

К. И. Янкович^{1,2}, А. И. Дмитриева^{1,2}, О. И. Уразова¹, Ю. В. Колобовникова¹,
В. В. Новицкий¹, И. Л. Пурлик²

Опухولةассоциированная эозинофилия

¹ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава РФ;
²ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер Минздрава РФ, Томск

В обзоре представлены сведения современной литературы о структурных и функциональных особенностях эозинофильных гранулоцитов и их роли в патогенезе опухолевого процесса. Рассмотрены данные клинических и экспериментальных исследований о влиянии гемической и тканевой эозинофилии на течение и прогноз злокачественных новообразований. Освещены молекулярные механизмы действия эозинофилов при опухолевой патологии.

Ключевые слова: эозинофил, эозинофилия, опухоль

Проблема взаимоотношений опухоли и организма-хозяина по сей день занимает умы онкологов всего мира. В центре внимания находится вопрос о защитной реакции организма в ответ на неопластическую трансформацию ткани [4,6]. В связи с появлением новых фундаментальных данных о структуре и функциях эозинофильных гранулоцитов в норме и при патологии, особый интерес вызывает опухолеассоциированная эозинофилия.

Эозинофилы

Эозинофилы были впервые описаны в 1846 году как «грубые зернистые клетки» [47], позднее Р. Ehrlich ввел понятие «эозинофилы» [10]. Последние являются многофункциональными гранулоцитами, происходящими из гемопоэтических клеток-предшественниц костного мозга. Главными регуляторными медиаторами онтогенеза эозинофилов являются интерлейкин (IL) 3, IL-5 и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF). IL-5 – основной фактор пролиферации, созревания и активации эозинофилов. Зрелые клетки попадают в периферическую кровь и затем мигрируют в различные ткани и органы при действии IL-5 и эотаксинов. Ключевыми факторами хемотаксиса эозинофилов являются эотаксин-1 (CCL11), эотаксин-2 (CCL24) и эотаксин-3 (CCL26), которые действуют в основном через рецептор CCR3, представленный в значительном количестве на эозинофилах [8].

Эозинофилы экспрессируют также молекулы адгезии, рецепторы для цитокинов, иммуноглобулинов, Toll-подобные рецепторные структуры и др. [35].

При некоторых патологических состояниях медиаторы воспаления, в том числе цитокины и хемокины, стимулируют выход эозинофильных гранулоцитов из костного мозга и их миграцию в очаг воспаления, а также вызывают активацию эозинофилов при инфекции и повреждении тканей [2].

Цитотоксическая активность эозинофилов опосредована секреторными протеинами гранул. Специфические гранулы этих клеток содержат основные эозинофильные белки (главный щелочной протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильную пероксидазу и эозинофильный нейротоксин). Было показано, что эти белки обладают цитотоксическими свойствами в отношении клеточных линий опухолей [22]. Кроме этого, эозинофильные гранулы содержат широкий спектр цитокинов, хемокинов, ферментов и факторов роста, в том числе интерлейкины (IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-25), эотаксин-1 (CCL11), трансформирующий фактор роста (TGF) β , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерферон (IFN) γ , фактор некроза опухолей (TNF) α , матриксные металлопротеиназы и др. [6]. IFN γ и TNF α играют важную роль в противоопухолевом иммунитете [23].

Известно, что эозинофилия ассоциирована с иммунными реакциями, опосредованными функцией Т-лимфоцитов-хелперов типа 2 (Th2). Традиционно считается, что эозинофилы, активированные IL-5-секретирующими Th2-лимфоцитами, мигрируют в очаг воспаления (паразитарного или аллергического), секретируют цитотоксические белки гранул, за счет чего оказывают защитное противопаразитарное действие, а в случае аллергии, напротив, разрушительное влияние на ткани. Согласно этой точке зрения, эозинофилы функционируют исключительно в качестве эффекторного звена Th2-зависимого иммунного ответа. Однако в течение последних лет исследователями обнаружены новые функциональные возмож-

ности эозинофильных гранулоцитов. Все больше научных работ раскрывают новую парадигму взаимодействия эозинофилов с Th2-лимфоцитами, согласно которой эозинофилы вносят вклад как в инициацию, так и в эффекторные реакции Th2-зависимого иммунитета [42].

Различают три механизма, посредством которых эозинофилы способствуют активации, дифференцировке и рекрутированию Th2-лимфоцитов. Во-первых, на начальном этапе иммунного ответа эозинофилы являются источниками IL-4 и IL-13 – цитокинов, активирующих Th2-клетки. Во-вторых, эозинофильные гранулоциты способны обрабатывать и презентировать антигены вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II и (за счет экспрессии поверхностных молекул CD80, CD86 и CD40) обеспечивать костимулирующие сигналы для наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов, способствуя их дифференцировке в направлении Th2 и клональной пролиферации последних. В-третьих, эозинофилы секретируют хемоаттрактанты, которые привлекают Th2-лимфоциты в очаг воспаления [42].

Наиболее частыми причинами эозинофилии являются гельминтозы и аллергические заболевания [16]. Помимо этого эозинофилы играют важную роль в воспалительных реакциях, ремоделировании тканей, модуляции врожденного и адаптивного иммунитета [6]. Весьма часто эозинофилия встречается при опухолевых заболеваниях. По данным ряда авторов, опухоли, сопровождающиеся инфильтрацией ткани эозинофилами (тканевая эозинофилия), имеют более благоприятный прогноз [14,19], в то время как новообразования, протекающие с эозинофилией крови (гемическая эозинофилия), нередко быстро распространяются и характеризуются негативным течением [25,44,45].

Опухлеассоциированная эозинофилия крови

Первый случай выраженной эозинофилии крови, связанной с карциномой шеи, был описан еще в 1893 году [34]. В последующем эозинофилия была выявлена у больных злокачественными новообразованиями носоглотки, бронхов, легких, желудка и толстой кишки [45]. Эозинофилия при злокачественных опухолях имеет прогностическую значимость. Исследования показали тесную связь между повышенным содержанием эозинофилов в крови и течением опухолевого процесса. К. Iwasaki et al. сообщили, что инвазивные низкодифференцированные опухоли сопровождаются более выраженной эозинофилией крови [17]. Другие авторские коллективы также продемонстрировали, что гемическая

эозинофилия коррелирует с неблагоприятным прогнозом онкологического заболевания [25,45] и может быть потенциальным признаком диссеминирования опухоли [44]. Кроме этого эозинофилия рассматривается некоторыми врачами в качестве маркера резистентности опухоли к лучевой терапии и как фактор, указывающий на возникновение рецидива [17]. Противоопухолевая терапия (лучевая и цитостатическая) сама может стать причиной эозинофилии крови, механизм развития которой до сих пор недостаточно изучен [1,29,31]. При обнаружении эозинофилии неясной этиологии специалисты подозревают наличие опухолевой патологии.

Известно, что при злокачественных новообразованиях в организме нарушается цитокиновый баланс в связи с повышением активности Th2-лимфоцитов, секретирующих IL-5, IL-4 и IL-13 [38,49]. Доминирование цитокинов Th2-зависимого иммунного ответа может способствовать развитию эозинофилии крови, а также подавлению активности цитотоксических Т-лимфоцитов, играющих роль ключевых эффекторов в *противоопухолевом* иммунитете [46]. Нередко с целью поляризации иммунного ответа в направлении Th1-зависимых реакций используется иммунотерапия [27].

Изучение роли эозинофилов при опухолевом процессе нацелило исследователей на поиск взаимосвязи между уровнем эозинофилии и субъективными признаками болезни. J. Steel et al. в своем исследовании показали положительную связь между такими симптомами, как боль, усталость, депрессия, и повышенным уровнем эозинофилов в крови у больных гепатобилиарным раком [43]. Авторами было сделано предположение, что связь между болевым синдромом и эозинофилией обусловлена действием гистамина, который вызывает местное повышение температуры и стимулирует нейроны проводящих путей болевой чувствительности. Учитывая, что действие высвобождающегося из эозинофилов гистамина также сопровождается увеличением проницаемости капилляров, экссудацией и миграцией лейкоцитов из кровеносного русла к месту повреждения ткани, причиной болевых ощущений мог быть также отек и повышение гидростатического и осмотического давления в очаге воспаления. Авторами была описана положительная корреляция эозинофилии крови с наличием некротического распада опухоли, благоприятным прогнозом заболевания и увеличением показателей выживаемости пациентов с гепатобилиарным раком [43].

Одной из наиболее сложных проблем в клинической практике врача-онколога является

развитие у пациента с опухолью эозинофильной инфильтрации органов, обуславливающей повреждение органов-мишеней и их дисфункцию [31,33,40,48]. Гистологически эозинофильная инфильтрация органа может быть сходной с метастазами, что может приводить к неправильной диагностике и необоснованному назначению противоопухолевой терапии [18,20]. Несмотря на то, что причины и роль эозинофилии при опухолевом процессе изучены недостаточно, в некоторых случаях для предотвращения повреждений органов-мишеней эозинофильными лейкоцитами могут использоваться лекарственные средства. Действие фармакологических препаратов направлено на снижение количества эозинофилов за счет миелосупрессорного эффекта, а также за счет изменения транскрипции генов некоторых цитокинов. Последним эффектом обладают глюкокортикоиды, действие которых приводит к снижению синтеза и секреции цитокинов, торможению высвобождения из сенсibilизированных клеток гистамина и других биологически активных веществ, снижению чувствительности клеток к медиаторам, торможению миграции стволовых клеток костного мозга и др. [45,48].

Опухолеассоциированная тканевая эозинофилия

Опухолеассоциированная тканевая эозинофилия определяется как эозинофильная инфильтрация опухоли, не связанная с некрозом опухоли или ее изъязвлением. В 1981 году D. Lowe et al. первыми представили концепцию опухолеассоциированной тканевой эозинофилии, которая характеризуется наличием эозинофилов в качестве компонента околоопухолевого и внутриопухолевого воспалительного инфильтрата [24]. Исследователи провели оценку клеточной инфильтрации опухолевых тканей в 460 образцах рака шейки матки. Они отметили, что в некоторых областях опухоль потеряла сцепление со своими отдельными клетками, окруженными эозинофилами [24].

Тканевая эозинофилия регистрируется при злокачественных опухолях различной локализации [9,17,19,21,26]. Несмотря на то, что большинство ученых в своих работах акцентирует внимание на важной роли CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов и Th1-цитокинов в противоопухолевом иммунитете, тканевая эозинофилия, ассоциированная с опухолью, представляет большой интерес. Известно, что индукция иммунного ответа по Th1-зависимому пути связана с повышенным контролем иммунной системы над опухолью и лучшим прогнозом заболевания, в то

время как избыточная цитокинсекреторная активность Th2-лимфоцитов может усиливать рост опухоли [46]. Однако для тканевой эозинофилии, основными индукторами которой являются Th2-цитокины, показаны неоднозначные результаты.

Возможное прогностическое значение опухолеассоциированной тканевой эозинофилии у онкологических больных привлекает внимание многих исследователей [9,19,26]. До настоящего времени, нет единого мнения о роли эозинофильной инфильтрации тканей и возможности использования этого показателя в качестве положительного или отрицательного признака болезни [13].

Некоторые авторы связывают наличие тканевой эозинофилии с благоприятным прогнозом, лучшей дифференцировкой опухоли, отсутствием сосудистой инвазии [9,14] и увеличением пятилетней выживаемости пациентов [12]. Данные изменения авторы объясняют прямым действием эозинофильных цитотоксических белков на клетки опухоли. J. Moezzi et al. пришли к выводу, что у пациентов с наличием новообразований ободочной кишки тканевая эозинофилия наиболее выражена при аденоме, уменьшение количества эозинофилов в ткани было сопряжено с прогрессированием опухоли через последовательность «аденома → рак» [26]. S. Kiziltas et al. установили снижение выраженности тканевой эозинофилии при увеличении злокачественного потенциала опухоли толстой кишки [21]. Показано также, что тканевая эозинофилия связана с благоприятным исходом опухолей головы и шеи, при этом высокое количество эозинофилов оказалось наиболее значимым параметром среди различных гистологических факторов, влияющих на клинический исход заболевания [19]. R. G. Dorta et al. обнаружили, что выраженная тканевая эозинофилия ассоциировалась с 5-летней безрецидивной выживаемостью в 72% случаев, в то время как отсутствие эозинофилов или умеренная тканевая эозинофилия были связаны с 5-летней выживаемостью только у 32% и 44% больных соответственно [9]. Другими авторами показано, что плоскоклеточный рак полости рта, ассоциированный с интенсивной эозинофильной инфильтрацией и метастатическим поражением лимфатических узлов, имеет менее агрессивное течение [11].

Наряду с вышеизложенным, в литературе представлены сведения о связи тканевой эозинофилии с неблагоприятным прогнозом, инвазией и ангиогенезом опухоли [19,36]. Исследователями было установлено, что эозинофильная инфильтрация более выражена при раке полости рта, чем при ее дисплазии.

Предположительно эозинофильные лейкоциты играют определенную роль в инвазивном процессе [19]. Подобные выводы сделали S. J. Alrawi et al. [3], которые обнаружили более высокое содержание эозинофилов в составе инвазивной плоскоклеточной карциномы по сравнению с неинвазивными опухолями головы и шеи. Авторы показали также, что у пациентов с высокими показателями опухолиассоциированной тканевой эозинофилии регистрировалась статистически более низкая выживаемость. K. Iwasaki et al. обнаружили значительную связь между низкой степенью дифференцировки клеток рака желудка и выраженной эозинофильной инфильтрацией опухоли, предполагая, что некоторые гистологические типы рака могут сопровождаться миграцией эозинофилов в очаг новообразования [17]. Однако пациенты с тканевой эозинофилией имели хорошие показатели выживаемости.

Другими исследователями проводилась попытка установить, насколько ассоциированная с опухолью тканевая эозинофилия является показательной для прогнозирования появления метастазов в лимфатических узлах при плоскоклеточном раке полости рта [30]. В результате статистического анализа было показано присутствие большого количества эозинофилов в ткани опухоли при наличии метастазов этой локализации. В данном исследовании все регионарные рецидивы произошли у пациентов, имеющих интенсивную эозинофильную инфильтрацию опухоли. Полученные данные свидетельствуют о том, что опухолиассоциированная тканевая эозинофилия может быть использована в качестве дополнительного прогностического гистопатологического маркера на скрытые метастазы в лимфатические узлы при плоскоклеточном раке полости рта [30].

L. Simson et al. в исследованиях акцентировали свое внимание на способности эозинофилов участвовать в противоопухолевом иммунном надзоре организма [41]. Авторы оценивали заболеваемость мышей фибросаркомой, индуцированной метилхолантеном. Для эксперимента были выбраны несколько линий генетически модифицированных мышей: IL-5-трансгенные мыши (с высоким количеством эозинофилов в крови); CCL11-дефицитные мыши (с отсутствием ключевой фактора рекрутирования эозинофилов в ткани), а также мыши с дефицитом эозинофилов (IL5/CCL11-/- и Δ dblGATA). В результате исследования было установлено существенное снижение туморогенности и опухолевой прогрессии у IL-5-трансгенных мышей. По мнению ученых, защитное действие IL-5 было связано с выраженной эозинофилией опухоли и

окружающих ее тканей. Высокая вероятность возникновения опухоли регистрировалась у CCL11-дефицитных мышей, что объясняется снижением миграции эозинофилов в очаг новообразования. Эта корреляция подтверждалась на линиях мышей с дефицитом эозинофилов (IL5/CCL11-/- и Δ dblGATA), у которых показатель заболеваемости был значительно выше. Кроме того, было обнаружено, что эозинофильные гранулоциты способны непосредственно уничтожать клетки метилхолантеном-индуцированной саркомы *in vitro* [41]. Противоположные результаты были получены в эксперименте на мышах при исследовании индуцированного плоскоклеточного рака полости рта. В группе мышей с дефицитом эозинофилов наблюдали, напротив, высокий уровень заболеваемости и более выраженную цитологическую атипию по сравнению с аналогичными показателями в группе мышей дикого типа. В связи с этим авторы сделали вывод о том, что эозинофилы опосредуют неблагоприятный исход заболевания, а их элиминация защищает мышей от возникновения и прогрессии опухоли данной локализации [39].

В литературе рассматривается также вопрос о связи IgE-опосредованной аллергии, сопровождающейся эозинофилией, и заболеваемостью злокачественными новообразованиями [6]. Показана зависимость между наличием аллергии и тенденцией к снижению риска развития опухолей, в том числе рака легких, поджелудочной железы, толстой кишки, простаты, молочной железы и др. По-видимому, люди с IgE-опосредованной аллергией в анамнезе могут обладать эффективным иммунным контролем над опухолевыми клетками [13].

Механизмы противоопухолевого действия эозинофилов

Детальные механизмы привлечения эозинофилов в опухолевую ткань, лежащие в основе противоопухолевого ответа макроорганизма, до сих пор остаются неясными. В эксперименте S. A. Cormier et al. вводили подкожно клетки меланомы B16-F10 мышам линии C57BL/6J [7]. Через десять дней исследователи обнаружили значительную эозинофильную инфильтрацию в некротических областях опухоли, в то время как в жизнеспособных ее участках выявлялись лишь единичные эозинофилы. На основании полученных данных, авторы заключили, что именно участки некроза, а не активно делящиеся жизнеспособные клетки опухоли, являются источником факторов, которые вызывают хемотаксис эозинофилов. При этом

накопление эозинофилов в опухоли не зависело от цитокинсекреторной активности Th2-лимфоцитов, а являлось следствием реализации врожденного воспалительного механизма привлечения эозинофилов в некротизированную ткань [7].

В литературе описана цитотоксическая активность некоторых протеинов гранул эозинофилов в отношении опухолевых клеток *in vitro* [22]. Цитотоксический эффект главного основного белка может быть связан с увеличением проницаемости мембраны клеток-мишеней путем изменения ее поверхностного заряда [35]. Эозинофильный катионный протеин, обладающий цитотоксической, хемотаксической и рибонуклеазной активностью, индуцирует образование пор в мембранах клеток, что облегчает проникновение других цитотоксических молекул. Пероксидаза эозинофилов катализирует окисление галогенидов, псевдогалогенидов и оксида азота с образованием активных форм кислорода и азота, которые вызывают окислительный стресс и могут способствовать последующей гибели клеток путем апоптоза и некроза [35].

Однако рецепторы, опосредующие дегрануляцию эозинофильных гранулоцитов и секрецию медиаторов при контакте с опухолевыми клетками, изучены недостаточно. В одном из исследований было показано, что эозинофилы экспрессируют рецепторы 2B4 (член семейства CD2), сшивание по которым на активированных эозинофилах вызывает цитотоксический эффект последних в отношении клеток мастоцитомы мышей, а также индуцирует высвобождение из эозинофильных гранулоцитов пероксидазы, IFN γ и IL-4, токсичных в отношении клеточной линии В-лимфомы [28]. Эти результаты подтверждают, что эозинофилы способны участвовать в реализации Th1- и Th2-зависимых иммунных реакций против опухолевых клеток за счет 2B4-опосредованных взаимодействий. Способность эозинофилов экспрессировать рецептор 2B4 указывает на более существенную роль этих клеток в норме и при патологии [28].

В своих исследованиях F. Legrand et al. обнаружили, что совместное культивирование эозинофилов с клеточной линией рака толстой кишки Colo-205 приводило к высвобождению из гранулоцитов эозинофильного катионного белка, нейротоксина, TNF α и гранзима А [22]. Эозинофилы, являясь короткоживущими клетками, погибали вследствие активации и дегрануляции, тогда как классические CD8⁺ цитотоксические лимфоциты проявляли способность регенерировать после реакций цитотоксичности. По мнению авторов, противоопухолевый эффект эозинофилов зависел от CD11a/CD18-опосредованных контактов с

клеткой-мишенью. Показано, что LFA-1 (CD11a/CD18) необходим для первоначальной адгезии эозинофилов к Colo-205 и последующей их активации. Это подтверждалось добавлением в культуру клеток ингибирующих анти-CD11a- и анти-CD18-антител, которые существенно блокировали прикрепление эозинофилов к клеткам линии Colo-205 и снижали цитотоксическую активность эозинофилов [22].

В других исследованиях были изучены мембранные рецепторы $\gamma\delta$ TCR/CD3, также принимающие участие в реализации цитотоксичности эозинофилов. Установлено, что эозинофилы человека экспрессируют рецепторы $\gamma\delta$ TCR/CD3 с характеристиками, сходными с таковыми у $\gamma\delta$ T-клеток [23]. Последние принимают участие в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, локализуются преимущественно в слизистых оболочках и могут выступать в роли профессиональных антигенпрезентирующих клеток [5]. Считается, что $\gamma\delta$ TCR опосредует врожденные реакции эозинофилов против микобактерий туберкулеза и опухолевых клеток. Так $\gamma\delta$ T-клетки [15] и эозинофилы [28] оказывают выраженное цитотоксическое действие в отношении многих опухолей. При изучении $\gamma\delta$ TCR-опосредованной цитотоксичности эозинофилов против клеток линии Colo-205, авторы наблюдали индукцию апоптоза опухолевых клеток *in vitro*. После добавления в культуру клеток нейтрализующих анти- $\gamma\delta$ TCR-антител данного эффекта не отмечалось. При этом действие антител оказалось более заметным на ранних стадиях контакта клеток линии Colo-205 и эозинофилов, подтверждая то, что $\gamma\delta$ TCR-опосредованные взаимодействия эозинофилов с опухолью значимы для запуска цитотоксических реакций. Несмотря на невысокий уровень экспрессии $\gamma\delta$ TCR на мембране (по сравнению с таковым у $\gamma\delta$ T-лимфоцитов), эозинофилы участвуют в реализации реакций врожденного иммунитета, в особенности против клеток, несущих $\gamma\delta$ TCR-лиганды. Полученные результаты указывают на протективную роль эозинофилов в противоопухолевом иммунном ответе, опосредованном экспрессией комплекса $\gamma\delta$ TCR/CD3 [23].

Однако в литературе описаны механизмы, благодаря которым эозинофилы используются опухолевыми клетками в целях их собственного выживания и развития. Известно, что эозинофилы принимают активное участие в заживлении ран и ремоделировании тканей за счет секреции факторов роста и многих проангиогенных посредников, таких как VEGF, металлопротеиназы (MMP), фактор роста нервов (NGF), TGF β , тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и др. [37]. Так, например, в носовых полипах эозинофилы экспрессируют

TGFβ1, который активирует пролиферацию, дифференцировку и другие функции клеток. Предполагается, что синтез этого фактора может способствовать развитию структурных аномалий носовых полипов в виде фиброза стромы и утолщения базальной мембраны. Секреция TGFβ1 эозинофилами усиливает синтез коллагена в ткани легких и пролиферацию фибробластов кожи [16].

Кроме этого, эозинофилы способствуют пролиферации эндотелиальных клеток и образованию новых сосудов за счет продукции VEGF; нейтрализация эозинофилов замедляет ангиогенез *in vitro* на 55% [32]. VEGF рассматривается в качестве ключевого медиатора опухолевого ангиогенеза, который стимулирует рост новых кровеносных сосудов из близлежащих капилляров, обеспечивая опухолевые клетки кислородом и питательными веществами; играет роль в образовании новых лимфатических сосудов, представляющих собой пути метастазирования. Эозинофилы в условиях гипоксии, создаваемой в участках некроза опухоли, экспрессируют VEGF и тем самым стимулируют ангиогенез в непосредственной близости от онкотрансформированной ткани, обуславливая рост новообразования [16,32,37].

Накопленные к настоящему времени знания о биологии эозинофила, характеризующих их как клетки с широким спектром компонентов гранул и развитым многофункциональным рецепторным аппаратом, участвующих в регуляции и реализации многих защитных реакций организма, обосновывают наличие у эозинофильных гранулоцитов высокого противоопухолевого потенциала. В то же время, неоднозначные результаты эпидемиологических исследований и участие эозинофилов в процессе ремоделирования тканей указывают на их способность содействовать развитию и прогрессированию опухолей. Это диктует необходимость дальнейшего и детального изучения эозинофильных гранулоцитов для более четкого понимания прогностического значения эозинофилии при злокачественных новообразованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсуков В. Ю., Чеснокова Н. П., Плохов В. Н., Селезнева Т. Д. О роли активации процессов липопероксидации в механизмах развития цитотоксических эффектов полихимио- и лучевой терапии у больных раком молочной железы // Мед. науки. – 2007. – № 12. – С. 452-456.
2. Akuthota P., Weller P. F. Eosinophils and disease pathogenesis // Semin Hematol. – 2012. – Vol. 49., № 2. – P. 113-119.
3. Alrawi S. J., Tan D., Stoler D. L. et al. Tissue eosinophilic infiltration: a useful marker for assessing stromal invasion, survival and locoregional recurrence in head and neck

- squamous neoplasia // Cancer J. – 2005. – Vol. 11., № 3. – P. 217-225.
4. Bendelac A., Savage P. B., Teyton L. The biology of NKT cells // Annu Rev Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 297-336.
5. Brandes M., Willmann K., Moser B. Professional antigen-presentation function by human gammadelta T cells // Science. – 2005. – Vol. 309. № 5732. – P. 264-268.
6. Cao C., Gu Y., Zhu C. et al. Potential roles of eosinophils in cancer therapy: epidemiological studies, experimental models, and clinical pathology // Recent Pat Anticancer Drug Discov. – 2014. – Vol. 9. № 2. – P. 241-248.
7. Cormier S. A., Taranova A. G., Bedient C. et al. Pivotal Advance: eosinophil infiltration of solid tumors is an early and persistent inflammatory host response // J Leukoc Biol. – 2006. – Vol. 79. № 6. – P. 1131-1139.
8. Davis B. P., Rothenberg M. E. Eosinophils and cancer // Cancer Immunol Res. – 2014. – Vol. 2. № 1. – P. 1-8.
9. Dorta R. G., Landman G., Kowalski L. P. et al. Tumour-associated tissue eosinophilia as a prognostic factor in oral squamous cell carcinomas // Histopathology. – 2002. – Vol. 41. № 2. – P. 152-157.
10. Ehrlich P. Methodologische beitrage zur physiologie und pathologie der verschiedenen formen der leukocyten // Z Klin Med. – 1880. – Vol. 1. – P. 553-560.
11. Falconieri G., Luna M. A., Pizzolitto S. et al. Eosinophil-rich squamous carcinoma of the oral cavity: a study of 13 cases and delineation of a possible new microscopic entity // Ann Diagn Pathol. – 2008. – Vol. 12. № 5. – P. 322-327.
12. Fernandez-Acenero M. J., Galindo-Gallego M., Sanz J., Aljama A. Prognostic influence of tumor-associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma // Cancer. – 2000. – Vol. 88. № 7. – P. 1544-1548.
13. Gatault S., Legrand F., Delbeke M. et al. Involvement of eosinophils in the anti-tumor response // Cancer Immunol Immunother. – 2012. – Vol. 61. № 9. – P. 1527-1534.
14. Harbaun L., Pollheimer M. J., Kornprat P. et al. Peritumoral eosinophils predict recurrence in colorectal cancer // Mod Pathol. – 2015. – Vol. 28. № 3. – P. 403-413.
15. Hayday A., Tigelaar R. Immunoregulation in the tissues by gammadelta T cells // Nat Rev Immunol. – 2003. – Vol. 3. № 3. – P. 233-242.
16. Hirohito K. Eosinophils: multifaceted biologic properties and roles in health and disease // Immunol Rev. – 2011. – Vol. 242. № 1. – P. 161-177.
17. Iwasaki K., Torisu M., Fujimara T. Malignant tumor and eosinophils. I. Prognostic significance in gastric cancer // Cancer. – 1986. – Vol. 58. № 6. – P. 1321-1327.
18. Jackson G., Kathuria M., Abraham B., Schnadig V. J. Fine needle aspiration diagnosis of necrotizing eosinophilic abscess clinically mimicking hepatic neoplasia: a case report // Acta Cytol. – 2010. – Vol. 54. № 1. – P. 60-62.
19. Jain M., Kasetty S., Sudheendra U. S. et al. Assessment of tissue eosinophilia as a prognosticator in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma – an image analysis study // Patholog Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 6. Available at: [http://dx. doi. org/10. 1155/2014/507512](http://dx.doi.org/10.1155/2014/507512).
20. Kim Y. S., Park S. J., Kim H. K., Park J. M. A case of eosinophilic abscess mistaken for metastasis due to FDG uptake in PET-CT // Korean J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 54. № 6. – P. 349-354.
21. Kiziltas S., Ramadan S. S., Topuzoglu A., Kullu S. Does the severity of tissue eosinophilia of colonic neoplasms

- reflect their malignancy potential? // Turk J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 19. № 4. – P. 239-244.
22. Legrand F., Driss V., Delbeke M. et al. Human eosinophils exert TNF- α and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells // J Immunol. – 2010. – Vol. 185. № 12. – P. 7443-7451.
 23. Legrand F., Driss V., Woerly G. et al. A functional $\gamma\delta$ TCR/CD3 complex distinct from $\gamma\delta$ T cells is expressed by human eosinophils // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4. № 6. – P. e5926.
 24. Lowe D., Jorizzo J., Chipangwi J., Hutt M. S. Cervical carcinoma in Malawi: A histopathologic study of 260 cases // Cancer. – 1981. – Vol. 47. № 10. – P. 2493-2495.
 25. Lowe D., Jorizzo J., Hutt M. S. R. Tumour-associated eosinophilia: A review // J Clin Pathol. – 1981. – Vol. 34. – P. 1343-1348.
 26. Moezzi J., Gopalswamy N., Haas R. J. Jr. et al. Stromal eosinophilia in colonic epithelial neoplasms // Am J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. № 2. – P. 520-523.
 27. Moroni M., Porta C., De Amici M. et al. Eosinophils and C4 predict clinical failure of combination immunotherapy with very low dose subcutaneous interleukin-2 and interferon in renal cell carcinoma patients // Haematologica. – 2000. – Vol. 85. № 3. – P. 298-303.
 28. Munitz A., Bachelet I., Fraenkel S. et al. 2B4 (CD244) is expressed and functional on human eosinophils // J Immunol. – 2005. – Vol. 174. № 1. – P. 110-118.
 29. Navajas Leon F. J., Lucendo Villarin A. J., Erdozain Sosa J. C. et al. Eosinophilia and actinic enteritis due to radiotherapy for prostatic adenocarcinoma // Rev Esp Enferm Dig. – 2005. – Vol. 97. № 10. – P. 759-761.
 30. Oliveira D. T., Biassi T. P., Faustino S. E. et al. Eosinophils may predict occult lymph node metastasis in early oral cancer // Clin Oral Investig. – 2012. – Vol. 16. № 6. – P. 1523-1528.
 31. Pearson E. J., Mennel R. Eosinophilic small bowel enteritis in response to folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin chemotherapy // Proc (Bayl Univ Med Cent). – 2013. – Vol. 26. № 3. – P. 288-289.
 32. Puxeddu I., Alian A., Piliponsky A. M. et al. Human peripheral blood eosinophils induce angiogenesis // Int J Biochem Cell Biol. – 2005. – Vol. 37. № 3. – P. 628-636.
 33. Rajpara A., Liolios A., Fraga G., Blackmon J. Recurrent paraneoplastic wells syndrome in a patient with metastatic renal cell cancer // Dermatol Online J. – 2014. – Vol. 20. № 6. Available at: <http://escholarship.org/uc/item/35w8r1g3#page-1>.
 34. Rheinbach G. Uber des Verhalten der leukozyten bei malignen tumoren // Arch Klin Chir. – 1893. – Vol. 46. – P. 486-562.
 35. Rothenberg M. E., Hogan S. P. The eosinophil // Annu Rev Immunol. – 2006. – Vol. 24. – P. 147-174.
 36. Said M., Wiseman S., Yang J. et al. Tissue eosinophilia: a morphologic marker for assessing stromal invasion in laryngeal squamous neoplasms // BMC Clin Pathol. – 2005. – Vol. 5. № 1. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1472-6890/5/1>.
 37. Shamri R., Xenakis J. J., Spencer L. A. Eosinophils in innate immunity: an evolving story // Cell Tissue Res. – 2011. – Vol. 343. № 1. – P. 57-83.
 38. Shurin M. R., Lu L., Kalinski P. et al. Th1/Th2 balance in cancer, transplantation and pregnancy // Springer Semin Immunopathol. – 1999. – Vol. 21. № 3. – P. 339-359.
 39. Silva J. M., Queiroz-Junior C. M., Batista A. C. et al. Eosinophil depletion protects mice from tongue squamous cell carcinoma induced by 4-nitroquinoline-1-oxide // Histol Histopathol. – 2014. – Vol. 29. № 3. – P. 387-396.
 40. Simon D., Wardlaw A., Rothenberg M. E. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung, and gastrointestinal tract // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol. 126. № 1. – P. 3-13.
 41. Simson L., Ellyard J. I., Dent L. A. et al. Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils in tumor immune surveillance // J Immunol. – 2007. – Vol. 178. № 7. – P. 4222-4227.
 42. Spencer L. A., Weller P. F. Eosinophils and Th2 immunity: contemporary insights // Immunol Cell Biol. – 2010. – Vol. 88. № 3. – P. 250-256.
 43. Steel J., Kim K. H., Dew M. A. et al. Cancer-related symptom clusters, eosinophils, and survival in hepatobiliary cancer: an exploratory study // J Pain Symptom Manage. – 2010. – Vol. 39. № 5. – P. 859-871.
 44. Takeda H., Nishikawa H., Tsumura T. et al. Prominent hypereosinophilia with disseminated intravascular coagulation as an unusual presentation of advanced gastric cancer // Intern Med. – 2014. – Vol. 53. № 6. – P. 563-569.
 45. Teoh S. C. B., Siow W. Y., Tan H. T. Severe eosinophilia in disseminated gastric carcinoma // Singapore Med J. – 2000. – Vol. 41. № 5. – P. 232-234.
 46. Viola A., Contento R. L., Molon B. T cells and their partners: The chemokine dating agency // Trends Immunol. – 2006. – Vol. 27. № 9. – P. 421-427.
 47. Wharton Jones T. The blood-corpuscle considered in its different phases of development in the animal series. Memoir 1. Vertebrata // Philos Trans R Soc Lond. – 1846. – Vol. 136. – P. 63-87.
 48. Yakabe T., Kitahara K., Komiya K. et al. Severe eosinophilic pneumonia presenting during gemcitabine adjuvant chemotherapy // World J Surg Oncol. – 2013. – Vol. 11. – P. 167. Available at: <http://www.wjso.com/content/11/1/167>.
 49. Zhao P., Bu X., Wei X. et al. Dendritic cell immunotherapy combined with cytokine-induced killer cells promotes skewing toward Th2 cytokine profile in patients with metastatic non-small cell lung cancer // Int Immunopharmacol. – 2015. – Vol. 25. № 2. – P. 450-456.

Поступила в редакцию 01. 10. 2015 г

*K. I. Yankovich^{1,2}, A. I. Dmitrieva^{1,2}, U O. I. razova¹,
Yu. V. Kolobovnikova¹, V. V. Novitsky¹, I. L. Purlik²*

Tumor-associated eosinophilia

¹Siberian State Medical University

²Regional Oncology Dispensary
Tomsk

The review provides information on current literature on structural and functional features of eosinophilic granulocytes and their role in the pathogenesis of cancer. There are examined data of clinical and experimental studies about an influence of hemic and tissue eosinophilia on the course and prognosis of malignant tumors. Molecular mechanisms of action of eosinophils in tumor pathology are discussed.

Key words: eosinophil, eosinophilia, tumor