

## **ПРОДУКЦИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И АЛЬФА-2-МАКРОГЛОБУЛИНА КЛЕТКАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

**Зорина В.Н.<sup>1</sup>, Промзелева Н.В.<sup>1</sup>, Зорин Н.А.<sup>1</sup>, Рябичева Т.Г.<sup>2</sup>,  
Зорина Р.М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

<sup>2</sup> Закрытое акционерное общество «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

**Резюме.** Колоректальный рак является третьим по распространенности онкологическим заболеванием со сложностями в диагностике и послеоперационном прогнозировании. Установлено участие провоспалительных цитокинов в патогенезе, однако содержание регулирующего их синтез альфа-2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-МГ) остается малоизученным.

Целью работы было сравнительное изучение содержания  $\alpha$ 2-МГ и некоторых провоспалительных цитокинов в сыворотке и краткосрочных культурах клеток крови при колоректальном раке до и после хирургического удаления опухоли.

При исследовании сыворотки крови и супернатантов суточных культур клеток крови пациентов с верифицированным колоректальным раком (КРР) в стадиях pT2-3N0-1M0 и pT4N0-1M0 выявлен ряд отличий от показателей здоровых доноров контрольной группы. Содержание IL-6 и TNF $\alpha$  в крови больных КРР до операции было достоверно повышено (29,9 $\pm$ 5,4 пкг/мл и 3,4 $\pm$ 1,5 пкг/мл против 1,0 $\pm$ 0,3 пкг/мл и 0 пкг/мл у здоровых соответственно), после операции снижалось на 40-60% без достоверных отличий от дооперационного периода. В супернатантах культур, стимулированных митогенами, был достоверно снижен уровень IFN $\gamma$  до операции (273 $\pm$ 123 пкг/мл против 804 $\pm$ 154 пкг/мл) и повышен уровень IL-6 (14412 $\pm$ 2570 пкг/мл против 1970 $\pm$ 457 пкг/мл). Содержание  $\alpha$ 2-МГ при КРР до операции составило 1,96 $\pm$ 0,11 г/л в крови, 0,0304 $\pm$ 0,0047 г/л в супернатантах при спонтанном синтезе и 0,0300 $\pm$ 0,0052 г/л при митоген-индуцированном, без достоверных отличий от показателей контрольной группы (2,21 $\pm$ 0,17 г/л, 0,0328 $\pm$ 0,0018 г/л и 0,0314 $\pm$ 0,0019 г/л соответственно) и данных в послеоперационном периоде.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что оперативное лечение не приводит к нормализации секреции и уровней провоспалительных IL-6 и TNF $\alpha$  в крови. Они подтверждают предположения о том, что важное значение при КРР имеет не уровень  $\alpha$ 2-МГ, остающийся практически неизменным, а функциональное состояние его молекул, неадекватно реагирующих на изменения содержания

### **Адрес для переписки:**

Зорина Вероника Николаевна  
ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»  
Министерства здравоохранения РФ  
654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.  
Тел.: 8 (3843) 45-84-18.  
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

### **Address for correspondence:**

Zorina Veronika N.  
Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine  
654005, Russian Federation, Novokuznetsk, Stroiteley ave, 5.  
Phone: 7 (3843) 45-84-18.  
E-mail: macroglobulin@yandex.ru

### **Образец цитирования:**

В.Н. Зорина, Н.В. Промзелева, Н.А. Зорин, Т.Г. Рябичева, Р.М. Зорина «Продукция провоспалительных цитокинов и альфа-2-макроглобулина клетками периферической крови больных колоректальным раком» // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 5. С. 483-488.  
doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-483-488

© Зорина В.Н. и соавт., 2016

### **For citation:**

V.N. Zorina, N.V. Promzeleva, N.A. Zorin, T.G. Ryabicheva, R.M. Zorina "Production of proinflammatory cytokines and alpha-2-macroglobulin by peripheral blood cells in the patients with colorectal cancer", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 5, pp. 483-488.  
doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-483-488

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-483-488>

цитокинов. Прогрессирующее в послеоперационном периоде подавление митоген-индуцированной секреции  $IFN\gamma$  обосновывает необходимость назначения  $IFN\gamma$  и IL-2 после хирургического лечения КРР.

*Ключевые слова:* колоректальный рак, альфа-2-макроглобулин, IL-6,  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$ , культура клеток, митоген, супернатант, сыворотка крови

## PRODUCTION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND ALPHA-2-MACROGLOBULIN BY PERIPHERAL BLOOD CELLS IN THE PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Zorina V.N.<sup>a</sup>, Promzeleva N.V.<sup>a</sup>, Zorin N.A.<sup>a</sup>, Ryabicheva T.G.<sup>b</sup>,  
Zorina R.M.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Russian Ministry of Health Care, Novokuznetsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Closed Joint Stock Company "Vector-Best", Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

**Abstract.** Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide, being quite complicated, with respect to diagnostics and postoperative prognosis. Proinflammatory cytokines are shown to be involved into CRC pathogenesis. However, the changes in alpha-2-macroglobulin ( $\alpha 2$ -MG), a known regulator of cytokine production, still remain unclear. The aim of this work was to compare contents and production of  $\alpha 2$ -MG and several pro-inflammatory cytokines in blood serum and supernates from short-term blood cell cultures. The samples were taken from the patients with CRC at initial terms and after surgical removal of the tumor.

Studies of cytokines and  $\alpha 2$ -MG concentrations in serum and supernates of 24-h blood cell cultures from the patients with verified CRC (stages T2-3N0-1M0 and T4N0-1M0) have shown some sufficient differences from healthy volunteers (control group). Pre-surgery IL-6 and  $TNF\alpha$  contents in blood of CRC patients was significantly increased against healthy controls (respectively,  $29.9 \pm 5.4$  and  $3.4 \pm 1.5$  pg/mL) versus control group ( $1.0 \pm 0.3$  and 0 pg/mL, respectively). Following surgical treatment, the cytokine levels were decreased by 40-60% after the operation, however, without significant differences from initial values.

The supernates of blood cultures stimulated with polyclonal mitogens exhibited significant reduction of  $IFN\gamma$  levels prior to surgery ( $273 \pm 123$  pg/ml versus  $804 \pm 154$  pg/mL), and elevated IL-6 levels ( $14412 \pm 2570$  pg/mL versus  $1970 \pm 457$  pg/mL). The mean  $\alpha 2$ -MG concentrations before CRC surgery comprised  $1.96 \pm 0.11$  g/L for blood serum,  $0.0304 \pm 0.0047$  g/L, for non-stimulated blood cell cultures, and  $0.0300 \pm 0.0052$  g/L in mitogen-induced cultures. These parameters did not significantly differ from control values ( $2.21 \pm 0.17$  g/L,  $0.0328 \pm 0.0018$  g/L, and  $0.0314 \pm 0.0019$  g/L, respectively). Similar results have been yielded with the samples obtained after surgical treatment of the CRC patients.

The obtained data indicate that surgical treatment of CRC does not lead to normalization of the serum levels and secretion of pro-inflammatory IL-6 and  $TNF\alpha$  cytokines by the patients' blood cells. Marginal changes in  $\alpha 2$ -MG levels in colorectal cancer seem to be not of such importance, as functional state of the molecules which may abnormally respond to changing cytokine contents. The revealed post-surgical suppression of mitogen-induced  $IFN\gamma$  secretion makes it necessary to suggest administration of  $IFN\gamma$  and IL-2 after surgical treatment of CRC.

*Keywords:* colorectal cancer, alpha-2-macroglobulin, IL-6,  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$ , cell culture, mitogen, supernate, blood serum

Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре злокачественных новообразований. Триггерные механизмы патологии не установлены, помимо генетической предрасположенности, в числе факторов, повышающих риск, часто упоминается курение и ожирение [7]. Диагностика заболевания на ранних стадиях болезни и послеоперационный прогноз также крайне за-

труднены. Известно, что в патогенезе КРР значительную роль играют провоспалительные цитокины и гормоны, однако однозначного мнения о возможности их использования в диагностике и прогнозе нет. В частности, негативным прогностическим фактором при КРР является избыток хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), провоцирующий гиперсекрецию  $TNF\alpha$  и IL-6

клетками крови, а также синтез IL-8 и матриксных металлопротеиназ (ММП), способствующих инвазии [6], однако подобный дисбаланс наблюдается и при эндокринной патологии без злокачественной пролиферации. Выявляемое при КРР повышение концентрации IL-6 и IL-8 в плазме крови может быть последствием ожирения [5]. Опубликованы данные по негативному прогнозу КРР при высоком содержании IL-6 и TNF $\alpha$  в перитонеальной жидкости в послеоперационном периоде [8], однако высокая индивидуальная вариабельность цитокинового профиля во всех биожидкостях не позволяет рассматривать уровни цитокинов в качестве надежных маркеров. Более перспективной представляется оценка секреции цитокинов клетками: продемонстрирована более активная экспрессия TNF $\alpha$  и инсулиноподобного фактора роста первого типа (IGF-I) культурами адипоцитов от пациенток с КРР, а также ЛПС-индуцированная экспрессия генов IL-6, IL-10 и TNF $\alpha$  [5], но данный метод малоприменим в широкой клинической практике, вследствие сложности, длительности и достаточно высокой стоимости культивирования монокультур клеток. В этой связи перспективным представляется применение упрощенных коммерческих аналогов, позволяющих за короткое время оценить общие тенденции изменений функциональной активности смешанной культуры клеток периферической крови, включая спонтанный и индуцированный коктейлем митогенов синтез цитокинов. Установлено, что при КРР у клеток крови снижена митоген-индуцированная способность продуцировать IFN $\gamma$ , IL-18, а у больных с наибольшей степенью тяжести опухолевой прогрессии – повышена продукция TNF $\alpha$  и IL-8 [3], однако синтез в послеоперационном периоде не изучался. Кроме того, желательнее оценивать не только секрецию цитокинов, но и влияющих на их синтез иммуномодуляторов. В частности, при анализе содержания альфа-2-макроглобулина ( $\alpha 2$ -МГ) в цитозоле клеток при злокачественных новообразованиях и полипах в прямой кишке, отмечена супрессия  $\alpha 2$ -МГ при злокачественной пролиферации и повышение  $\alpha 2$ -МГ при наличии полипа. Авторы предполагают, что важное значение имеет дисбаланс ингибиторов протеиназ [2], что, действительно, немаловажно при активной секреции ММП, однако  $\alpha 2$ -МГ является еще и активным транспортером цитокинов, модулирующим их синтез [1].

**Целью данной работы** было сравнительное изучение содержания  $\alpha 2$ -МГ и некоторых провоспалительных цитокинов в сыворотке и краткосрочных культурах клеток крови при колоректальном раке до и после хирургического удаления опухоли.

## Материалы и методы

В работе использовалась сыворотка крови 15 больных КРР, поступивших в экстренное хирургическое отделение городской больницы № 1 г. Новокузнецка с клиникой кишечной непроходимости. Среди них у 7 пациентов – pT2-3N0-1M0, у 8 – pT4N0-1M0 (средний возраст 68,3 $\pm$ 2,7). Распространенность опухолевого процесса оценивалась по УЗИ ОБП, СКТ ОГК и ОБП, ФКС и интраоперационным данным. При гистологическом исследовании установлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. Всем пациентам выполнены радикальные операции. Послеоперационный период протекал без осложнений. Образцы крови были получены до и через 2 недели после операции. В качестве контроля использовалась кровь 26 здоровых доноров. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Образцы крови брали из локтевой вены и медленно использовали для получения сыворотки и культивирования клеток крови с использованием наборов «Цитокин-стимул-Бест» (Вектор-Бест, Россия). Согласно инструкции, 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл стерильной питательной среды, гентамицин (2,5 Е/мл) и гепарин (100 мкг/мл). Далее 1 мл разбавленной крови переносили во второй флакон, содержащий 2 мкг липополисахарида пневмококка и по 4 мкг фитогемагглютинаина-Р и конканавалина-А. Флаконы закрывали стерильными пробками и термостатировали 24 часа. Сыворотку крови и супернатанты культур клеток отделяли центрифугированием и использовали для исследования.

Для определения концентраций IL-6, IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на основе наборов фирмы «Вектор-Бест» и комплекса аналитического оборудования для ELISA (Bio-Rad, США).

Концентрацию  $\alpha 2$ -МГ в сыворотке крови оценивали методом низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза, а в супернатантах культур клеток крови – методом ИФА, с использованием исследовательских тест-систем, разработанных на базе НИЛ иммунологии ГБОУ ДПО НГИУВ.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы для биостатистики InStat-2 (GraphPad, США). Использовалось парное межгрупповое сравнение показателей методами параметрической либо непараметрической статистики, в зависимости от результатов проверки нормальности распределения признаков по критерию Колмогорова–Смирнова. В таблице 1 указаны значения  $M \pm m$ .

**ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ И  $\alpha$ 2-МГ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СУПЕРНАТАНТАХ СУТОЧНЫХ КУЛЬТУР КЛЕТОК КРОВИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ**

Показатели	Уровень в образцах:	Контрольная группа (n = 26)	КРР до операции (n = 15)	КРР после операции (n = 15)
$\alpha$ 2-МГ (г/л)	сыворотка крови	2,21±0,17	1,96±0,11	1,8±0,13
	супернатанты спонтанная секреция	0,0328±0,002	0,0304±0,005	0,0299±0,006
	супернатанты митоген-индуцированная секреция	0,0314±0,002	0,0300±0,005	0,0288±0,007
IL-6 (пкг/мл)	сыворотка крови	1,0±0,3	29,9±5,4*	17,9±4,7*
	супернатанты спонтанная секреция	142±44	134±36	122±63
	супернатанты митоген-индуцированная секреция	1970±4566	14412±2570*	11959±1749*
TNF $\alpha$ (пкг/мл)	сыворотка крови	0	3,4±1,5*	1,4±1,1*
	супернатанты спонтанная секреция	2±0,4	4±2	2±2
	супернатанты митоген-индуцированная секреция	1223±332	3449±765*	2049±432*
IFN $\gamma$ (пкг/мл)	сыворотка крови	0	0	0
	супернатанты спонтанная секреция	0	0	0
	супернатанты митоген-индуцированная секреция	804±154	273±123*	30±11* **
IL-2 (пкг/мл)	сыворотка крови	0	0	0
	супернатанты спонтанная секреция	x	x	x
	супернатанты митоген-индуцированная секреция	x	x	x

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с дооперационным периодом; x – показатель не изучался.

## Результаты и обсуждение

В сыворотке крови больных КРР и здоровых контрольной группы IFN $\gamma$  и IL-2 не обнаруживались методом ИФА (табл. 1). Содержание IL-6 и TNF $\alpha$  в крови больных КРР до операции было достоверно повышено по сравнению с контролем. В послеоперационном периоде уровни данных цитокинов имели тенденцию к снижению (в среднем на 40-60%, однако без достоверных различий между группами больных), по-прежнему статистически значимо превышая контрольные данные. При этом содержание модулирующего их синтез  $\alpha$ 2-МГ демонстрировало тенденцию к снижению при КРР как до, так и после оперативного лечения (на 11-19%), без достоверных отличий от контроля. В целом это

согласуется с данными других авторов, отмечавших повышение содержания IL-6 и TNF $\alpha$  в крови больных КРР [6], а также снижение уровня  $\alpha$ 2-МГ [2]. Необходимо отметить, что даже при отсутствии статистически достоверного снижения, недостаток  $\alpha$ 2-МГ может неблагоприятно сказываться на течении КРР. Установлено, что при данном заболевании наблюдается значительное нарушение гликозилированности молекул  $\alpha$ 2-МГ, они менее активно формируют комплексы с IGF-связывающим белком-2 (IGFBP-2) и цитокинами, возрастает количество окисленных и малоактивных молекул, что крайне негативно влияет на регуляторно-транспортные функции этого белка [9]. При этом даже избыток IL-6, стимулирующего синтез  $\alpha$ 2-МГ [1] не способен

увеличить содержание  $\alpha 2$ -МГ в крови более чем до 2 г/л. Можно предположить, что выявление пациентов не только со значительно повышенным в послеоперационном периоде содержанием провоспалительных цитокинов, но и с наиболее низкими концентрациями  $\alpha 2$ -МГ позволит повысить точность прогнозирования рецидивов. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дополнительные исследования с привлечением большего количества больных, позволяющие выявить достоверные различия при относительно высокой вариабельности результатов.

При спонтанном синтезе суточными культурами клеток крови содержание IL-6 в супернатантах достоверно не изменялось при КРР и было в 4-6 раз выше сывороточного содержания. Однако содержание IL-6 в супернатантах и сыворотке здоровых различалось более чем в 100 раз. Уровень TNF $\alpha$  был сопоставим с сывороточным содержанием, а IFN $\gamma$  также не обнаруживался. Содержание  $\alpha 2$ -МГ в супернатантах было в 60-67 раз ниже, чем в сыворотке крови, выраженных различий в концентрациях между контролем и КРР не выявлено. Поскольку данный белок синтезируется преимущественно гепатоцитами (другие типы клеток синтезируют его в очень небольших количествах), используемое в методике количество  $\alpha 2$ -МГ (в среднем 0,4 г/л в 5 мл среды, содержащей 1 мл крови) в супернатантах уменьшается за сутки почти в 13 раз. Предположительно, снижение происходит за счет активного поглощения клетками комплексов  $\alpha 2$ -МГ с цитокинами и протеиназами через рецепторы эндоцитоза [1]. При этом важное значение имеет не сходная активность поглощения в норме и при патологии, а функциональное состояние молекул  $\alpha 2$ -МГ при КРР: известно, что при КРР обнаруживается много дефектных и окисленных форм  $\alpha 2$ -МГ со сниженной активностью [9].

При митогенной стимуляции, анализ способности клеток крови к секреции IL-6 выявил обратное по сравнению со спонтанным синтезом явление – у больных КРР секреция данного цитокина значительно возросла, превышая показатели клеточной активности в контрольной группе в 6-7 раз. В послеоперационном периоде наблюдалась тенденция к снижению активности секреции (на 17%). Аналогично изменялась активность секреции TNF $\alpha$  при стимуляции – почти трехкратное достоверное превышение контрольных показателей до операции с достоверной тенденцией к снижению в послеоперационном периоде. Таким образом, результаты определения митоген-индуцированной секреции TNF $\alpha$  и IL-6 в суточных культурах в целом

совпадают по направленности с результатами анализа в стимулированных ЛПС монокультурах адипоцитов при КРР [5] и имеют некоторую перспективу в качестве дополнительного прогностического критерия. Продукция IFN $\gamma$  клетками крови под влиянием поликлональных митогенов у больных КРР была существенно ниже в сравнении с контролем: почти в 3 раза ниже до удаления опухоли и в 27 раз ниже у пациентов после радикальной операции. Это совпадает с результатами проведенного ранее исследования, отмечавшего значительное снижение активности стимулированной продукции IFN $\gamma$  и IL-2 у всех больных, при повышении TNF $\alpha$  в особо тяжелых случаях [3]. При этом синтез IL-10, способного активно подавлять синтез IFN $\gamma$  и IL-2 [4], остается неизменным [3]. Следовательно, причиной данного дисбаланса может быть либо активная секреция факторов роста при онкологических заболеваниях, включая подавляющий синтез IFN $\gamma$  и IL-2 фактор роста TGF- $\beta$  [4], либо повреждение целостности молекул  $\alpha 2$ -МГ, с изменением функциональной активности, в том числе транспорта цитокинов и модуляции их синтеза [1]. Учитывая выявленную супрессию продукции IFN $\gamma$  стимулированными клетками крови в до- и особенно в послеоперационном периоде, подтверждающую установленное ранее подавление продукции IFN $\gamma$  и IL-2 у больных аденокарциномой толстой кишки [3], можно предположить, что дополнительное назначение в послеоперационном периоде антиоксидантов для сохранения функциональной активности молекул  $\alpha 2$ -МГ, а также генно-инженерных аналогов IL-2 (Ронколейкин) или IFN $\gamma$ , может способствовать улучшению прогноза КРР.

## Выводы

1. В крови больных КРР до оперативного вмешательства значительно повышено содержание IL-6 и TNF $\alpha$  на фоне недостоверного снижения модулирующего их синтез  $\alpha 2$ -МГ, оперативное лечение не приводит к полной нормализации показателей.

2. В супернатантах суточных культур клеток крови больных КРР и здоровых доноров активность спонтанной секреции IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и  $\alpha 2$ -МГ не различается.

3. Митоген-индуцированная секреция IL-6 и TNF $\alpha$  суточными культурами клеток крови при КРР значительно повышена, а IFN $\gamma$  – снижена в дооперационном периоде, при этом уровни IL-6 и TNF $\alpha$  в супернатантах после операции имеют недостоверную тенденцию к снижению, а IFN $\gamma$  достоверно снижается.

## Список литературы / References

1. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции опухолевого роста (Обзор литературы) // Онтогенез, 2006. Т. 37, № 1. С. 12-19. [Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. Role of proteins of the macroglobulin family in regulation of tumor growth. *Ontogenez = Ontogenesis*, 2006, Vol. 37, no. 1, pp. 12-19. (In Russ.)]
2. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Терпугов А.Л. Серпины в гиперпластических тканях толстой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2014. № 10. С. 18-21. [Kit O.I., Frantsiianc E.M., Kozlova L.S., Terpugov A.L. Serpins in hyperplastic colon tissue. *Ekspierimental`naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2014, no.10, pp.18-21. (In Russ.)]
3. Соснина А.В., Аутеншлюс А.И., Великая Н.В., Вараксин Н.А., Рукавишников М.Ю., Михайлова Е.С. Морозов Д.В., Фурсов С.А., Агарина Н.В. Цитокинпродуцирующая функция клеток периферической крови у больных колоректальным раком // Медицинская иммунология, 2011. Т. 13, № 2-3. С. 197-204. [Sosnina A.V., Aytenshlyus A.I., Velikaya N.V., Varaksin N.A., Rukhavishnikov M.Yu., Mikhailova E.S., Fursov S.A., Agarina N.V. Cytokine-producing function of peripheral blood cells in colorectal cancer patients. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, Vol. 13, no. 2-3, pp. 197-204. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2011-2-3-197-204>
4. Фрейдлин И.С. Паракринная и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология, 2001. № 5. С. 4-7. [Freidlin I.S. Paracrine and autocrine mechanisms of cytokine immunoregulation. *Immunologiya = Immunology*, 2001, no. 5, pp. 4-7. (In Russ.)]
5. Amor S., Iglesias-de la Cruz M.C., Ferrero E., García-Villar O., Barrios V., Fernandez N., Monge L., García-Villalón A.L., Granado M. Peritumoral adipose tissue as a source of inflammatory and angiogenic factors in colorectal cancer. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2016, Vol. 31, no. 2, pp. 365-375.
6. Khare P., Bose A., Singh P., Singh S., Jain S.K., Singh O., Pal R. Gonadotropin and tumorigenesis: Direct and indirect effects on inflammatory and immunosuppressive mediators and invasion. *Mol. Carcinog.*, 2016 [Epub ahead of print].
7. Pietrzyk L., Torres A., Maciejewski R., Torres K. Obesity and Obese-related Chronic Low-grade Inflammation in Promotion of Colorectal Cancer Development. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2015, Vol. 16, no. 10, pp. 4161-4168.
8. Sparreboom C.L., Wu Z., Dereci A., Boersema G.S., Menon A.G., Ji J., Kleinrensink G.J., Lange J.F. Cytokines as Early Markers of Colorectal Anastomotic Leakage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2016, 3786418.
9. Šunderić M., Đukanović B., Malenković V., Nedić O. Molecular forms of the insulin-like growth factor-binding protein-2 in patients with colorectal cancer. *Exp. Mol. Pathol.*, 2014, Vol. 96, no. 1, pp. 48-53.

---

### Авторы:

**Зорина В.Н.** — д.б.н., главный научный сотрудник НИИЛ иммунологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Промзелева Н.В.** — к.м.н., доцент кафедры терапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Зорин Н.А.** — д.б.н., профессор, заведующий НИИЛ иммунологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

**Рябичева Т.Г.** — ведущий научный сотрудник лаборатории цитокинов, Закрытое акционерное общество «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

**Зорина Р.М.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник НИИЛ иммунологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк, Россия

### Authors:

**Zorina V.N.**, PhD, MD (Biology), Main Research Associate, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

**Promzeleva N.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Therapy, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

**Zorin N.A.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head, Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

**Ryabicheva T.G.**, Leading Research Associate, Cytokine Laboratory, Closed Joint Stock Company "Vector-Best", Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

**Zorina R.M.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate Research Laboratory of Immunology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russian Federation

---

Поступила 28.06.2016  
Принята к печати 05.07.2016

Received 28.06.2016  
Accepted 05.07.2016