

VEGF- и EGF-опосредованная кооперация эозинофильных гранулоцитов и опухолевых клеток при раке желудка и толстого кишечника

Колобовникова Ю.В.¹, Янкович К.И.^{1,2}, Романова Е.В.¹, Дмитриева А.И.²,
Уразова О.И.^{1,3}, Новицкий В.В.^{1,3}, Полетика В.С.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Томский областной онкологический диспансер (ТООД)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

³ Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники (ТУСУР)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 40

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – проанализировать секрецию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и эпидермального ростового фактора (EGF) эозинофильными гранулоцитами крови *in vitro* и экспрессию рецепторов VEGFR и EGFR в опухолевой ткани при раке желудка и толстого кишечника в ассоциации с тканевой эозинофилией.

Материалы и методы. Обследовано 52 пациента с раком желудка и 50 пациентов с раком толстого кишечника. Материалом исследования служили супернатанты суспензионной культуры эозинофильных гранулоцитов и образцы тканей злокачественных новообразований желудка и толстого кишечника. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание VEGF и EGF в супернатантах культуры эозинофильных гранулоцитов *in vitro*. Экспрессию VEGFR и EGFR в опухолевой ткани оценивали методом иммуногистохимии. Полученные результаты анализировали статистическими методами.

Результаты. Установлено увеличение базальной и индуцированной рекомбинантным интерлейкином (г-IL) 5 секреции VEGF эозинофильными гранулоцитами крови *in vitro* у больных раком желудка, сопровождающимся тканевой эозинофилией. Концентрация EGF в культуре эозинофилов крови *in vitro* при добавлении г-IL-5 повышалась у больных с эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани вне зависимости от локализации патологического процесса как у больных с раком желудка, так и с раком толстого кишечника. Эозинофильная инфильтрация опухолевой ткани при раке желудка и раке толстого кишечника сочеталась с гипоэкспрессией опухолевыми клетками EGFR; экспрессия рецептора VEGFR не зависела от присутствия эозинофильных гранулоцитов в ткани опухолей.

Заключение. Гиперсекреция сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF и эпидермального ростового фактора EGF (при индукции г-IL-5) эозинофилами крови *in vitro* у больных раком желудка и толстого кишечника с тканевой эозинофилией свидетельствует о повышении активности этих клеток. Дефицит экспрессии в опухолевой ткани рецепторов VEGFR и EGFR обуславливает нарушение кооперативного взаимодействия эозинофильных гранулоцитов и опухолевых клеток при злокачественных новообразованиях желудка и толстого кишечника.

Ключевые слова: эозинофил, ростовые факторы, рецепторы, рак желудка, рак толстого кишечника.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

✉ Колобовникова Юлия Владимировна, e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (МД-842.2017.7) и ведущих научных школ (НШ-2690.2018.7).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 5309 от 22.05.2017 г.).

Для цитирования: Колобовникова Ю.В., Янкович К.И., Романова Е.В., Дмитриева А.И., Уразова О.И., Новицкий В.В., Полетика В.С. VEGF- и EGF-опосредованная кооперация эозинофильных гранулоцитов и опухолевых клеток при раке желудка и толстого кишечника. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 211–219. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-211-219>.

УДК 616.33/.345-006.6-091.8

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-211-219>

VEGF-and EGF-mediated cooperation of eosinophilic granulocytes and tumor cells in gastric and colon cancer

Kolobovnikova Yu.V.¹, Yankovich K.I.^{1,2}, Romanova E.V.¹, Dmitrieva A.I.², Urazova O.I.^{1,3}, Novitskiy V.V.^{1,3}, Poletika V.S.¹

¹ Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation

² Tomsk Regional Oncological Dispensary (TROD)
115, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics (TUSUR)
40, Lenin Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim of the research – to analyze secretion of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor (EGF) by blood eosinophilic granulocytes *in vitro*, together with an expression of VEGFR and EGFR in tumor tissue in gastric and colon cancer in association with tissue eosinophilia.

Materials and methods. A total of 52 patients with gastric cancer and 50 patients with colon cancer were examined. The material of the research included supernatants of eosinophil cultures and samples of malignant tumors tissues of the stomach and colon. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the contents of VEGF and EGF in the eosinophil culture supernatants *in vitro*. The expression of VEGFR and EGFR in tumor tissue was evaluated by immunohistochemistry. The results were analyzed by statistical methods.

Results. An increase in basal and r-IL-5-induced secretion of VEGF by eosinophilic granulocytes of blood *in vitro* was found in patients with gastric cancer accompanied by tissue eosinophilia. The concentration of EGF in the culture of blood eosinophils *in vitro* with the addition of r-IL-5 increased in patients with eosinophilic infiltration of tumor tissue, regardless of the localization of the pathological process, both in patients with gastric cancer and colon cancer. Eosinophilic infiltration of the tumor tissue in gastric cancer and colon cancer was combined with hypo-expression of EGFR by tumor cells; VEGFR receptor expression was not dependent on the presence of eosinophilic granulocytes in the tissue of tumors.

Conclusion. Hypersecretion of vascular endothelial growth factor VEGF and epidermal growth factor EGF (upon stimulation with r-IL-5) by blood eosinophils *in vitro* in patients with gastric and colon cancer with tissue eosinophilia indicates an increase in the activity of these cells. Deficiency of expression of VEGF and EGFR receptors in tumor tissue causes violation of cooperative interaction of eosinophilic granulocytes and tumor cells in malignant tumors of the stomach and large intestine.

Key words: eosinophil, growth factors, growth factor receptors, gastric cancer, colon cancer.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out with the financial support of the Council on grants of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists (MD-842.2017.7) and leading scientific schools (NSH-2690.2018.7).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee under SSMU (Protocol No. 5309 of 22.05.2017).

For citation: Kolobovnikova Yu.V., Yankovich K.I., Romanova E.V., Dmitrieva A.I., Urazova O.I., Novitskiy V.V., Poletika V.S. VEGF-and EGF-mediated cooperation of eosinophilic granulocytes and tumor cells in gastric and colon cancer. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 211–219. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-211-219>.

ВВЕДЕНИЕ

Опухолевое микроокружение (совокупность элементов стромы и клеток) в значительной степени определяет рост и прогрессию опухоли [1]. Регуляторное влияние клеток микроокружения может быть направлено на поддержание равновесия между резистентными и чувствительными клонами, обеспечение условий для «дремлющего» состояния опухоли [2]. Роль эозинофила как элемента опухолевого микроокружения рассматривается неоднозначно. В литературе превалирует мнение о противоопухолевом цитотоксическом потенциале эозинофильных гранулоцитов [3–5]. Вместе с тем зарубежными авторами подробно описаны рецепторы и широкий спектр гуморальных факторов, посредством которых эозинофилы могут участвовать в механизмах развития опухолей [6].

Эозинофильные гранулоциты секретируют сосудисто-эндотелиальный фактор (vascular endothelial growth factor (VEGF)) и эпидермальный ростовой фактор (epidermal growth factor (EGF)). Подобно гормонам, эти факторы обладают плеiotропностью биологического действия и способны оказывать разного рода рецептор-зависимые эффекты на многие клетки – стимулировать или ингибировать их деление, хемотаксис, созревание. Доказана их роль в патогенезе опухолевой прогрессии [7, 8]. Взаимодействие EGF со своим рецептором активирует синтез белков и пролиферацию опухолевых клеток [9]. При действии VEGF образуются новые кровеносные и лимфатические сосуды, опосредующие формирование метастазов опухоли [10]. Высокая экспрессия рецепторов к VEGF и EGF (VEGFR и EGFR) в опухолевой ткани диагностируется при злокачественных новообразованиях различных гистологических типов и локализаций, что может быть негативным критерием их прогноза [11].

Предполагается, что эозинофильные гранулоциты в опухолевой ткани желудка и толстого кишечника могут влиять на трансформированные клетки посредством продукции ростовых пептидов, обеспечивающих самоподдержание, гиперпролиферацию и инвазивный рост опухоли, а также усиливающих процессы формирования в ней локальной сосудистой сети. Изучение механизмов межклеточной кооперации эозинофилов и опухолевых клеток позволит существенно дополнить современные представления о роли тканевой эозинофилии в патогенезе рака желудка и толстого кишечника.

Цель настоящего исследования – изучить особенности секреции ростовых факторов (VEGF и EGF) эозинофильными гранулоцитами крови *in vitro* и проанализировать экспрессию соответствующих рецепторов в опухолевой ткани у больных раком желудка и толстого кишечника с тканевой эозинофилией и без нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии кафедры патофизиологии СибГМУ (заведующий – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН О.И. Уразова) и на базе патологоанатомического отделения ТООД (заведующий – д-р мед. наук И.А. Пурлик). В исследование были включены 52 пациента с диагнозом рака желудка и 50 пациентов с диагнозом рака толстого кишечника (С18-С20), состоящих на диспансерном учете и проходивших лечение в ТООД (главный врач – С.В. Мазеина). Все пациенты были обследованы и прооперированы до назначения им специфической лучевой и лекарственной терапии. Диагноз рака желудка и рака толстого кишечника в каждом случае подтверждался результатами оценки клинического статуса пациентов и дан-

ных морфологического исследования. Пациенты с раком желудка и раком толстого кишечника были разделены на подгруппы в зависимости от наличия эозинофильной инфильтрации опухолевой ткани. В исследование вошли 25 пациентов со злокачественными новообразованиями желудка (средний возраст $(65,3 \pm 4,7)$ лет), в опухолевой ткани которых регистрировалась эозинофилия; 27 пациентов с раком желудка без эозинофилии (средний возраст $(62,9 \pm 5,2)$ лет); 23 человека (средний возраст $(63,0 \pm 7,3)$ лет) с диагнозом рака толстого кишечника, ассоциированного с тканевой эозинофилией; 32 пациента (средний возраст $(61,3 \pm 6,0)$ лет) с раком толстого кишечника, в опухолевой ткани которых не встречались эозинофилы.

В исследование не были включены пациенты, которым проводили предоперационную лучевую терапию и химиотерапию, а также пациенты с опухолями других локализаций, обострением хронических аллергических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний. Группу контроля составили 36 здоровых доноров – 22 мужчины и 14 женщин (средний возраст $(57,1 \pm 3,3)$ лет).

Материалом исследования служили образцы тканей злокачественных опухолей желудка и толстого кишечника, супернатанты суспензионной культуры эозинофильных гранулоцитов. Исследование экспрессии рецепторов к фактору роста эндотелия сосудов (VEGFR) и эпидермальному ростовому фактору (EGFR) в опухолевой ткани желудка и толстого кишечника проводили иммуногистохимическим методом по стандартной методике [12] с использованием автоматического иммуногистостейнера Bond-maX (Leica Biosystems, Германия). В исследовании использовали антитела фирмы Novocastra (Leica Biosystems, Германия) к VEGFR – клон KLT9, рабочее разведение 1 : 100, мышинные и EGFR – клон EGFR.25, RTU, мышинные. Анализ экспрессии в опухолевой ткани VEGFR и EGFR включал оценку относительного количества опухолевых клеток, имеющих на мембране указанные рецепторы [13, 14]. Производили подсчет не менее 300 клеток в областях с максимальной экспрессией рецептора.

Выделение эозинофильных гранулоцитов из цельной крови (взятой из локтевой вены утром натощак в количестве 20 мл) выполняли на градиенте плотности ficoll – раque ($p = 1,077$ г/мл) с применением Eosinophil isolation kit (Miltenyi Biotec GmbH, Германия) методом иммуномагнитной сепарации. Для стимуляции цитокин-секреторной активности эозинофильных гранулоцитов

крови в пробы вносили 10^{-8} г/мл рекомбинантного интерлейкина (r-IL) 5 (Biosource, Бельгия).

Концентрацию факторов роста VEGF и EGF в супернатантах суспензионных культур эозинофильных гранулоцитов измеряли иммуноферментным методом по протоколам фирмы-производителя тест-систем (RayBio, США). Оптическую плотность оценивали на фотометре-анализаторе Multiscan EX (Финляндия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы Statistica for Windows Version 8.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки соответствия выборочных данных нормальному распределению применяли критерий Шапиро – Уилка. Количественные признаки в группах сравнения представляли в виде среднего значения M и стандартного квадратичного отклонения σ , а также медианы, верхнего (75%) и нижнего (25%) квартилей ($Me (Q_1-Q_3)$). Достоверность различий независимых выборок, распределение которых не соответствовало распределению Гаусса, оценивали с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Для проверки гипотезы о равенстве средних выборочных величин применяли однофакторный дисперсионный анализ (F -критерий). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основу патогенеза опухолевых заболеваний составляет кооперативное взаимодействие трансформированных клеток с элементами опухолевого микроокружения. Взаимное регуляторное влияние клеток внутри опухоли может быть обусловлено секрецией ростовых факторов и экспрессией их рецепторов. Сигнальные пути фактора роста эндотелия сосудов VEGF и эпидермального ростового фактора EGF имеют важное значение в формировании злокачественных опухолей желудка и толстого кишечника [10, 15, 16].

Источником ростовых факторов могут быть многие клетки опухолевого микроокружения [9, 11, 17]. По данным R. Shamri и соавт. (2010), тканевые эозинофилы способны экспрессировать VEGF при гипоксии в участках некроза опухоли [18]. Другими исследователями продемонстрирована высокая концентрация VEGF в сыворотке крови при раке толстого кишечника, раке молочной железы и почечно-клеточном раке [16, 19]. Высокая экспрессия VEGF в опухолевой ткани рассматривается в качестве негативного критерия прогноза течения болезни у больных раком легких и раком предстательной железы [20].

В настоящем исследовании у больных раком желудка и раком толстого кишечника мы оценивали секрецию сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF эозинофильными гранулоцитами крови *in vitro* в интактной культуре клеток и при добавлении в культуральную суспензию r-IL-5. Установлено, что базальная и индуцированная r-IL-5 секреция VEGF эозинофилами крови *in vitro* возрастала сравнительно с нормой только у больных раком желудка, сопровождающимся эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани. При этом у больных этой группы

добавление r-IL-5 в культуру эозинофилов не сопровождалось увеличением *in vitro* секреции VEGF по сравнению с базальным ее уровнем ($p > 0,05$), что может свидетельствовать об истощении функционального резерва и (как следствие) низкой реактивности клеток (табл. 1). У пациентов с раком желудка без эозинофилии, а также у больных раком толстого кишечника с эозинофилией и без нее значения базальной и r-IL-5-индуцированной секреции VEGF эозинофильными гранулоцитами *in vitro* соответствовали контрольным значениям (см. табл. 1).

Т а б л и ц а 1
Table 1

Секреция ростовых факторов в <i>in vitro</i> культуре эозинофильных гранулоцитов у больных раком желудка и толстого кишечника, пг/мл, Me (Q_1-Q_3)					
Secretion of growth factors <i>in vitro</i> in eosinophil culture in gastric and colon cancer patients, pg/ml, Me (Q_1-Q_3)					
Группы обследованных лиц Groups the examined persons		VEGF		EGF	
		Базальная секреция Basal secretion	Секреция, индуцированная r-IL-5 Secretion, induced by r-IL-5	Базальная секреция Basal secretion	Секреция, индуцированная r-IL-5 Secretion, induced by r-IL-5
Здоровые доноры Healthy donors		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 Patients with gastric cancer	с эозинофильной инфильтрацией ткани опухоли, $n = 19$ with eosinophilic infiltration of tumor tissue, $n = 19$	26,23 (15,52–33,03) $p_1 < 0,05$	15,88 (11,42–21,23) $p_1 < 0,05$	0,65 (0,54–1,23)	1,13 (0,80–2,72) $p_1 < 0,05$
	без эозинофильной инфильтрации ткани опухоли, $n = 21$ without eosinophilic infiltration of tumor tissue, $n = 21$	3,66 (2,18–5,09) $p_2 < 0,05$	1,80 (1,16–2,98) $p_2 < 0,05$	0,79 (0,37–1,95)	0,31 (0,15–2,94)
Больные раком толстого кишечника Patients with colon cancer	с эозинофильной инфильтрацией ткани опухоли, $n = 23$ with eosinophilic infiltration of tumor tissue, $n = 23$	3,43 (1,35–5,74)	4,01 (1,35–6,46)	0,78 (0,43–1,09)	0,88 (0,65–1,33) $p_1 < 0,05$
	без эозинофильной инфильтрации ткани опухоли, $n = 20$ without eosinophilic infiltration of tumor tissue, $n = 20$	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. Уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров – p_1 ; у больных с тканевой эозинофилией – p_2 ; r-IL-5 – рекомбинантный IL-5.
Note. The level of statistically significant differences in compare to similar parameters in healthy donors – p_1 ; in patients with tissue eosinophilia – p_2 ; r-IL-5 – recombinant IL-5.

Эозинофильные гранулоциты за счет секреции VEGF могут оказывать модулирующее влияние на пролиферацию клеток, экспрессирующих на своей поверхности комплементарные рецепторы [7]. Рецепторы к VEGF присутствуют в основном на мембране эндотелиоцитов, вместе с тем их экспрессия зарегистрирована на клетках злокачественных опухолей щитовидной железы, шейки матки, предстательной железы и др. [21, 22]. Это обосновывает дуализм свойств ангиогенных факторов, связанный как с опосредованным, так и с

прямым влиянием VEGF на процессы пролиферации клеток опухолей.

По результатам иммуногистохимического исследования во всех образцах тканей неопластических образований желудка и толстого кишечника были идентифицированы опухолевые клетки, несущие VEGFR. При этом относительное содержание VEGFR-позитивных клеток в опухоли у больных раком желудка и раком толстого кишечника без эозинофильной инфильтрации и при ее наличии было сопоставимым (табл. 2).

Т а б л и ц а 2
Table 2

Экспрессия рецепторов ростовых факторов VEGFR и EGFR в опухолевой ткани при раке желудка и толстого кишечника, %, $M \pm \sigma$				
Expression of growth factor receptors VEGFR and EGFR in tumor tissue in gastric and colon cancer, %, $M \pm \sigma$				
Показатель Characteristic	Локализация опухоли Tumor localization			
	Рак желудка, $n = 52$ Gastric cancer, $n = 52$		Рак толстого кишечника, $n = 55$ Colon cancer, $n = 55$	
	с эозинофильной инфильтрацией ткани опухоли, $n = 25$ with eosinophilic infiltration of tumor tissue, $n = 25$	без эозинофильной инфильтрации ткани опухоли, $n = 27$ without eosinophilic infiltration of tumor tissue, $n = 27$	с эозинофильной инфильтрацией ткани опухоли, $n = 23$ with eosinophilic infiltration of tumor tissue, $n = 23$	без эозинофильной инфильтрации ткани опухоли, $n = 32$ without eosinophilic infiltration of tumor tissue, $n = 32$
VEGFR	13,20 ± 8,47	12,81 ± 10,43	15,22 ± 9,34	14,87 ± 12,37
	$F = 0,02; p > 0,05$		$F = 0,01; p > 0,05$	
EGFR	9,16 ± 4,62	23,15 ± 12,72	12,65 ± 9,92	20,19 ± 11,42
	$F = 26,69; p < 0,05$		$F = 6,49; p < 0,05$	

Примечание. Уровень статистической значимости различий между показателями у пациентов с тканевой эозинофилией и без тканевой эозинофилии – p ; F – значение F -статистики по результатам дисперсионного анализа.

Note. The level of statistically significant differences between indicators in patients with and without tissue eosinophilia – p ; F – value of F -statistic based on the results of variance analysis.

Взаимосвязь между экспрессией VEGFR и присутствием в составе опухолевого микроокружения эозинофилов, способных продуцировать VEGF, у пациентов с раком желудка, сопровождающимся тканевой эозинофилией, не выявлена. Полученные нами результаты свидетельствуют о преимущественной экспрессии рецептора VEGFR на мембране эндотелиоцитов. При действии VEGF повышается проницаемость сосудистой стенки с последующей ее дезорганизацией, что способствует интравазации клеток опухоли и формированию очагов метастазирования [23]. Кроме этого VEGF может стимулировать ангиогенез опухоли путем привлечения из костного мозга кроветворных и эндотелиальных клеток-предшественниц [24].

Другим фактором активации пролиферации эндотелиальных и опухолевых клеток является эпидермальный фактор роста EGF [25, 26]. В ор-

ганизме человека EGF обнаруживается в тромбоцитах, лейкоцитах и жидкостных средах – моче, слюне, плазме крови и др. [14, 21]. Взаимодействие ростового фактора с комплементарным рецептором EGFR активирует процессы репликации ДНК, синтеза белков с онкогенными свойствами и неконтролируемое деление клеток [10]. Избыточная секреция EGF клетками может быть следствием мутационных изменений и усиленной экспрессии кодирующего гена, что лежит в основе развития и прогрессия многих опухолей эпителиального происхождения [25].

При изучении секреции эпидермального фактора роста EGF эозинофильными гранулоцитами крови у больных раком желудка и толстого кишечника установлено, что у всех пациентов независимо от наличия тканевой эозинофилии базальная секреция EGF эозинофилами крови *in vitro* соответствовала контрольным значени-

ям (см. табл. 1). В то же время при индукции клеток γ -IL-5 (ключевым активатором эозинофилов) у больных раком желудка и раком толстого кишечника, сопровождающимся тканевой эозинофилией, концентрация этого медиатора в *in vitro* культуре эозинофильных гранулоцитов оказалась достоверно выше, чем в контроле (см. табл. 1). Полученные результаты указывают на то, что в условиях дополнительной стимуляции эозинофильные гранулоциты способны мобилизовать свой функциональный резерв и наращивать EGF.

У больных раком желудка и толстого кишечника оценивалась также экспрессия рецептора эпидермального ростового фактора EGFR в опухолевой ткани. Показано, что при раке желудка и раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией процентное содержание опухолевых клеток, несущих EGFR, было в 2,5 и 1,5 раза ниже величины соответствующего показателя у больных раком указанных локализаций без эозинофилии (см. табл. 2). Гипоэкспрессия опухолевыми клетками EGFR значительно снижает вероятность их пролиферации ввиду дисбаланса механизмов рецепции и трансдукции сигнала с поверхности внутрь клетки [27]. По данным литературы, низкая экспрессия EGFR в опухолевой ткани является показателем благоприятного прогноза и ассоциируется с отсутствием очагов регионарного метастазирования при раке молочной железы, раке яичников и раке желудка [28, 29]. При раке толстого кишечника уровень экспрессии EGFR рассматривается в качестве прогностического маркера возникновения рецидива и выживаемости пациентов после проведения хирургического лечения [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных со злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта с эозинофильной инфильтрацией ткани опухоли отмечается избыточная *in vitro* секреция эозинофильными гранулоцитами крови VEGF (при раке желудка) и EGF (при раке желудка и раке толстого кишечника в условиях индукции клеток γ -IL-5). Однако недостаточная экспрессия в опухолевой ткани желудка и толстого кишечника рецепторов ростовых факторов VEGFR и EGFR, по-видимому, препятствует полноценной реализации регуляторных эффектов их лигандов и не позволяет эозинофилам использовать секретлируемые факторы в механизмах контроля роста и пролиферации опухолевых клеток.

Не исключено опосредованное влияние эозинофильных гранулоцитов на неоангиогенез опухоли, обеспечивающего выживание трансформированных клеток и их метастатическое распространение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat. Med.* 2013; 19 (11): 1423–1437. DOI: 10.1038/nm.3394.
2. Wei Y., Zhang X., Wang G., Zhou Y., Luo M., Wang S., Hong C. The impacts of pretreatment circulating eosinophils and basophils on prognosis of stage I-III colorectal cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.* 2018; Oct. 14 (5): 243–251. DOI: 10.1111/ajco.12871.
3. Legrand F., Driss V., Delbeke M., Loiseau S., Hermann E., Dombrowicz D., Capron M. Human eosinophils exert TNF- α and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *The Journal of Immunology.* 2010; 185 (12): 7443–7451. DOI: 10.4049/jimmunol.1000446.
4. Reichman H., Karo-Atar D., Munitz A. Emerging roles for eosinophils in the tumor microenvironment. *Trends in Cancer.* 2016; 2 (11): 664–675. DOI: 10.1016/j.tre-can.10.002.
5. Колобовникова Ю.В., Янкович К.И., Романова Е.В., Дмитриева А.И., Новицкий В.В., Уразова О.И. Особенности экспрессии CCL11/эотаксина, рецептора CCR3 и эозинофильной пероксидазы в опухолевой ткани при раке желудка и толстого кишечника. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17 (3): 80–87. [Kolobovnikova Yu.V., Yankovich K.I., Romanova E.V., Dmitrieva A.I., Noviczkiy V.V., Urazova O.I. The expression of CCL11/eotaxin, CCR3 receptor and eosinophil peroxidase in tumor tissue in gastric and colon cancers. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (3): 80–87 (in Russ.)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-3-80-87.
6. Legrand F., Driss V., Woerly G., Loiseau S., Hermann E., Fournie J.J., Heliot L., Mattot V., Soncin F., Gougeon M.L., Dombrowicz D., Capron M. A functional $\gamma\delta$ TCR/CD3 complex distinct from $\gamma\delta$ T cells is expressed by human eosinophils. *PLoS One.* 2009; 4 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0005926. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0005926&type=printable>.
7. 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.* 2005; 37 (3): 628–636. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.09.001.
8. Miller S.S., Apostolopoulos V., Nurgali K. Eosinophils in cancer: favourable or unfavourable? *Curr. Med. Chem.* 2016; 23 (7): 650–666.
9. Folkman J. Angiogenesis. *Annu. Rev. Med.* 2006; 57: 1–18.
10. Tiash S., Chowdhury E.H. Growth factor receptors: promising drug targets in cancer. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2015; 1: 190–200. DOI: 10.4103/2394-4722.163151.

11. Rapisarda A., Melillo G. Role of the VEGF/VEGFR axis in cancer biology and therapy. *Adv. Cancer Res.* 2012; 114: 237–267. DOI: 10.1016/B978-0-12-386503-8.00006-5.
12. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека; под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. 3-е изд., доп. и перераб. Казань: Титул, 2004: 456. [Manual of immunohistochemical methods in diagnosis of human tumors; ed. S.V. Petrov, N.T. Rayhlin. 3th issue, Kazan: Titul Publ., 2004: 456 (in Russ.)].
13. Туманский В.А., Евсеев А.В. Сравнительная оценка экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB, Ki-67 и E-кадгерина клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. *Патология.* 2014; 3 (32): 55–59. [Tumanskiy V.A., Evseev A.V. Comparative evaluation of growth factors ErbB, Ki-67 and E-cadherin expression in cells of pancreatic adenocarcinoma. *Pathology.* 2014; 3 (32): (in Russ.)].
14. 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.* 2015; 10 (6): 3696–3704. DOI: 10.3892/ol.2015.3747.
15. Ciardiello F., Troiani T., Bianco R., Orditura M., Morgillo F., Martinelli E., Morelli M.P., Cascone T., Tortora G. Interaction between the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways: a rational approach for multi-target anticancer therapy. *Ann. Oncol.* 2006; 17 (7): 109–114. DOI: 10.1093/annonc/mdl962.
16. Niu G., Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. *Current Drug Targets.* 2010; 11 (8): 1000–1017.
17. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
18. Shamri, R., Xenakis J.J., Spencer L.A. Eosinophils in innate immunity: an evolving story. *J. Cell and Tissue Research.* 2010; 343 (1): 57–83. DOI: 10.1007/s00441-010-1049-6.
19. Lee S.H., Jeong D., Han Y.S., Baek M.J. Pivotal role of vascular endothelial growth factor pathway in tumor angiogenesis. *Annals of Surgical Treatment and Research.* 2015; 89 (1): 1–8. DOI: 10.4174/ast.2015.89.1.1.
20. 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. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2012; 13 (11): 5665–5669. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.11.5665.
21. Rodriguez-Antona C., Pallares J., Montero-Conde C., Inglada-Perez L., Castelblanco E., Landa I., Leskela S., Leandro-Garcia L. J., Lopez-Jimenez E., Leton R., Cascon A., Lerma E., Martin M.C., Carralero M.C., Mauricio D., Cigudosa J.C., Matias-Guiu X., Robledo M. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010; 17 (1): 7–16. DOI: 10.1677/ERC-08-0304.
22. Pallares J., Rojo F., Iriarte J., Morote J., Armadans L.I., de Torres I. Study of microvessel density and the expression of the angiogenic factors VEGF, bFGF and the receptors Flt-1 and FLK-1 in benign, premalignant and malignant prostate tissues. *Histol. Histopathol.* 2006; 21 (8): 857–865. DOI: 10.14670/HH-21.857.
23. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011; 473 (7347): 298–307. DOI: 10.1038/nature10144.
24. Rafii S., Lyden D., Benezra R., Hattori K., Heissig B. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2 (11): 826–835. DOI: 10.1038/nrc925.
25. 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 журнал.* 2014; 1 (29): 82–92. [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. *Journal of Oncology.* 2014; 1 (29): 82–92 (in Russ.)].
26. Normanno N., De Luca A., Bianco C., Strizzi L., Mancino M., Maiello M.R., Carotenuto A., De Feo G., Caponigro F., Salomon D.S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene.* 2006; 366 (1): 2–16. DOI: 10.1016/j.gene.2005.10.018.
27. Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (14): 2787–2799. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.504.
28. 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 factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15 (1): 69–79. DOI: 10.1245/s10434-007-9596-0.
29. 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.* 2015; 10 (6): 3696–3704. DOI: 10.3892/ol.2015.3747.
30. Galizia G., Lieto E., Ferraraccio F., De Vita F., Castellano P., Orditura M., Imperatore V., La Mura A., La Manna G., Pinto M., Catalano G., Pignatelli C., Ciardiello F. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor expression in colon cancer patients undergoing curative surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13 (6): 823–835. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.052.

Вклад авторов

Янкович К.И., Романова Е.В., Полетика В.С. – проведение исследований, анализ и интерпретация данных. Колобовникова Ю.В., Дмитриева А.И. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование цели, основных положений и заключения рукописи. Уразова О.И., Новицкий В.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Колобовникова Юлия Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7156-2471.

Янкович Кристина Игоревна, мл. науч. сотрудник, ЦНИИ, СибГМУ; врач клинико-диагностической лаборатории, ТООД, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-8893-0939.

Романова Елена Викторовна, ст. преподаватель, кафедра микробиологии и вирусологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-8769-5743.

Дмитриева Алла Ивановна, д-р мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией, ТООД, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-5247-9872.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, кафедра патофизиологии, СибГМУ; профессор, кафедра комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, ТУСУР, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

Поветика Вадим Сергеевич, аспирант, кафедра патофизиологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-2005-305X.

(✉) Колобовникова Юлия Владимировна, e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru.

Поступила в редакцию 18.10.2018
Подписана в печать 17.12.2018

Authors contribution

Yankovich K.I., Romanova E.V., Poletika V.S. – carrying out of the research, analysis and interpretation of the data. Kolobovnikova Yu.V., Dmitrieva A.I. – conception and design, justification of the objective, highlights and conclusion of the manuscript. Urazova O.I., Novitskii V.V. – critical revision of the manuscript for important intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Authors information

Kolobovnikova Yuliya V., DM, Professor, Pathophysiology Division, SSMU; Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7156-2471.

Yankovich Kristina I., Junior Researcher, Central Research Laboratory, SSMU; Doctor, Clinical Diagnostic Laboratory, TROD, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-8893-0939.

Romanova Elena V., Senior Lecturer, Microbiology and Virology Division, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8769-5743.

Dmitrieva Alla I., DM, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, TROD, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5247-9872.

Urazova Olga I., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Pathophysiology Division, SSMU; Professor of the Department of Complex Information Security of Computer Systems, TUSUR, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9457-8879.

Novitskiy Vyacheslav V., DM, Professor, Academician of RAS, Honored Scientist of Russia, Professor, Pathophysiology Division, SSMU; Professor, Department of Complex Information Security of Computer Systems, TUSUR, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9577-8370.

Poletika Vadim S., PhD Student, Pathophysiology Division, SSMU; Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2005-305X.

(✉) Kolobovnikova Yuliya V., e-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru.

Received 18.10.2018
Accepted 17.12.2018