

## **ЭКСПРЕССИЯ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ БОЛЬНЫХ СВЕТЛОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОЧКИ**

**Амоев З.В.<sup>1</sup>, Алясова А.В.<sup>2</sup>, Новиков Д.В.<sup>3</sup>, Школа О.О.<sup>4</sup>,  
Селиванова С.Г.<sup>3</sup>, Калугин А.В.<sup>4</sup>, Новиков В.В.<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства»,  
Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства  
здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет  
имени Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

**Резюме.** Диагностика рака почки представляет значительные трудности, поскольку симптомы заболевания могут появляться только в запущенной стадии. Все большее внимание уделяется поиску маркеров, позволяющих быстро и эффективно диагностировать опухоль, прогнозировать течение заболевания, в числе которых можно рассматривать определение в опухолевой ткани экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) генов, регулирующих иммунный ответ. Цель исследования: оценить экспрессию мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* в опухолевой ткани больных светлоклеточным раком почки. Под наблюдением находилось 400 больных в возрасте 45-68 лет с гистологически подтвержденным светлоклеточным почечноклеточным раком. В 73% случаев (292/400) была выявлена I-II стадия заболевания. Большинству пациентов была выполнена радикальная нефрэктомия (279/400 – 69,8%). Преобладали опухоли G2 – 57,3% наблюдений (229/400). Перед выполнением исследования все пациенты подписали информированное согласие. Образцы опухолевой ткани в объеме 3 мм<sup>3</sup> забирали в день выполнения хирургического вмешательства. В полученных образцах в реальном режиме времени с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией определяли уровень мРНК. В качестве гена домашнего хозяйства использовали ген убиквитин-лигазы С (*UBC*), он же применялся в качестве положительного контроля. Уровень мРНК рассчитывали в относительных единицах. Статистическую обработку результатов проводили с по-

### **Адрес для переписки:**

Алясова Анна Валерьевна  
ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский  
университет имени И.М. Сеченова» Министерства  
здравоохранения РФ  
119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 6.  
Тел.: 8 (920) 252-42-48.  
E-mail: alyasovaav68@mail.ru

### **Address for correspondence:**

Anna V. Alyasova  
Sechenov First Moscow State Medical University  
6 Bolshaya Pirogovskaya St  
Moscow  
119435 Russian Federation  
Phone: +7 (920) 252-42-48.  
E-mail: alyasovaav68@mail.ru

### **Образец цитирования:**

З.В. Амоев, А.В. Алясова, Д.В. Новиков, О.О. Школа,  
С.Г. Селиванова, А.В. Калугин, В.В. Новиков  
«Экспрессия мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*,  
*FoxP3* в опухолевой ткани больных светлоклеточным  
раком почки» // Медицинская иммунология, 2026. Т. 28,  
№ 2. С. 413-422. doi: 10.15789/1563-0625-EOM-3293

© Амоев З.В. и соавт., 2026

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

Z.V. Amoev, A.V. Alyasova, D.V. Novikov, O.O. Shkola,  
S.G. Selivanova, A.V. Kalugin, V.V. Novikov “Expression  
of mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* in tumor  
tissue of patients with clear cell renal cell carcinoma”, *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2026,  
Vol. 28, no. 2, pp. 413-422.  
doi: 10.15789/1563-0625-EOM-3293

© Amoev Z.V. et al., 2026

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-EOM-3293

мощью программ Statistica v.10.0 и MS Excel 2010. Наиболее часто в опухолевой ткани была выявлена экспрессия мРНК *CD16A* (100%), мРНК *CD38* (93,3%, 280/300), мРНК *CD16B* (92%, 276/300), реже всего – мРНК *FoxP3* (56%, 168/300). Частота детектирования мРНК *ICAM1* – 84,7% (254/300). При оценке выявляемости мРНК тестированных генов у больных с разными размерами первичного очага в ткани почки по системе TNM, разными стадиями заболевания, прогнозом, степенью злокачественности опухоли и разным исходом заболевания обнаруженные различия детекции сохранялись. Частота детекции мРНК *FoxP3* возрастала у лиц с IV стадией распространенности опухолевого процесса, но оставалась ниже частоты детекции мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*. В опухолях больных светлоклеточным раком почки была выявлена высокая частота детекции мРНК *CD16A*, *CD16B*, *CD38* и низкая экспрессия мРНК *FoxP3* независимо от ряда клинических и морфологических предикторов прогноза заболевания.

*Ключевые слова:* мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3*, светлоклеточный рак почки

## EXPRESSION OF mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

Amoev Z.V.<sup>a</sup>, Alyasova A.V.<sup>b</sup>, Novikov D.V.<sup>c</sup>, Shkola O.O.<sup>d</sup>,  
Selivanova S.G.<sup>c</sup>, Kalugin A.V.<sup>d</sup>, Novikov V.V.<sup>c, d</sup>

<sup>a</sup> Volga District (Privolzhsky) Medical Center, Federal Medical-Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>b</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>c</sup> I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>d</sup> N. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Abstract.** Diagnosis of kidney cancer presents significant difficulties, since symptoms of the disease may appear only at an advanced stage. Special attention is paid to the search for biomarkers that allow for rapid and effective tumor diagnosis and disease prognosis, including detection of mRNAs expressed by genes regulating the immune response. The aim of present study was to evaluate expression of *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* mRNAs in tumor samples of the patients with clear cell renal cell carcinoma. The study included 400 patients aged 45–68 years with histologically confirmed clear cell renal cell carcinoma, mainly at stage I–II (73%, 292/400), grade 2 (57.3% of observations, 229/400). Most patients underwent radical nephrectomy (279/400, 69.8%). All patients have signed an informed consent before the study. Tumor tissue samples (3 mm<sup>3</sup>) were collected on the day of surgery. The mRNA was obtained from tumor samples, and detected by real-time reverse transcription-PCR technique, being calculated in arbitrary units. The ubiquitin ligase C (*UBC*) gene was used as a housekeeping gene and positive control. Statistical processing of the results was performed using Statistica v.10.0 and MS Excel 2010. The most frequently expressed mRNAs in the tumor tissue were as follows: *CD16A* (100%); *CD38* mRNA (93.3%, 280/300); *CD16B* mRNA (92%, 276/300), and the least frequently detected mRNA was *FoxP3* (56%, 168/300). The detection rate of *ICAM1* mRNA was 84.7% (254/300). The revealed differences in mRNA detection still persisted when comparing expression of distinct mRNAs in patients with different size of primary lesion, according to the TNM classification, different stages of the disease, its prognosis, degree of tumor malignancy and different outcomes of the disease. The frequency of *FoxP3* mRNA detection was increased in patients with stage IV tumors, but it remained lower than the frequency of *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38* mRNA detection. In malignant tissues of patients with clear cell renal cell carcinoma, we have found a highly frequent detection of mRNAs for *CD16A*, *CD16B*, *CD38*, along with low expression of *FoxP3* mRNA, regardless of numerous clinical and morphological predictors of the disease prognosis.

*Keywords:* clear-cell renal cell carcinoma, mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3*

## Введение

Почечноклеточный рак (ПКР) — одно из сложно диагностируемых заболеваний почки, симптомы которого появляются только при большой распространенности опухоли [10]. Нередко (до 50% случаев) ПКР является случайной находкой при выполнении ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, но эти методы не позволяют надежно дифференцировать доброкачественные или злокачественные новообразования. Исследование ткани опухоли в послеоперационном периоде или после выполнения биопсии позволяет установить диагноз заболевания. В последние годы все больше внимания уделяется поиску маркеров, позволяющих быстро и эффективно диагностировать опухоль, прогнозировать течение заболевания, в качестве которых, в том числе, можно рассматривать определение в опухолевой ткани мРНК генов, регулирующих иммунный ответ. Однако в доступной литературе имеется небольшое количество исследований, проведенных на опухолевой ткани у больных ПКР.

**Цель** исследования — оценить экспрессию мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* в опухолевой ткани больных светлоклеточным раком почки

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 400 больных в возрасте 45-68 лет с гистологически подтвержденным светлоклеточным ПКР. Для обследования пациентов применялись стандартные лабораторно-инструментальные исследования. Пациенты, включенные в исследование, впервые поступили в стационар и не получали ранее противоопухолевого лечения. Согласно классификации TNM (8-е издание, 2017) I стадия заболевания была установлена в 46,3% случаев (185 человек), II — 26,7% (107 больных), III — 19,5% (78 больных), IV — 7,5% (30 пациентов). У большинства пациентов имел место благоприятный (200 наблюдений — 50%) или промежуточный (190 — 47,5%) прогноз заболевания по классификации IMDC (2009). Больным была выполнена радикальная нефрэктомия (279 случаев — 69,8%), резекция почки (121 случай — 30,3%), тромбэктомия из нижней полой вены или правого предсердия (163 случаев — 40,8%). По данным послеоперационного морфологического исследования размер опухоли был оценен как pT1 у 185 человек (46,3%), pT2 — у 111 (27,8%), pT3 — у 98 (24,4%), pT4 — у 6 больных (1,5%). В соответствии с рекомендациями ВОЗ/Международного общества урологических патологов (2016) степень злокачественности опухоли оценивалась по четырех-

ступенчатой градирующей системе (Grade 1-4). Опухоли, оцененные как G1, были выявлены у 45 человек (11,3%), G2 — у 229 (57,3%), G3 — у 105 (26,3%), G4 — у 17 пациентов (4,3%), у четырех человек степень градации опухоли не определена. Перед выполнением исследования все пациенты подписали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России. Исследование проводилось согласно этическим принципам, установленным Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г., Хельсинки, Финляндия и пересмотренной в октябре 2013 г., Форталеза, Бразилия) и Федеральному закону от 05.07.1996 №86-ФЗ (ред. 37 от 19.07.2011) «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности».

Образцы опухолевой ткани в объеме 3 мм<sup>3</sup> забирали в день выполнения хирургического вмешательства и помещали их в физиологический раствор.

В полученных образцах в реальном режиме времени с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией определяли уровень экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) в соответствии с предложенным ранее методом [5]. Для выделения тотальной РНК использовался набор «РНК-Экстран» (ООО «НПФ Синтол», Россия) согласно рекомендациям производителя. Оценивалось содержание матричной РНК (мРНК) *CD16A*, *CD16B*, *FoxP3*, *CD38*, *ICAM1*. Выбор мРНК тестируемых генов был обусловлен тем, что *CD16* участвует в реализации противоопухолевого иммунного ответа, *CD38*, *ICAM1* — в межклеточных взаимодействиях иммунокомпетентных клеток, а *FoxP3* — в отрицательной регуляции иммунного ответа, что позволяет выявить некоторые особенности функционирования иммунной системы у больных раком почки. В качестве гена домашнего хозяйства использовали ген убиквитин-лигазы *C (UBC)*, он же применялся в качестве положительного контроля. Уровень мРНК рассчитывали в относительных единицах методом  $\Delta\Delta Ct$  с учетом эффективности реакции, которая определялась методом последовательных разбавлений, относительно генов домашнего хозяйства по формуле  $2\Delta Ct$ .

Для устранения погрешности, вносимой дозаторами при смешивании микрообъемов, общую смесь готовили из расчета на одну пробу больше, чем необходимо. Первичная структура используемых праймеров и зондов представлена в таблице 1. Олигонуклеотиды синтезировали в ООО «НПФ СИНТОЛ» (Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Statistica v.10.0 и

ТАБЛИЦА 1. ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ мРНК ИССЛЕДУЕМЫХ ГЕНОВ  
TABLE 1. OLIGONUCLEOTIDES USED TO DETERMINE mRNA LEVELS OF THE GENES STUDIED

Структура олигонуклеотидов Structure of oligonucleotides		
Ген Gene	Олигонуклеотид Oligonucleotide	Первичная структура (5'-3') Primary structure
CD16A	FAB	GCTCTGCTACTTCTAGTTTCA
	RA	CACTGTCCTTCTCGAGCACC
	FAB Z	ROX-CTGTGGTGTTCCTGGAGCCTCAATGGTA-BHQ-2
CD16B	FAB	GCTCTGCTACTTCTAGTTTCA
	RB	CACTGTCCTTCTCAAGCACG
	FAB Z	ROX-CTGTGGTGTTCCTGGAGCCTCAATGGTA-BHQ-2
ICAM-1	ICAM F	GAGCTTCGTGCTCCTGTATGG
	ICAM R	CTCATACCGGGGGGAGAGCA
	ICAM Z	ROX-CCCATTGCCCGAGCTCAAGTGTCTAAAGGA-BHQ-2
CD38	CD38 FZ	ATGAGACATGTAGACTGCCA
	CD38 RZ	CCAAAGAAGAATCTTGTTGC
	CD38 Z	ROX-AAACATCCTTGCAACACTTACTGAAGAAGAC-BHQ-2
FoxP3	FoxP3 F	GAGAAGCTGAGTGCCATGCA
	FoxP3 R	GGAGCCCTTGTCGGATGAT
	FoxP3 Z	FAM-TGCCATTTTCCCAGCCAGGTGG-BHQ-1
UBC	UBC F	GCACAGCTAGTTCGTCGCA
	UBC R	TGCATTGTCAAGTGACGAT
	UBC Z	CY5-ATTTGGTTCGCACTTCTTGTGTTGTGGAT-BHQ-2

MS Excel 2010. Для оценки встречаемости мРНК исследуемых генов рассчитывали относительные частоты их выявления. Для анализа различий относительных частот обнаружения мРНК в группах использовали двусторонний (двухходовый) тест критерия сравнения пропорций. Для анализа различий абсолютных частот детекции мРНК в группах применяли критерий  $\chi^2$  по Пирсону или двусторонний тест точного критерия Фишера. Доверительный интервал выбирали равным 0,95. Различия считали статистически значимыми при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Исследование частоты выявления мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* в образцах опухоли показало, что мРНК тестируемых генов детектировались с различной частотой. Наиболее часто в опухолевой ткани были выявлены мРНК *CD16A* (100%), мРНК *CD38* (93,2%, 373/400), мРНК *CD16B* (92%, 368/400), реже всего – мРНК *FoxP3* (56%, 224/400). Частота детектирования мРНК *ICAM1* – 84,5% (338/400).

Проведен анализ детектирования мРНК тестируемых генов у лиц с разными стадиями ПКР (табл. 2). Следует отметить, что независимо от

стадии заболевания наиболее часто была выявлена мРНК *CD16A* (100% наблюдений в каждой стадии), следующим по частоте встречаемости во всех стадиях была мРНК *CD38* (88,5-100% случаев) и третьей, наиболее часто детектируемой мРНК, оказалась мРНК *CD16B* (75,6-100% наблюдений). Реже всего во всех стадиях заболевания встречалась мРНК *FoxP3* (42,2-63,3% случаев).

Частота детекции мРНК *ICAM1* уменьшалась со II стадии заболевания. У больных III стадией ПКР имело место снижение ( $p < 0,05$ ), по сравнению с I стадией, экспрессии мРНК *CD16B* (в 1,3 раза). Кроме того, статистически значимо уменьшалась выявляемость мРНК *CD38* и мРНК *ICAM1*. У больных с IV стадией ПКР, напротив, возрастала ( $p < 0,05$ ) частота детекции мРНК *CD16B*, *CD38*, *FoxP3* (в 1,5 раза), причем мРНК *CD16B*, *CD38* были обнаружены во всех образцах удаленных опухолей.

Проведен индивидуальный анализ экспрессии мРНК генов у лиц с разной стадией заболевания. В подгруппе больных с III стадией ПКР в 3,5 раза повышалась ( $p < 0,05$ ) доля лиц с отсутствием экспрессии мРНК одного тестируемого гена. В 5,4 раза ( $p < 0,05$ ) чаще имело место отсут-

**ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, TNF, CD38, FoxP3 В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

TABLE 2. FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF THE DISEASE

мРНК mRNA	Стадии светлоклеточного рака почки Stages of clear cell renal cell carcinoma			
	I, n = 185	II, n = 107	III, n = 78	IV, n = 30
CD16A	185 (100%)	107 (100%)	78 (100%)	30 (100%)
CD16B	178 (96,2%)	87 (81,3%)* p < 0,0001	59 (75,6%)* p < 0,0001	30 (100%)* p = 0,048
ICAM1	160 (86,4%)	87 (81,3%)	59 (75,6%)* p = 0,039	23 (76,7%)
CD38	178 (96,2%)	95 (88,7%)	69 (88,5%)* p = 0,026	30 (100%)* p = 0,048
FoxP3	78 (42,2%)	55 (51,4%)	39 (50,0 %)	19 (63,3 %)* p = 0,03

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с I стадией (p < 0,05).

Note. \*, differences are statistically significant compared to stage I (p < 0.05).

**ТАБЛИЦА 3. ОТСУТСТВИЕ ДЕТЕКЦИИ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

TABLE 3. ABSENCE OF DETECTION OF mRNA CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF THE DISEASE

мРНК mRNA	Стадии светлоклеточного рака почки Stages of clear cell renal cell carcinoma			
	I, n = 185	II, n = 107	III, n = 78	IV, n = 30
<b>Отсутствие детекции мРНК 1 гена</b> No detection of mRNA of 1 gene	50 (27,0%)	24 (22,4%)	6 (7,7%)* p < 0,0001	12 (40,0%)
<b>Отсутствие детекции мРНК 2 генов</b> No detection of mRNA of 2 genes	26 (14,1%)	16 (15,0%)	2 (2,6%)* p = 0,001	1 (3,3%)* p = 0,043
<b>Отсутствие детекции мРНК 3 генов</b> No detection of mRNA of 3 genes	38 (20,5%)	12 (11,2%)* p = 0,035	6 (7,7%)* p = 0,005	8 (26,7%)
<b>Отсутствие детекции мРНК 5 генов и более</b> No detection of mRNA of 5 genes and more	33 (17,9%)	20 (18,7%)	39 (50,0%)* p < 0,0001	0 (0%)* p < 0,0001
<b>Все мРНК детектированы</b> All mRNAs were detected	38 (20,5%)	35 (32,7%)* p = 0,023	25 (32,0%)	9 (30,0%)

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с I стадией (p < 0,05).

Note. \*, differences are statistically significant compared to stage I (p < 0.05).

ствие детекции мРНК 2 генов, в 2,7 раза – мРНК 3 генов, в 2,8 раза – мРНК 5 и более генов, особенно мРНК FoxP3. Среди пациентов с IV стадией значительно реже (в 4,3 раза, p < 0,05), чем в I стадии, встречались лица с отсутствием детекции 2 мРНК тестируемых генов, отсутствие экспрессии мРНК 5 и более тестируемых генов в этой подгруппе не наблюдалось.

Индивидуальный анализ детектирования мРНК генов у лиц с разной стадией заболевания представлен в таблице 3.

К III стадии заболевания снижалось число лиц, у которых отсутствовала экспрессия мРНК 1-3 тестируемых генов одновременно. В этой группе увеличивалась также доля больных с отсутствием экспрессии мРНК 5 генов и более.

Оценка выявляемости мРНК генов у больных с разными размерами первичного очага в ткани почки по системе TNM (табл. 4) показала сходные закономерности – наиболее частое детектирование мРНК *CD16A*, *CD16B*, *CD38*, независимо от классификации первичного очага по системе TNM, причем мРНК *CD16A* детектировалась у всех пациентов.

При достижении опухолью размера pT2 имело место возрастание ( $p < 0,05$ ) частоты детекции мРНК *CD38* и мРНК *FoxP3* (в 1,4 раза). У больных с опухолями pT3 отмечено снижение выявляемости мРНК *CD16B*, *CD38* на фоне повышения частоты детекции мРНК *FoxP3* (в 1,3 раза). У лиц, опухоли которых были расценены как pT4, возрастала частота экспрессии мРНК *CD38* и мРНК *FoxP3* (в 1,6 раза).

Проанализирована частота выявляемости мРНК тестируемых генов у больных с опухолями разной степени злокачественности (табл. 5).

По мере повышения степени злокачественности новообразования наблюдалось снижение выявляемости мРНК *ICAM1* в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ). Кроме того, обращало внимание статистически значимое снижение частоты детекции мРНК *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* у больных с опухолями G3 по сравнению с опухолями G1.

Проведен анализ частоты встречаемости мРНК тестируемых генов у лиц с различным прогнозом заболевания. Чаще всего во всех подгруппах выявлялась мРНК *CD16A*, *CD16B*, *CD38*. Обращало внимание, что в группе лиц с неблагоприятным прогнозом возрастала ( $p < 0,05$ ) частота встречаемости мРНК *FoxP3* (в 1,8 раза), по

**ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ РАЗМЕРОМ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПО СИСТЕМЕ TNM**

TABLE 4. FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH DIFFERENT TUMOR SIZES ACCORDING TO THE TNM SYSTEM

мРНК mRNA	Размер опухоли почки по системе TNM Kidney tumor size according to the TNM system			
	pT1, n = 185	pT2, n = 111	pT3, n = 98	pT4, n = 6
<i>CD16A</i>	185 (100%)	111 (100%)	98 (100%)	6 (100%)
<i>CD16B</i>	178 (96,2%)	89 (72,1%)* $p < 0,0001$	86 (88%)* $p = 0,01$	6 (100%)
<i>ICAM1</i>	160 (86,4%)	89 (72,1%)	76 (78%)	4 (67%)
<i>CD38</i>	178 (96,2%)	111 (100%)* $p < 0,001$	88 (90%)* $p = 0,039$	6 (100%)
<i>FoxP3</i>	78 (42,2%)	67 (60,4%)* $p < 0,003$	55 (56%)* $p = 0,026$	4 (67%)*

Примечание \* – различия статистически значимы по сравнению с pT1 ( $p < 0,05$ ).

Note. \*, the differences are statistically significant compared to pT1 ( $p < 0.05$ ).

**ТАБЛИЦА 5. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

TABLE 5. FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA *CD16A*, *CD16B*, *ICAM1*, *CD38*, *FoxP3* IN TUMOR TISSUE OF VARYING DEGREES OF MALIGNANCY

мРНК mRNA	Степень злокачественности опухоли Degree of tumor malignancy		
	G1, n = 45	G2, n = 229	G3, n = 105
<i>CD16A</i>	45 (100%)	229 (100%)	105 (100%)
<i>CD16B</i>	45 (100%)	219 (96%)*, $p = 0,01$	76 (72,3%)*, $p < 0,0001$
<i>ICAM1</i>	45 (100%)	200 (87%)*, $p < 0,0001$	75 (71,4%)*, $p < 0,0001$
<i>CD38</i>	45 (100%)	213 (93%)*, $p = 0,001$	95 (90,0%)*, $p < 0,0001$
<i>FoxP3</i>	33 (73%)	132 (58%)*, $p = 0,043$	43 (40,9%)*, $p < 0,0001$

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с I степенью злокачественности ( $p < 0,05$ ).

Note. \*, differences are statistically significant compared to grade I malignancy ( $p < 0.05$ ).

**ТАБЛИЦА 6. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ ПРОГНОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

TABLE 6 FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 IN TUMOR TISSUE OF PATIENTS WITH DIFFERENT DISEASE PROGNOSIS

мРНК mRNA	Прогноз заболевания Disease prognosis		
	Благоприятный Favorable n = 200	Промежуточный Intermediate n = 190	Неблагоприятный Adverse n = 10
CD16A	200 (100%)	190 (100%)	10 (100%)
CD16B	189 (95%)	168 (88%)*, p = 0,03	10 (100%)
ICAM1	177 (89%)	149 (78%)*, p = 0,007	6 (70%)*, p = 0,038
CD38	191 (96%)	171 (90%)*, p = 0,034	10 (100%)
FoxP3	114 (57%)	104 (55%)	10 (100%)*, p < 0,0001

**Примечание.** \* – различия статистически значимы по сравнению с подгруппой с благоприятным прогнозом (p < 0,05).

Note. \*, differences are statistically significant compared to the subgroup with a favorable prognosis (p < 0.05).

**ТАБЛИЦА 7. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ мРНК CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМ ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

TABLE 7. FREQUENCY OF DETECTION OF mRNA CD16A, CD16B, ICAM1, CD38, FoxP3 IN TUMOR TISSUE IN PATIENTS WITH DIFFERENT DISEASE OUTCOMES

мРНК mRNA	Прогрессия Progression n = 83	Не было прогрессии There was no progression n = 317
CD16A	83 (100%)	317 (100%)
CD16B	68 (81,9%)	301 (95%)*, p < 0,0001
ICAM1	57 (68,7%)	282 (89%)*, p < 0,0001
CD38	79 (95,2%)	298 (94%)
FoxP3	26 (31,3%)	195 (61,5%)*, p < 0,0001

**Примечание.** \* – различия статистически значимы при сравнении групп между собой (p < 0,05).

Note. \*, differences are statistically significant when comparing groups with each other (p < 0.05).

сравнению с подгруппой с благоприятным прогнозом (табл. 6), но в 1,3 раза снижалась частота детекции мРНК ICAM1.

Выполнена оценка исходной частоты детекции мРНК тестируемых генов у больных с наличием или отсутствием прогрессии заболевания в течение 3 лет после выполнения оперативного вмешательства (табл. 7).

Следует отметить, что у лиц, не имевших прогрессии заболевания в течение периода наблюдения, мРНК большинства тестируемых генов были детектированы значительно чаще, чем в группе, имевшей прогрессию опухоли. Для мРНК CD16B это различие составило 1,2 раза, для мРНК ICAM1 – 1,3, для мРНК FoxP3 – 2,0.

Нами также были определены и проанализированы уровни мРНК тестируемых генов

в опухолевой ткани. Результаты исследования мРНК CD16A и CD16B представлены нами ранее [1], остальные данные будут изложены в последующих публикациях.

## Обсуждение

Проведенные исследования показали, что в опухолевых очагах ПКР чаще всего детектировались мРНК CD16A, CD16B и CD38. Выявляемость перечисленных мРНК оставалась наиболее высокой в каждой подгруппе независимо от стадии заболевания, размера первичной опухоли, степени злокачественности новообразования, прогноза, безпрогрессивного течения или прогрессии ПКР.

Известно, что CD16A участвует в реализации антителозависимой клеточной цитотоксичности, направленной на опухолевые и вирусин-

фицированные клетки [6, 11]. Молекула CD16B (FCGR3B) является молекулярным маркером нейтрофилов, экспрессируется на низком уровне на базофилах и выявляется на эозинофилах после индукции IFN $\gamma$ . Роль молекул CD16B в воспалительной реакции остается малоизученной, однако нетоз нейтрофилов может быть индуцирован через CD16B и Mac-1 [8]. Нейтрофилы, циркулирующие в периферической крови и опухолеассоциированные нейтрофилы с высоким уровнем экспрессии CD16B способны оказывать проопухолевое действие путем супрессии Т-клеточной пролиферации через механизм, связанный с остановкой клеточного цикла, но не индукцией апоптоза [7].

CD38 — трансмембранный гликопротеин, который участвует в передаче сигналов пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, регуляции иммунного ответа, процессах адгезии и клеточного метаболизма. Можно предположить, что увеличение уровня мРНК *CD38* направлено, как и возрастание количества мРНК *CD16A*, на оптимизацию иммунного ответа больных ПКР в условиях опухолевого роста. Активация гена *CD38* ранее выявлена в экспериментах с клетками рака толстого кишечника (линии HR8348 и HCT116) [2].

Реже всего удавалось выявить в образцах опухоли ПКР мРНК *FoxP3*. *FoxP3* является главным регулирующим геном для развития и функционирования Т-регуляторных клеток (Treg), а также наиболее точным маркером для их идентификации. У больных светлоклеточным ПКР белок FoxP3 участвует в формировании иммуносупрессивного опухолевого микроокружения (ТМЕ), а, возможно, и в прогрессировании опухоли посредством прямого воздействия на пролиферацию и миграцию злокачественных клеток [4]. Повышение уровня FoxP3 является фактором негативного прогноза заболевания. Однако по данным Shakiryan N.H. и соавт. (2022) мутантные фенотипы опухолей почек могут способствовать значительному снижению уровней FoxP3<sup>+</sup> Т-клеток в ядре опухоли, строме и интерфейсе опухоль-stroma [3].

При анализе выявляемости мРНК тестированных генов в зависимости от стадии заболевания обращало внимание снижение детекции большинства мРНК у лиц с III стадией ПКР. При индивидуальном анализе оказалось, что у больных этой группы имеет место более частое отсутствие детекции генов, чем в начальных стадиях ПКР или при метастатическом процессе. Сходные изменения детекции мРНК генов имели место у больных с опухолями pT3, а также у лиц с опухолями G3. Однако в прогностически неблагоприятных случаях наблюдалось возрастание в опу-

холевой ткани частоты детекции мРНК *FoxP3*. Снижение выявляемости мРНК свидетельствовало о том, что в опухоли и ее микроокружении уменьшалось число клеток, для которого было характерно наличие определенных мРНК. Возможной причиной могло являться изменение лимфоидной инфильтрации опухоли, в том числе изменение соотношения отдельных популяций лимфоцитов в ТМЕ. По данным Yue Y. и соавт. (2022), существуют определенные различия лимфоидной инфильтрации первичной опухоли и метастазов ПКР [12]. Возможно, изменения лимфоидной инфильтрации играют определенную роль в патогенезе ПКР. Подтверждением этого предположения являются различия в детекции мРНК у больных с наличием прогрессии заболевания в течение трех лет после операции и лиц, не имевших дальнейшего развития опухолевого процесса. В группе с прогрессией ПКР чаще наблюдалась потеря детекции мРНК большинства тестированных генов, что свидетельствовало о более значительном нарушении регуляции иммунного ответа, приводящем к дальнейшему опухолевому росту.

Частота детекции мРНК *ICAM1* занимала промежуточное положение. ICAM-1 — мембранный гликопротеин, который экспрессируется клетками иммунной системы — Т-лимфоцитами и моноцитами, а также рядом других клеток (фибробластами, кератиноцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками) и вовлечен в клеточные адгезивные контакты, а также в процессы адгезии между клеткой и межклеточным матриксом, клеточной сигнализации и иммунном ответе. Взаимодействие между ICAM-1 и его лигандом адгезии опухолевых клеток к сосудистому эндотелию и их последующему метастазированию [9]. Повышенная экспрессия ICAM-1 может отражать активацию противоопухолевого иммунитета и делает опухолевые клетки более чувствительными к лимфоцитарно-опосредованному лизису. Вероятно, снижение выявляемости мРНК *ICAM1* при неблагоприятном прогнозе заболевания свидетельствует о глубоком нарушении иммунного ответа у пациентов в этой подгруппе.

## Заключение

Таким образом, выявлена сигнатура трех генов (*CD16A*, *CD16B*, *CD38*), мРНК которые с высокой частотой детектируются в разных подгруппах больных светлоклеточным раком почки. Кроме того, у больных ПКР имеет место низкая экспрессия мРНК *FoxP3*, однако в группе с опухолями высокой степени злокачественности частота детекции мРНК *FoxP3* возрастает.

## Список литературы / References

1. Алясова А.В., Амоев З.В., Школа О.О., Новиков Д.В., Селиванова С.Г., Новиков В.В. Матричные РНК генов FCGR3A и FCGR3B как мониторинговые маркеры течения светлоклеточного рака почки (пилотное исследование) // *Современные технологии в медицине*, 2022. Т. 14, № 3. С. 22-27. [Alyasova A.V., Amoev Z.V., Shkola O.O., Novikov D.V., Selivanova S.G., Novikov V.V. Messenger RNA of FCGR3A and FCGR3B genes as monitoring markers of clear cell renal adenocarcinoma (a pilot study). *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine*, 2022, Vol. 14, no. 3, pp. 22-27. (In Russ.)]
2. Шумилова С.В., Перенков А.Д., Сахарнов Н.А., Новиков Д.В., Ексина К.И., Филатова Е.Н., Барышников А.Ю., Новиков В.В. Особенности экспрессии генов дифференцировочных молекул в клеточных линиях, полученных от больных раком толстого кишечника // *Вестник Нижегородского университета имени Н.И. Лобачевского*, 2012. Т. 3, № 2. С. 241-245. [Shumilova S.V., Perenkov A.D., Sakharnov N.A., Novikov D.V., Eksina K.I., Filatova E.N., Baryshnikov A.Yu., Novikov V.V. Features of the expression of genes of differentiation molecules in cell lines obtained from patients with colon cancer. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta imeni N.I. Lobachevskogo = Bulletin of the Nizhny Novgorod University named after N.I. Lobachevsky*, 2012, Vol. 3, no. 2, pp. 241-245. (In Russ.)]
3. Chakiryan N.H., Hajiran A., Kim Y., Aydin A.M., Zemp L., Katende E., Nguyen J., Fan W., Cheng C.H., Lopez-Blanco N., Chahoud J., Spiess P.E., Fournier M., Dhillon J., Wang L., Moran-Segura C., Mulé J., Du D., Yoder S.J., Berglund A., Teer J.K., Manley B.J. Correlating immune cell infiltration patterns with recurrent somatic mutations in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Eur. Urol. Focus*, 2022, Vol. 8, no. 3, pp. 2784-2793.
4. Chen J., Zhu C., He Y., Huang L., Wang W., Huang S. FOXP3 as a prognostic marker and therapeutic target in immunogenic cell death modulation for clear cell renal cell carcinoma. *Discov. Oncol.*, 2025, Vol. 16, 102. doi: 10.1007/s12672-025-01831-w.
5. Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nat. Protoc.* 2006, Vol. 1, no. 2, pp. 581-585.
6. Golay J., Valgardsdottir R., Musaraj G., Giupponi D., Spinelli O., Introna M. Human neutrophils express low levels of FcγRIIIA, which plays a role in PMN activation. *Blood*, 2019, Vol. 133, no. 13, pp. 1395-1405.
7. Lecot P., Sarabi M., Abrantes M.P., Mussard J., Koenderman L., Caux C., Bendriss-Vermare N., Michallet M.-C. Neutrophil heterogeneity in cancer: from biology to therapies. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 2155. doi: 10.3389/fimmu.2019.02155.
8. Millrud C.R., Kagedal A., Georén S.K., Winqvist O., Uddman R., Razavi R., Munck-Wikland E., Cardell L.O. NET-producing CD16high CD62Ldim neutrophils migrate to tumor sites and predict improved survival in patients with HNSCC. *Int. J. Cancer*, 2017, Vol. 140, no. 11, pp. 2557-2567.
9. Qiu Z., Wang Y., Zhang Z., Qin R., Peng Y., Tang W., Xi Y., Tian G., Zhang Y. Roles of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in colorectal cancer: expression, functions, prognosis, tumorigenesis, polymorphisms and therapeutic implications. *Front. Oncol.*, 2022, Vol. 12, 1052672. doi: 10.3389/fonc.2022.1052672.
10. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.*, 2018, Vol. 68, no. 1, pp. 7-30.
11. Wu J., Mishra H.K., Walcheck B. Role of ADAM17 as a regulatory checkpoint of CD16A in NK cells and as a potential target for cancer immunotherapy. *J. Leukoc. Biol.*, 2019, Vol. 105, no. 6, pp. 1297-1303.
12. Yue Y., Cai X., Lu C., Sechi L.A., Solla P., Li S. Unraveling the prognostic significance and molecular characteristics of tumor-infiltrating B lymphocytes in clear cell renal cell carcinoma through a comprehensive bioinformatics analysis. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1238312. doi: 10.3389/fimmu.2023.1238312.

### Авторы:

**Амоев З.В.** — к.м.н., врач-онколог 2-го урологического отделения ФГБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», г. Нижний Новгород, Россия

**Алясова А.В.** — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Новиков Д.В.** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Школа О.О.** — инженер кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

### Authors:

**Amoev Z.V.**, PhD (Medicine), Oncologist, 2<sup>nd</sup> Urological Department, Volga District (Privolzhsky) Medical Center, Federal Medical-Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Alyasova A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

**Novikov D.V.**, PhD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunochemistry, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Shkola O.O.**, Engineer, Department of Molecular Biology and Immunology, N. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Селиванова С.Г.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Калугин А.В.** — ассистент кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород, Россия

**Новиков В.В.** — д.б.н., профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского»; ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунохимии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

**Selivanova S.G.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Kalugin A.V.**, Assistant Professor, Department of Molecular Biology and Immunology, N. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Novikov V.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Department of Molecular Biology and Immunology, N.I. Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University; Leading Research Associate, Head, Laboratory of Immunochemistry, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

---

Поступила 02.09.2025

Отправлена на доработку 10.09.2025

Принята к печати 23.09.2025

---

Received 02.09.2025

Revision received 10.09.2025

Accepted 23.09.2025