позволяют злокачественным клеткам пролиферировать, самообновляться и метастазировать.

В отличие от рака молочной железы, где фенотип $\text{CD44}^+\text{CD24}^-$ четко определен как стволовой, при КРР нет единого универсального иммунофенотипа РСК. CD24 является одним из важных маркеров, прогностическое значение и важность которого остаются предметом споров [19]. Классический фенотип $\text{CD44}^+\text{CD24}^-$ ассоциирован со стволовостью и агрессивностью при многих типах рака, включая КРР. Наши исследования показали, что частота РСК фенотипа $\text{ErCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+\text{CD184}^+\text{CD24}^-$ при КРР составляет 4,82 %. Клетки с профилем $\text{CD44}^+\text{CD24}^-$ обладают наибольшим опухолеобразующим потенциалом, устойчивостью, способностью к инвазии и метастазированию [20]. Опухолевые клетки $\text{CD44}^+\text{CD24}^+$ также могут представлять популяцию РСК, но, возможно, с несколько иными свойствами. Исследования клеточных линий колоректального рака показали, что клетки $\text{CD44}^+\text{CD24}^+$ демонстрируют большую клоногенную способность *in vitro* и инициацию опухоли *in vivo* [21]. Поэтому экспрессию CD44 и CD24 на клетках мы, в первую очередь, рассматриваем с точки зрения функциональной активности РСК с фенотипом $\text{ErCAM}^{\text{high}}\text{CD44}^+$.

Нами установлено, что все РСК колоректального рака экспрессируют на своей поверхности CD133 и 42,8 % клеток экспрессируют CD166 . Существует предположение, что белковая молекула CD133 является обязательным маркером стволовых опухолевых клеток КРР. L. Ricci-Vitiani et al. [22] доказали способность CD133^+ клеток КРР давать начало опухолям у иммунодефицитных мышей после трансплантации. CD133 (Проминин-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин пентаспана, принадлежащий семейству проминин-ов, взаимодействует с холестеринем. CD133 является маркером гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, а также циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников костного мозга. Впоследствии он был обнаружен в нормальных тканях человека и на стволовых клетках ряда солидных опухолей, включая опухоли

головного мозга, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному легких, предстательной железы, толстой кишки [23, 24]. Экспрессия молекулы CD133 находится в корреляционной зависимости от размера опухоли и степени ее дифференцировки [25]. Увеличенный уровень экспрессии CD133 имеет корреляционную связь с неблагоприятным прогнозом при КРР и резистентностью к химиотерапии [26]. Прогностическое значение CD133 в качестве биомаркера РСК при колоректальном раке далеко не однозначно. Так, имеются работы, в которых роль антигена дифференцировки CD133 в качестве предиктора РСК подвергается сомнению, более того, наоборот, демонстрируется корреляционная зависимость между высокой экспрессией CD133 и положительным прогнозом [27].

Наши исследования показали, что все РСК в первичной опухоли экспрессируют CD184. CD184 – хемокиновый рецептор СХС типа 4 (CXCR-4), лигандом которого является стромальный фактор-1 (SDF-1, CXCL12), обладающий выраженной хемотаксической активностью в отношении лимфоцитов [28]. Экспрессия CD184 низкая или отсутствует во многих здоровых тканях. Он аномально экспрессируется в различных солидных опухолях, а его высокая экспрессия связана с метастазами опухоли и плохим прогнозом для пациента [29, 30]. Доказано, что молекула CD184 имеет патогенетическое значение в метастазировании и инвазии аденокарциномы толстой кишки и развитии феномена лекарственной резистентности [31]. В связи с этим данный дифференцировочный белок рассматривается в качестве потенциальной терапевтической мишени в лечении злокачественных опухолей [28]. В настоящее время нет однозначных данных, свидетельствующих о том, что молекула CD184 является маркером РСК. Для этого нужны дополнительные доказательства. Поэтому мы рассматриваем экспрессию CD184 как отражение функциональной характеристики стволовых клеток.

Наши исследования показали, что количество опухолевых клеток с фенотипом $ErCAM^{high}CD44^{+}$ в первичной опухоли увеличивается при снижении степени дифференцировки аденокарциномы. В первичной опухоли при КРР существует определенная иерархия, на вершине которой находятся РСК, обладающие способностью к самообновлению, имеющие неограниченный пролиферативный потенциал и демонстрирующие эффект мультипотентности [7]. Наличие РСК является необходимым условием для существования злокачественной опухоли любой степени дифференцировки. Исследования показывают, что чем агрессивнее опу-

холь, тем ниже степень ее дифференцировки [2]. В низкодифференцированных опухолях иерархия нарушена, клетки более примитивны и повышено экспрессируют маркеры, характерные для РСК. Нами установлено, что у пациентов с КРР ПС стадии на 13 % увеличивается количество РСК, одновременно экспрессирующих CD133 и CD166, по сравнению с больными КРР ПВ стадии. Полученные данные свидетельствуют о том, что коэкспрессия CD133 и CD166 служит важным индикатором наличия агрессивной популяции РСК при колоректальном раке. CD166 представляет собой трансмембранный гликопротеин, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов и выполняющий функцию молекулы адгезии. Участвует в межклеточных взаимодействиях, способствует выживанию клеток в кровотоке и образованию метастазов, а также поддержанию стволовости. При взаимодействии с другими белками может активировать внутриклеточный сигнальный путь Wnt/ β -катенин, который критически важен для самообновления стволовых клеток КРР [32]. Результаты нашего исследования согласуются с данными других авторов, свидетельствующими о том, что коэкспрессия $ErCAM$ и CD166 на стволовых клетках КРР коррелирует со стадией заболевания [33].

Однако исследование имеет некоторые ограничения. В частности, в рамках представленной работы не исследована экспрессия на РСК других белковых молекул, которые также могут являться потенциальными маркерами РСК и изменять функциональную активность последних. Речь идет о таких соединениях, как Lgr-5, Vmi-1, ALDH1, CD26, CD29. Выявленные ограничения свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, которые позволят более детально охарактеризовать стволовые опухолевые клетки колоректального рака. РСК следует рассматривать как перспективные клетки-мишени в стратегии иммунотерапии больных раком толстой кишки.

Заключение

В первичной опухоли при КРР раковые стволовые клетки, высокоэкспрессирующие молекулу адгезии эпителиальных клеток $ErCAM$ и CD44, составляют 17,2 % от пула клеток нелимфоидного происхождения. Количество опухолевых клеток $ErCAM^{high}CD44^{+}$ увеличивается при снижении степени дифференцировки аденокарциномы. При КРР ПС стадии на 13 % увеличивается количество опухолевых клеток с фенотипом $ErCAM^{high}CD44^{+}CD133^{+}CD166^{+}$ по отношению к КРР ПВ стадии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.L., Wagle N.S., Cercek A., Smith R.A., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73(3): 233–54. doi: 10.3322/caac.21772.
2. Xie Y.H., Chen Y.X., Fang J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1): 22. doi: 10.1038/s41392-020-0116-z.

3. Hervieu C., Christou N., Battu S., Mathonnet M. The Role of Cancer Stem Cells in Colorectal Cancer: From the Basics to Novel Clinical Trials. *Cancers (Basel).* 2021; 13(5): 1092. doi: 10.3390/cancers13051092.
4. Das P.K., Islam F., Lam A.K. The Roles of Cancer Stem Cells and Therapy Resistance in Colorectal Carcinoma. *Cells.* 2020; 9(6): 1392. doi: 10.3390/cells9061392.

5. Mamis K., Zhang R., Bozic I. Stochastic model for cell population dynamics quantifies homeostasis in colonic crypts and its disruption in early tumorigenesis. *Proc Biol Sci.* 2023; 290(2009): 20231020. doi: 10.1098/rspb.2023.1020.
6. Wang M.Y., Qiu Y.H., Cai M.L., Zhang C.H., Wang X.W., Liu H., Chen Y., Zhao W.L., Liu J.B., Shao R.G. Role and molecular mechanism of stem cells in colorectal cancer initiation. *J Drug Target.* 2020; 28(1): 1–10. doi: 10.1080/1061186X.2019.1632317.
7. Erisik D., Ozdil B., Acikgoz E., Asker Abdikan C.S., Yesin T.K., Aktug H. Differences and Similarities between Colorectal Cancer Cells and Colorectal Cancer Stem Cells: Molecular Insights and Implications. *ACS Omega.* 2023; 8(33): 30145–57. doi: 10.1021/acsomega.3c02681.
8. Warriar N.M., Kelkar N., Johnson C.T., Govindarajan T., Prabhu Y., Kumar P. Understanding cancer stem cells and plasticity: Towards better therapeutics. *Eur J Cell Biol.* 2023; 102(2): 151321. doi: 10.1016/j.ejcb.2023.151321.
9. O'Brien C.A., Pollett A., Gallinger S., Dick J.E. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature.* 2007; 445(7123): 106–10. doi: 10.1038/nature05372.
10. Ma Y.S., Li W., Liu Y., Shi Y., Lin Q.L., Fu D. Targeting Colorectal Cancer Stem Cells as an Effective Treatment for Colorectal Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2020; 19: 1533033819892261. doi: 10.1177/1533033819892261.
11. Qi Y., Zhou F., Geng Z., Ding B., Liu L. EpCAM is critical for tumor proliferation and oxaliplatin chemoresistance in EpCAM^{high}/CD44⁺ colorectal cancer stem cells. *Turk J Biochem.* 2022; 47(5): 620–25. doi: 10.1515/tjb-2021-0301.
12. Gires O., Pan M., Schinke H., Canis M., Baeuerle P.A. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39(3): 969–87. doi: 10.1007/s10555-020-09898-3.
13. Liao Y., Wu M., Jia Y., Mou R., Li X. EpCAM as a Novel Biomarker for Survivals in Prostate Cancer Patients. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 843604. doi: 10.3389/fcell.2022.843604.
14. Xiao D., Xiong M., Wang X., Lyu M., Sun H., Cui Y., Chen C., Jiang Z., Sun F. Regulation of the Function and Expression of EpCAM. *Biomedicines.* 2024; 12(5): 1129. doi: 10.3390/biomedicines12051129.
15. Chen C., Zhao S., Karnad A., Freeman J.W. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. *J Hematol Oncol.* 2018; 11(1): 64. doi: 10.1186/s13045-018-0605-5.
16. Xu H., Niu M., Yuan X., Wu K., Liu A. CD44 as a tumor biomarker and therapeutic target. *Exp Hematol Oncol.* 2020; 9(1): 36. doi: 10.1186/s40164-020-00192-0.
17. Okuyama H., Nogami W., Sato Y., Yoshida H., Tona Y., Tanaka Y. Characterization of CD44-positive Cancer Stem-like Cells in COLO 201 Cells. *Anticancer Res.* 2020; 40(1): 169–76. doi: 10.21873/anticancer.13938.
18. Brown T.C., Sankpal N.V., Gillanders W.E. Functional Implications of the Dynamic Regulation of EpCAM during Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Biomolecules.* 2021; 11(7): 956. doi: 10.3390/biom11070956.
19. Jaggupilli A., Elkord E. Significance of CD44 and CD24 as cancer stem cell markers: an enduring ambiguity. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 708036. doi: 10.1155/2012/708036.
20. Huang J.L., Oshi M., Endo I., Takabe K. Clinical relevance of stem cell surface markers CD133, CD24, and CD44 in colorectal cancer. *Am J Cancer Res.* 2021; 11(10): 5141–54.
21. Yeung T.M., Gandhi S.C., Wilding J.L., Muschel R., Bodmer W.F. Cancer stem cells from colorectal cancer-derived cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(8): 3722–27. doi: 10.1073/pnas.0915135107.
22. Ricci-Vitiani L., Lombardi D.G., Pilozzi E., Biffoni M., Todaro M., Peschle C., De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature.* 2007; 445(7123): 111–15. doi: 10.1038/nature05384.
23. Moreno-Londoño A.P., Robles-Flores M. Functional Roles of CD133: More than Stemness Associated Factor Regulated by the Microenvironment. *Stem Cell Rev Rep.* 2024; 20(1): 25–51. doi: 10.1007/s12015-023-10647-6.
24. Pospieszna J., Dams-Kozłowska H., Udonsak W., Murias M., Kucinska M. Unmasking the Deceptive Nature of Cancer Stem Cells: The Role of CD133 in Revealing Their Secrets. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 10910. doi: 10.3390/ijms241310910.
25. Kazama S., Kishikawa J., Kiyomatsu T., Kawai K., Nozawa H., Ishihara S., Watanabe T. Expression of the stem cell marker CD133 is related to tumor development in colorectal carcinogenesis. *Asian J Surg.* 2018; 41(3): 274–78. doi: 10.1016/j.asjsur.2016.12.002.
26. Akbari M., Shomali N., Faraji A., Shanehbandi D., Asadi M., Mokhtarzadeh A., Shabani A., Baradaran B. CD133: An emerging prognostic factor and therapeutic target in colorectal cancer. *Cell Biol Int.* 2020; 44(2): 368–80. doi: 10.1002/cbin.11243.
27. Gisina A., Kim Y., Yarygin K., Lupatov A. Can CD133 Be Regarded as a Prognostic Biomarker in Oncology: Pros and Cons. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(24): 17398. doi: 10.3390/ijms242417398.
28. Yu J., Zhou X., Shen L. CXCR4-Targeted Radiopharmaceuticals for the Imaging and Therapy of Malignant Tumors. *Molecules.* 2023; 28(12): 4707. doi: 10.3390/molecules28124707.
29. Yen J.H., Chang C.C., Hsu H.J., Yang C.H., Mani H., Liou J.W. C-X-C motif chemokine ligand 12-C-X-C chemokine receptor type 4 signaling axis in cancer and the development of chemotherapeutic molecules. *Tzu Chi Med J.* 2024; 36(3): 231–39. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_52_24.
30. Kogue Y., Kobayashi H., Nakamura Y., Takano T., Furuta C., Kawano O., Yasuma T., Nishimura T., D'Alessandro-Gabazza C.N., Fujimoto H., Gabazza E.C., Kobayashi T., Fukui I. Prognostic Value of CXCL12 in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Tumor Resection. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023; 16(2): 255. doi: 10.3390/ph16020255.
31. Khare T., Bissonnette M., Khare S. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Colorectal Cancer: Therapeutic Target in Preclinical and Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(14): 7371. doi: 10.3390/ijms22147371.
32. Yang Y., Sanders A.J., Dou Q.P., Jiang D.G., Li A.X., Jiang W.G. The Clinical and Theranostic Values of Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM)/CD166 in Human Solid Cancers. *Cancers (Basel).* 2021; 13(20): 5187. doi: 10.3390/cancers13205187.
33. Kalantari E., Taheri T., Fata S., Abolhasani M., Mehrazma M., Madjd Z., Asgari M. Significant co-expression of putative cancer stem cell markers, EpCAM and CD166, correlates with tumor stage and invasive behavior in colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2022; 20(1): 15. doi: 10.1186/s12957-021-02469-y.

Поступила/Received 02.11.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 05.03.2026

Принята к публикации/Accepted 12.03.2026

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крюкова Виктория Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). SPIN-код: 7136-0110. ORCID: 0009-0008-2228-3351.

Целев Виктор Львович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). SPIN-код: 4624-4537. Author ID (Scopus): 55548678900. ORCID: 0000-0002-2166-5154.

Терешков Павел Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (г. Чита, Россия). SPIN-код: 5228-8808. Author ID (Scopus): 8583303300. ORCID: 0000-0002-8601-3499.

ВКЛАД АВТОРОВ

Крюкова Виктория Викторовна: разработка концепции научной работы, интерпретация результатов исследования, статистическая обработка, написание черновика рукописи.

Целев Виктор Львович: существенный вклад в разработку концепции, интерпретация результатов исследования, анализ научной работы, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Терешков Павел Петрович: получение и анализ результатов исследования, интерпретация результатов, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (Россия, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а), протокол № 98 от 11.11.19.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Victoria V. Kryukova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). ORCID: 0009-0008-2228-3351.

Viktor L. Tsepelev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with a Course in Pediatric Surgery, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). Author ID (Scopus): 55548678900. ORCID: 0000-0002-2166-5154.

Pavel P. Tereshkov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Chita, Russia). Author ID (Scopus): 8583303300. ORCID: 0000-0002-8601-3499.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Victoria V. Kryukova: development of the research concept, interpretation of the research results, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Viktor L. Tsepelev: significant contribution to the development of the concept, interpretation of the research results, analysis of the research, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Pavel P. Tereshkov: collection and analysis of the research results, interpretation of the results, critical revision of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the article prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including appropriately investigating and resolving questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Compliance with Ethical Principles

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Chita State Medical Academy (39a, Gorky St., Chita, 672000, Russia), protocol No. 98 dated November 11, 2019.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.