

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ
ЭОЗИНОФИЛЬНЫМИ ГРАНУЛОЦИТАМИ КРОВИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА
И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА С ТКАНЕВОЙ ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

© 2019 г. О. И. Уразова^{1,3}, Ю. В. Колобовникова^{1, *}, К. И. Янкович^{1, 2},
Е. В. Романова¹, А. И. Дмитриева², В. С. Полетика¹,
В. В. Новицкий^{1, 3}, Л. М. Рябова²

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

³Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники,
Томск, Россия

*E-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru

Поступила в редакцию 18.10.2018 г.

После доработки 03.02.2019 г.

Принята к публикации 11.02.2019 г.

Исследована секреция *in vitro* ростовых факторов (TGF β 1, VEGF, EGF) эозинофильными гранулоцитами периферической крови у больных раком желудка и раком толстого кишечника в зависимости от наличия эозинофильной инфильтрации ткани опухоли. При раке органов желудочно-кишечного тракта с тканевой эозинофилией выявлено увеличение базальной секреции *in vitro* TGF β 1 и VEGF (при раке желудка) на фоне нормального уровня спонтанной продукции EGF (при раке желудка и толстого кишечника) эозинофилами крови. Показано, что у больных раком желудка и раком толстого кишечника вне зависимости от наличия тканевой эозинофилии уровень спонтанной и г-IL-5-индуцированной секреции TGF β 1, VEGF и EGF эозинофильными гранулоцитами крови *in vitro* является сопоставимым. Отсутствие секреторного ответа эозинофилов на стимуляцию цитокином (г-IL-5) свидетельствует о снижении функциональной реактивности клеток.

Ключевые слова: эозинофилы, рак, желудок, толстый кишечник, ростовые факторы

DOI: 10.1134/S0869813919040113

Эозинофильные гранулоциты являются элементом опухолевого микроокружения при злокачественных новообразованиях различной локализации [1–4]. Инфильтрация опухолевой ткани эозинофилами считается благоприятным признаком при раке молочной железы и раке простаты [5]. В то же время появление эозинофилов в ткани при инвазивном плоскоклеточном раке головы и шеи является фактором неблагоприятного прогноза заболевания [6]. До сих пор отсутствуют четкие представления о роли эозинофилов в механизмах развития опухолей, что обусловлено широким спектром веществ, содержащихся в составе эозинофильных гранул, проявляющих как про-, так и противоопухолевые свойства [4, 7–9].

Эозинофильные гранулоциты способны непосредственно секретировать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor) – ангиогенный фактор и специфический митоген для эндотелиальных клеток [10, 11]. Также VEGF играет роль в образовании новых лимфатических сосудов, часто представляющих собой пути метастазирования опухоли [12]. Участие в ангиогенезе опухоли предпо-

лагается также у трансформирующего фактора роста бета (TGF β – transforming growth factor β), который может секретироваться эозинофильными гранулоцитами. Этот цитокин способен усиливать опухолевый рост, действуя на пролиферацию опухолевых клеток, а также за счет своей иммуносупрессорной активности [13]. Кроме этого, TGF β принимает участие в ремоделировании тканей, обуславливая злокачественную трансформацию клеток [11]. Схожими функциями обладает секретлируемый эозинофилами эпидермальный фактор роста (EGF – epidermal growth factor), который способен усиливать пролиферацию и дифференцировку эпителиальных тканей и, тем самым, влиять на рост опухоли [14].

Учитывая способность эозинофилов секретировать медиаторы, регулирующие процессы клеточной пролиферации и неоангиогенеза опухоли, логично предположить, что эти клетки могут принимать активное участие в патогенезе опухолевого процесса.

Целью настоящей работы явилось изучение секреции ростовых факторов (VEGF, EGF и TGF β 1) эозинофильными гранулоцитами *in vitro* у больных раком желудка и толстого кишечника, сопровождающимся эозинофильной инфильтрацией опухоли.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН О.И. Уразова) и патологоанатомического отделения ОГАУЗ “Томский областной онкологический диспансер” (ОГАУЗ “ТООД”) (заведующий – д-р мед. наук И.Л. Пурлик). В исследование были включены 52 больных раком желудка и 50 пациентов с раком толстого кишечника (С18-С20), состоящих на диспансерном учете и проходивших лечение в ОГАУЗ “ТООД” (главный врач – С.В. Мазеина). Все пациенты были обследованы и прооперированы до начала проведения специфической лучевой и лекарственной терапии. Диагноз рака желудка и рака толстого кишечника в каждом случае подтверждался результатами клинического и морфологического обследований. Распространенность заболевания устанавливали в соответствии с международной классификацией по системе TNM (7 Edition AJCC, 2009 г.). У 34 (34.9%) пациентов распространенность первичной опухоли соответствовала стадии T1-2, у 68 (65.1%) больных – стадии T3. Очаги регионарного метастазирования (T1-3N1-3M0) были выявлены у 21 (21.8%) пациента.

Среди пациентов с диагнозом рака желудка и рака толстого кишечника были сформированы подгруппы в зависимости от наличия тканевой эозинофилии. Основную группу исследования среди больных раком желудка составили 25 человек (средний возраст 65.3 ± 4.7 лет), в опухолевой ткани которых была идентифицирована эозинофильная инфильтрация; в группу сравнения были включены 27 больных раком желудка (средний возраст 62.9 ± 5.2 лет) без эозинофилии. Среди больных раком толстого кишечника основную группу исследования составили 23 человека (средний возраст 63.0 ± 7.3 лет), в опухолевой ткани которых обнаруживалась эозинофилия, а группу сравнения – 27 пациентов (средний возраст 61.3 ± 6.0 лет) без тканевой эозинофилии. У всех пациентов, включенных в исследование, количество эозинофильных гранулоцитов в периферической крови соответствовало норме. Относительное содержание эозинофилов в периферической крови у здоровых доноров составляло $(0.29 \pm 0.01)\%$; у пациентов с раком желудка – $(3.53 \pm 1.30)\%$; у пациентов с раком толстого кишечника – $(2.17 \pm 1.61)\%$.

Критериями исключения пациентов из исследования служили предоперационная лучевая и химиотерапия, обострение хронических или наличие сопутствующих

заболеваний инфекционной, паразитарной и аллергической этиологии, наличие новообразований других локализаций, отказ от исследования.

Контрольную группу составили 36 здоровых доноров – 22 мужчины и 14 женщин (средний возраст 56.3 ± 4.7 лет).

Материалом исследования служили образцы тканей злокачественных новообразований толстого кишечника и супернатанты суспензионной культуры эозинофильных гранулоцитов.

На гистологических препаратах опухолевой ткани толстого кишечника проводили оценку тканевой эозинофилии полуколичественным методом с применением светового микроскопа Leica DM2000 (Leica Microsystems, Германия). Подсчет тканевых эозинофилов осуществляли в “горячих точках” (т.е. в местах наибольшего скопления эозинофильных гранулоцитов), просматривали не менее 20 полей зрения ($\times 400$). В случае если среднее количество эозинофильных гранулоцитов в просмотренных полях зрения превышало 10 клеток в одном поле зрения, это расценивали как эозинофильную инфильтрацию опухоли. При наличии единичных эозинофилов (среднее количество от 0 до 10 клеток в поле зрения) констатировали отсутствие опухолеассоциированной тканевой эозинофилии [2].

Выделение эозинофильных гранулоцитов из крови (взятой из локтевой вены утром натощак в количестве 20 мл) выполняли в градиенте плотности Ficoll-Paque ($\rho = 1.077$ г/мл) с применением “Eosinophil isolation kit”, Miltenyi Biotec GmbH (Германия) методом иммуномагнитной сепарации. Культивирование эозинофильных гранулоцитов проводили в полной питательной среде RPMI-1640 в CO_2 -инкубаторе в газовой смеси, содержащей 5% углекислого газа при температуре 37°C в течение 48 ч без добавления и с добавлением индуктора цитокин-секреторной активности клеток рекомбинантного (r) интерлейкина (IL) 5 (“Biosource”, Бельгия) в дозе 10^{-8} г/мл.

Измерение концентрации факторов роста TGF β 1, VEGF и EGF в супернатантах культуральных суспензий эозинофильных гранулоцитов осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) по инструкциям производителей тест-систем (RayBio, США). Оптическую плотность содержимого ячеек планшета регистрировали на фотометре-анализаторе Multiscan EX (Финляндия) при длине волны 450 нм.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы “Statistica for Windows” Version 8.0 (“StatSoft Inc.”, США). Для проверки соответствия выборочных данных закону нормального распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. Все количественные признаки в группах сравнения не имели нормального распределения, ввиду чего результаты представляли в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Оценку статистической значимости различий выборок осуществляли с применением непараметрического *U* критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Коррекцию результатов множественного сравнительного анализа проводили согласно методу Бенджамини–Хохберга. Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования было обнаружено увеличение показателя базальной секреции TGF β 1 *in vitro* эозинофильными гранулоцитами крови при раке желудка и раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией. При добавлении в культуру клеток r-IL-5 увеличение секреции TGF β 1 эозинофилами крови регистрировалось только при раке желудка с эозинофилией. При этом у больных раком желудка без эозинофилии базальная секреция TGF β 1 была сопоставимой с нормой при снижении индуцированной r-IL-5 секреции медиатора; у больных раком толстого ки-

Таблица 1. Секретия ростовых факторов в *in vitro* культуре эозинофильных гранулоцитов у больных раком желудка и толстого кишечника (пг/мл) (Me (Q₁–Q₃))

Группы обследованных лиц		TGFβ1		VEGF		EGF	
		Базальная секретия	Секретия, индуцированная г-IL-5	Базальная секретия	Секретия, индуцированная г-IL-5	Базальная секретия	Секретия, индуцированная г-IL-5
Здоровые доноры		28.42 (24.21–32.13)	44.95 (34.86–48.01) <i>p</i> ₃ < 0.05	1.83 (0.40–2.35)	3.76 (1.81–5.10)	0.52 (0.20–0.93)	0.19 (0.08–0.21)
Больные раком желудка	С тканевой эозинофилией (<i>n</i> = 19)	46.48 (40.56–49.91) <i>p</i> ₁ < 0.05	57.70 (51.86–69.61) <i>p</i> ₁ < 0.05 <i>p</i> ₃ < 0.05	26.23 (15.52–33.03) <i>p</i> ₁ < 0.05	15.88 (11.42–21.23) <i>p</i> ₁ < 0.05	0.65 (0.54–1.23)	1.13 (0.80–2.72) <i>p</i> ₁ < 0.05
	Без тканевой эозинофилии (<i>n</i> = 21)	22.82 (19.97–27.94) <i>p</i> ₂ < 0.05	18.23 (13.86–22.69) <i>p</i> ₁ < 0.05 <i>p</i> ₂ < 0.05 <i>p</i> ₃ < 0.05	3.66 (2.18–5.09) <i>p</i> ₂ < 0.05	1.80 (1.16–2.98) <i>p</i> ₂ < 0.05	0.79 (0.37–1.95)	0.31 (0.15–2.94)
Больные раком толстого кишечника	С тканевой эозинофилией (<i>n</i> = 23)	44.85 (39.73–46.71) <i>p</i> ₁ < 0.05	48.00 (39.85–53.14)	3.43 (1.35–5.74)	4.01 (1.35–6.46)	0.98 (0.34–1.00)	0.88 (0.65–1.33)
	Без тканевой эозинофилии (<i>n</i> = 20)	26.67 (19.44–28.36) <i>p</i> ₂ < 0.05	30.71 (23.44–33.16) <i>p</i> ₂ < 0.05	3.83 (2.62–5.04)	2.12 (1.22–3.70)	0.68 (0.58–1.21)	0.86 (0.45–1.35)

Примечание. *p*₁ – Уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; *p*₂ – у больных с тканевой эозинофилией; *p*₃ – с интактной культурой клеток, г-IL-5 – рекомбинантный IL-5.

щечника без эозинофилии уровни базальной и г-IL-5-индуцированной секретии TGFβ1 соответствовали его контрольным значениям (табл. 1).

При исследовании секретии эозинофильными гранулоцитами крови фактора роста эндотелия сосудов VEGF его концентрация в интактной культуре клеток *in vitro* была существенно выше нормы только у больных раком желудка с тканевой эозинофилией. У пациентов с раком желудка без эозинофилии, а также больных раком толстого кишечника как с эозинофилией, так и без нее уровень базальной секретии VEGF соответствовал контрольным значениям. При этом секретия VEGF, индуцированная г-IL-5, *in vitro* возрастала также только при раке желудка, сопровождающемся эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани (табл. 1).

У всех обследованных больных вне зависимости от локализации опухоли и наличия тканевой эозинофилии показатель базальной секретии эпидермального ростового фактора EGF варьировал в пределах нормы (табл. 1). Концентрация EGF в культуре эозинофильных гранулоцитов с г-IL-5 оказалась выше контрольных значений только у больных раком желудка с тканевой эозинофилией (табл. 1).

При сравнении секретии изученных ростовых факторов эозинофильными гранулоцитами *in vitro* среди пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта в зависимости от наличия эозинофильной инфильтрации опухолевой ткани нами были выявлены также статистически значимые различия. При раке желудка и раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией базальная и индуцированная г-IL-5 секретия TGFβ1 эозинофилами крови *in vitro* достоверно

превышала аналогичные параметры у больных раком желудка (соответственно в 2.0 и 3.2 раза) и толстого кишечника (в 1.7 и 1.6 раза) без эозинофилии. У пациентов с раком желудка, ассоциированным с эозинофилией, концентрация VEGF в интактной и стимулированной γ -IL-5 культурах эозинофильных гранулоцитов *in vitro* оказалась в 7.2 и 8.8 раза выше таковой при раке желудка без эозинофилии (табл. 1).

Несмотря на то, что секреция эозинофилами *in vitro* TGF β 1, VEGF и EGF при индукции клеток рекомбинантным IL-5 у больных раком желудка превышала соответствующие контрольные параметры, γ -IL-5-индуцированная продукция эозинофилами исследуемых цитокинов соответствовала их базальному уровню. Данная тенденция прослеживалась у пациентов с раком желудка и раком толстого кишечника независимо от наличия эозинофилии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Механизмы, посредством которых эозинофильные гранулоциты используются клетками опухоли в целях их собственного выживания и развития, включают секрецию медиаторов ангиогенеза и факторов роста. По данным литературы, эозинофилы являются источником TGF β и VEGF, особенно при заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией [1, 5, 10, 11].

Эозинофильные гранулоциты экспрессируют в носовых полипах TGF β 1, который, как предполагается, может способствовать развитию структурных аномалий в полости носа в виде фиброза стромы и утолщения базальной мембраны [4]. Также показано, что секреция TGF β 1 тканевыми эозинофилами усиливает синтез коллагена в легких и инициирует пролиферацию фибробластов кожи при опухолевых заболеваниях соответствующих локализаций [10].

В результате проведенного нами исследования было установлено увеличение базальной секреции TGF β 1 эозинофильными гранулоцитами крови *in vitro* у больных раком желудка и раком толстого кишечника с тканевой эозинофилией (табл. 1). За счет секреции TGF β 1 эозинофильные гранулоциты могут содействовать росту, инвазии и метастазированию опухолей. Гиперсекреция эозинофилами TGF β 1 может угнетать развитие противоопухолевого иммунного ответа за счет способности данного фактора инициировать пролиферацию и дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и реализацию ими иммуносупрессорных свойств [13]. Вместе с тем, TGF β 1 может регулировать процесс опухолевого ангиогенеза за счет угнетения секреции ангиогенного пептида – ангиостатина [15].

Ведущую роль в регуляции образования и роста кровеносных и лимфатических сосудов играет VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста [12]. При гипоксии, возникающей в ткани опухоли, повышается уровень гипоксия-индуцибельного фактора (HIF – hypoxia-inducible factor) 1 альфа, который, в свою очередь, усиливает экспрессию VEGF в ткани новообразования [16]. При действии VEGF возрастает проницаемость сосудистой стенки с последующей ее дезорганизацией, что способствует интравазации клеток опухоли и формированию очагов метастазирования [17]. Примечательно, что VEGF может стимулировать неоангиогенез опухоли путем привлечения из костного мозга гемопоэтических и эндотелиальных клеток-предшественниц [18]. Источником VEGF в опухолевой ткани могут быть сами опухолевые клетки и элементы ее микроокружения [4, 5, 10, 11].

По результатам нашего исследования, у больных раком желудка с тканевой эозинофилией спонтанная секреция VEGF *in vitro* эозинофильными гранулоцитами периферической крови в несколько раз превышала таковую у здоровых доноров и у пациентов с раком желудка без эозинофилии кишечника (табл. 1). Эозинофилы, продуцирующие VEGF, опосредуют пролиферацию эндотелиальных и опухолевых клеток, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы к VEGF (VEGFR) [11].

По данным литературы, при гипоксии в участках некроза опухоли эозинофилы экспрессируют VEGF, стимулируя пролиферацию трансформированных клеток [8]. У больных раком толстого кишечника, раком молочной железы и почечно-клеточным раком обнаруживается высокая концентрация VEGF в сыворотке крови [16, 18]. По мнению исследователей, экспрессия VEGF в опухолевой ткани может быть использована в качестве прогностического критерия течения болезни при раке легких и раке предстательной железы [19].

Перспективным клинико-диагностическим маркером и фактором прогноза многих опухолевых заболеваний является EGF – эпидермальный фактор роста. Последний, связываясь с рецептором, инициирует синтез онкогенных белков и обеспечивает растормаживание пролиферации опухолевых клеток [14]. Гиперэкспрессия EGF и его рецептора в опухолевой ткани при раке молочной железы, раке яичников и раке желудка является показателем плохого прогноза, ассоциируется с метастазированием опухоли и поздними стадиями болезни [20, 21].

В нашем исследовании мы оценивали секрецию EGF эозинофильными гранулоцитами крови *in vitro* у больных раком желудка и толстого кишечника. Установлено, что у всех пациентов независимо от наличия тканевой эозинофилии базальная секреция EGF эозинофилами *in vitro* соответствовала контрольным значениям (табл. 1). Эозинофильные гранулоциты, по-видимому, не являются основными продуцентами данного ростового фактора и в меньшей степени реализуют свой потенциал в механизмах EGF-опосредованной регуляции пролиферации опухолевых клеток при злокачественных новообразованиях желудка и толстого кишечника.

Наряду с исследованием базальной секреции ростовых факторов, отражающей общее состояние активности эозинофильных гранулоцитов, следует оценивать индуцированную секрецию этих факторов, свидетельствующую о реактивности клеток и их способности мобилизовать свой функциональный резерв в ответ на изменения окружающей среды. В нашем исследовании была определена способность эозинофилов крови секретировать TGF β 1, VEGF и EGF при добавлении в культуральную суспензию клеток *in vitro* рекомбинантного IL-5. Выбор индуктора обусловлен способностью IL-5 (главного эозинофилопоэтина) селективно активировать пролиферацию и дифференцировку эозинофилов, а также усиливать их функциональную активность.

В результате проведенного исследования повышение г-IL-5-индуцированной секреции *in vitro* исследуемых ростовых факторов по сравнению с соответствующими контрольными значениями (у здоровых доноров) установлено только у больных раком желудка с тканевой эозинофилией. При этом увеличения цитокин-индуцированной секреции TGF β 1, VEGF и EGF относительно соответствующих уровней их базальной продукции (показатель реактивности клеток) не отмечалось ни при раке желудка, ни при раке толстого кишечника (табл. 1).

Таким образом, при раке желудка и раке толстого кишечника эозинофильные гранулоциты характеризуются высокой активностью базальной секреции факторов регуляции пролиферации опухолевых клеток и неоангиогенеза – TGF β 1 и VEGF (при раке желудка). Отсутствие TGF β 1-, VEGF- и EGF-секреторного ответа эозинофильных гранулоцитов крови на г-IL-5-стимуляцию *in vitro* у больных раком желудка и раком толстого кишечника вне зависимости от наличия тканевой эозинофилии свидетельствует об истощении функционального резерва и снижении реактивности клеток. Дальнейшее изучение механизмов кооперативного взаимодействия эозинофильных гранулоцитов, секреторирующих ростовые и ангиогенные факторы, а также опухолевых клеток, экспрессирующих комплементарные им рецепторы, позволит с большей уверенностью судить о роли эозинофильных гранулоцитов в патогенезе опухолевого процесса.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7) и Российского фонда фундаментальных исследований (договор № 18-015-00160\18).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. Эозинофил в норме и при патологии. Томск. Печатная мануфактура. 2014. [Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitskiy V.V. Eozinofil v norme i pri patologii [Eosinophil in norm and pathology]. Tomsk. Pechatnaya manufaktura. 2014].
2. Cho H., Lim S.J., Won K.Y., Bae G.E., Kim G.Y., Min J.W., Noh B.-j. Eosinophils in colorectal neoplasms associated with expression of CCL11 and CCL24. *J. Pathol. Transl. Med.* 50(1): 45–51. 2016.
3. Sahni P., Patel A., Md S., Hallur J., Gujjar P.K. Tumor associated tissue eosinophilia in oral squamous cell carcinoma: A histo-chemical analysis. *Malays J. Med. Sci.* 22(6): 21–25. 2015.
4. Varricchi G., Galdiero M.R., Loffredo A., Lucarini V., Marone G., Mattei F., Marone G., Schiavoni G. Eosinophils: The unsung heroes in cancer? *Oncoimmunology.* 7(2): e1393134. 2017.
5. Sakkal S.M., Apostolopoulos V., Nurgali K. Eosinophils in cancer: Favourable or unfavourable? *Curr. Med. Chem.* 23(7): 650–666. 2016.
6. Said M., Wiseman S., Yang J., Alrawi S., Douglas W., Cheney R., Hicks W., Rigual N., Loree T., Spiegel G., Tan D. Tissue eosinophilia: A morphologic marker for assessing stromal invasion in laryngeal squamous neoplasms. *BMC Clin. Pathol.* 5(1). 2005. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1472-6890/5/1>.
7. Янкович К.И., Дмитриева А.И., Уразова О.И., Колобовникова Ю.В., Новицкий В.В., Пурлик И.Л. Опухолоассоциированная эозинофилия. *Вопросы онкологии.* 62(4): 394–400. 2016. [Yankovich K.I., Dmitrieva A.I., Urazova O.I., Kolobovnikova Yu.V., Novitskiy V.V., Purlik I.L. Tumor-associated eosinophilia. *Problems in oncology.* 62(4): 394–400. 2016. (In Russ.)].
8. Fulkerson P.C., Rothenberg M.E. Eosinophil development, disease involvement, and therapeutic suppression. *Advances Immunol.* 138: 1–34. 2018.
9. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: Changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 13(1): 9–22. 2013.
10. Melo R.C., Spencer L.A., Dvorak A.M., Weller P.F. Mechanisms of eosinophil secretion: Large vesiculotubular carriers mediate transport and release of granule-derived cytokines and other proteins. *J. Leukoc. Biol.* 83: 229–236. 2008.
11. Puxeddu I., Alian A., Piliponsky A.M., Ribatti D., Panet A., Levi-Schaffer F. Human peripheral blood eosinophils induce angiogenesis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37(3): 628–636. 2005.
12. Folkman J. Angiogenesis. *Annu. Rev. Med.* 57: 1–18. 2006.
13. Seoane J., Gomis R. TGF- β family signaling in tumor suppression and cancer progression. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 9(12): pii: a022277. 2017.
14. Пивень Н.В., Бураковский А.И., Прохорова В.И., Красный С.А., Шишло Л.М. Эпидермальный фактор роста и его рецепторы как перспективные клинико-диагностические и прогностические маркеры онкопатологии. *Онкологический журн.* 1(29): 82–92. 2014. [Piven' N.V., Burakovskiy A.I., Prohorova V.I., Krasniy S.A., Shishlo L.M. Epidermal growth factor and its receptors as perspective clinical-diagnostic and prognostic markers of oncopathology. *J. Oncology.* 1(29): 82–92. 2014. (In Russ.)].
15. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Винтизенко С.И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря. *Сибирский онкологический журн.* 4 (28): 65–70. 2008. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Usinin E.A., Vitizenko S.I. Angiogenesis regulation in kidney and bladder cancer. *Siberian J. Oncology.* 4 (28): 65–70. 2008. (In Russ.)].
16. Lee S.H., Jeong D., Han Y.-S., Baek M.J. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis. *Ann. Surg. Treatment Res.* 89 (1): 1–8. 2015.
17. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 473 (7347): 298–307. 2011.
18. Niu G., Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. *Current Drug Targets.* 11(8): 1000–1017. 2010.
19. Wang K. Peng H.L., Li L.K. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with prostate cancer: A systematic review with meta-analysis. *Pac. J. Cancer Prev.* 13(11): 5665–9. 2012.
20. Lieto E., Ferraraccio F., Orditura M., Castellano P., Mura A.L., Pinto M., Zamboli A., De Vita F., Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth fac-

- tor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 15(1): 69–79. 2008.
21. Niyaz M., Anwer J., Liu H., Zhang L., Shayhedin I., Awut I. Characterization of the expression and clinical features of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in esophageal carcinoma. *Oncol. Lett.* 10(6): 3696–3704. 2015.

Characteristics of Growth Factor Secretion by Blood Eosinophil Granulocytes in Gastric and Colon Cancer with Tissue Eosinophilia

O. I. Urazova^{a, c}, Yu. V. Kolobovnikova^a, K. I. Yankovich^{a, b}, E. V. Romanova^a,
A. I. Dmitrieva^b, V. S. Poletika^a, V. V. Novitskiy^{a, b}, L. M. Ryabova^b

^aSiberian State Medical University, Tomsk, Russia

^bTomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

^cTomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, Russia

[#]e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru

Abstract—We analyzed *in vitro* secretion of growth factors (TGFβ1, VEGF, and EGF) by peripheral blood eosinophil granulocytes in patients with gastric and colon cancer according to the presence of tumor-associated tissue eosinophilia. In gastrointestinal cancer with tissue eosinophilia, an increase in basal *in vitro* secretion of TGFβ1 and VEGF (in gastric cancer) was detected, while basal eosinophil-derived EGF production in gastric and colon cancer did not differ significantly from that in the comparison group (without tissue eosinophilia). Additionally, it was shown that in patients with gastric cancer and colon cancer, regardless of the presence of tissue eosinophilia, the levels of basal and r-IL-5-induced secretion of TGFβ1, VEGF, and EGF by eosinophil granulocytes *in vitro* were comparable. An absence of the secretory response of eosinophils to cytokine stimulation (by r-IL-5) indicates a decrease in the functional reactivity of the cells.

Keywords: eosinophils, cancer, stomach, colon, growth factors

ЦИТИРОВАТЬ:

Уразова О.И., Колобовникова Ю.В., Янкович К.И., Романова Е.В., Дмитриева А.И., Полетика В.С., Новицкий В.В., Рябова Л.М. Особенности секреции ростовых факторов эозинофильными гранулоцитами крови при раке желудка и толстого кишечника с тканевой эозинофилией. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 105(4): 465–472.

DOI: 10.1134/S0869813919040113

TO CITE THIS ARTICLE:

Urazova O.I., Kolobovnikova Yu.V., Yankovich K.I., Romanova E.V., Dmitrieva A.I., Poletika V.S., Novitskiy V.V., Ryabova L.M. Characteristics of Growth Factor Secretion by Blood Eosinophil Granulocytes in Gastric and Colon Cancer with Tissue Eosinophilia. *Russian Journal of Physiology.* 105(4): 465–472.

DOI: 10.1134/S0869813919040113