

СЕКРЕЦИЯ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА ЭОЗИНОФИЛАМИ КРОВИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА С ТКАНЕВОЙ ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

© 2019 г. Е. В. Романова¹, Ю. В. Колобовникова^{1*}, О. И. Уразова^{1,2}, В. В. Новицкий^{1,2}

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

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», Томск, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 12.03.2019

Изучена секреция *in vitro* TNF α эозинофильными гранулоцитами периферической крови у больных раком толстого кишечника в зависимости от наличия эозинофильной инфильтрации опухолевой ткани. При раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией выявлено увеличение базальной и γ -IL-5-индуцированной секреции *in vitro* TNF α эозинофилами крови. Показано, что у больных раком толстого кишечника вне зависимости от наличия тканевой эозинофилии уровень спонтанной и индуцированной γ -IL-5 секреции TNF α эозинофилами крови *in vitro* является сопоставимым.

Ключевые слова: эозинофилы, рак, толстый кишечник, фактор некроза опухоли

DOI: 10.31857/S102872210006943-2

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, 2, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра патофизиологии, Уразова Ольга Ивановна. Тел.: 8 (3822) 901 101 вн. 1742; 8 (903) 913-14-83 (моб.).

E-mail: kaf.pat.fiziolog@ssmu.ru

Авторы:

Романова Е. В., старший преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия;

Колобовникова Ю. В., д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия;

Уразова О. И., д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия; профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем ФГБОУ ВО ТУСУР, Томск, Россия;

Новицкий В. В., д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия; профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем ФГБОУ ВО ТУСУР, Томск, Россия.

Эозинофилы желудочно-кишечного тракта составляют доминирующую популяцию тканевых лейкоцитов и являются неотъемлемой ча-

стью механизмов иммунологической защиты [1]. При раке толстого кишечника эозинофильные гранулоциты обнаруживаются также в ткани новообразования, однако их роль, как элементов опухолевого микроокружения, рассматривается неоднозначно. Эозинофильные гранулоциты секретируют фактор некроза опухоли α (TNF – tumor necrosis factor), способный индуцировать гибель опухолевых клеток путем некроза и апоптоза, вызывать деструкцию эндотелия кровеносных сосудов опухоли, а также модулировать реакции врожденного и адаптивного иммунитета [2]. Дисбаланс секреции TNF α иммунокомпетентными клетками крови регистрируется при многих опухолевых заболеваниях и является негативным критерием их прогноза.

Целью работы явилось изучение особенностей секреции TNF α эозинофильными гранулоцитами *in vitro* у больных раком толстого кишечника, сопровождающимся эозинофильной инфильтрацией опухоли.

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). В исследование были включены 52 больных 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. Среди пациентов с диагнозом рака толстого кишечника были сформированы подгруппы в зависимости от наличия тканевой эозинофилии. Из них первую подгруппу составили 23 человека (средний возраст $65,3 \pm 4,7$ лет), в опухолевой ткани которых была идентифицирована эозинофильная инфильтрация; во вторую подгруппу сравнения были включены 27 больных (средний возраст $62,9 \pm 5,2$ лет) с раком толстого кишечника без эозинофилии. Контрольную группу составили 36 здоровых доноров — 22 мужчины и 14 женщин (средний возраст $56,3 \pm 4,7$ лет).

Материалом исследования служили супернатанты суспензионной культуры эозинофильных гранулоцитов. Выделение эозинофильных гранулоцитов из крови (взятой из локтевой вены утром натощак в количестве 20 мл) выполняли на градиенте плотности Ficoll-Paque ($\rho = 1.077 \text{ g/mL}$) с применением «Eosinophil isolation kit», Miltenyi Biotec GmbH (Германия) методом иммуномагнитной сепарации. Культивирование эозинофильных гранулоцитов проводили без добавления и с добавлением индуктора цитокин-секреторной активности клеток рекомбинантного (r) интерлейкина-5 (IL-5) («Biosource», Бельгия) в дозе 10–8 г/мл. Измерение концентрации TNF α в супернатантах культуральных суспензий эозинофильных гранулоцитов осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) согласно инструкции производителя тест-системы (АО «Вектор-Бест», Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы «Statistica for Windows» Version 8.0 («StatSoft Inc.», США).

В результате исследования обнаружено увеличение показателя базальной и индуцированной r-IL-5 секреции TNF α *in vitro* эозинофильными

гранулоцитами крови при раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией (1381,40 (827,20–1440,10) пг/мл и 1665,83 (1562,85–2435,01) пг/мл соответственно) по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров (587,45 (343,50–745,90) пг/мл и 1055,64 (852,70–1422,00) пг/мл соответственно) и у больных раком толстого кишечника без эозинофилии (641,90 (347,39–1028,00) пг/мл и 833,55 (432,64–1794,20) пг/мл соответственно). Несмотря на то, что секреция TNF α эозинофилами при *in vitro* индукции клеток рекомбинантным IL-5 у больных раком толстого кишечника оказалась выше нормы, она не превышала ее базальный уровень. Отсутствие цитокин-секреторного ответа эозинофильных гранулоцитов крови на r-IL-5-стимуляцию *in vitro* у больных раком толстого кишечника свидетельствует об истощении функционального резерва и снижении реактивности клеток. За счет секреции TNF α эозинофильные гранулоциты могут оказывать прямое проапоптогенное и цитолитическое действие на опухолевые клетки. Локальное высвобождение TNF α приводит к усилению хемотаксиса лейкоцитов в очаг опухолевого роста, активации поглотительной и переваривающей функций фагоцитирующих клеток, а также сдвигу цитокинового баланса в направлении Т-хелперов 1-го типа. Примечательно, что TNF α в условиях гиперсекреции может активировать процессы адгезии, эмиграции и дегрануляции самих эозинофилов, потенцируя тем самым регуляторный и цитотоксический эффекты изученных клеток.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Varricchi G., Galdiero M. R., Loffredo S., Lucarini V., Marone G., Mattei F., Marone G., Schiavoni G. Eosinophils: The unsung heroes in cancer? *Oncoimmunology*. 2017, 7(2), e1393134.
2. 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. *J. Immunol*. 2010, 185 (12), 7443–7451.

SECRETION OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA BY BLOOD EOSINOPHILS IN COLON CANCER WITH TISSUE EOSINOPHILIA

© 2019 E. V. Romanova¹, Yu. V. Kolobovnikova^{1*}, O. I. Urazova^{1,2},
V. V. Novitskiy^{1,2}

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

¹Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Siberian State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russia;

²Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics, Tomsk, Russia

Received: 28.02.2019. Accepted: 12.03.2019

We analyzed *in vitro* secretion of TNF α by peripheral blood eosinophil granulocytes in patients with colon cancer according to the presence of tumor-associated tissue eosinophilia. In colon cancer with tissue eosinophilia, an increase in basal and r-IL-5-induced *in vitro* secretion of TNF α by blood eosinophils was detected. It was shown that in patients with colon cancer, regardless of the presence of tissue eosinophilia, the levels of basal and r-IL-5-induced secretion of TNF α by eosinophil granulocytes *in vitro* were comparable.

Key words: eosinophils, cancer, colon, tumor necrosis factor

Authors:

Romanova E. V., Senior Lecturer of the Microbiology and Virology Division, SSMU, Tomsk, Russia;

Kolobovnikova Yu. V., DMedSc, Professor of the Pathophysiology Division, SSMU, Tomsk, Russia;

Urazova O. I., ✉ DMedSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Pathophysiology Division, SSMU; Professor of the Department of Complex Information Security of Computer Systems, TUSUR, Tomsk, Russia. **E-mail:** kaf.pat.fiziolog@ssmu.ru;

Novitskiy V. V., DMedSc, Professor, Academician of RAS, Honored Scientist of Russia, Professor of the Pathophysiology Division, SSMU; Professor of the Department of Complex Information Security of Computer Systems, TUSUR, Tomsk, Russia.