

Т.П. Генинг, Т.В. Абакумова, И.И. Антонева, С.О. Генинг, А.Б. Песков, Д.Р. Долгова

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И ФЕНОТИП НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

ФГБОУП «Ульяновский государственный университет», Ульяновск

Оценивали морфофункциональное состояние нейтрофилов периферической крови и цитокиновый статус сыворотки крови у первичных больных в динамике прогрессирования рака шейки матки. На фоне увеличения общего количества нейтрофилов имеет место значимое снижение фагоцитарной активности, аэробной и анаэробной бактерицидности, возрастание ригидности мембраны и изменение цитоархитектоники клетки на Ib-IIa стадии заболевания. На этой же стадии в нейтрофилах снижены уровень IL-1 β и его рецептора IL-1Ra, а также количество IFN- γ . При этом возрастает уровень провоспалительного цитокина TNF- α . Цитокиновый статус сыворотки крови, характеризующийся значимым нарастанием уровня IL-1Ra и IL-18 при одновременном снижении уровня TNF- α , IFN- γ и IL-2, представляется благоприятным для прогрессирования опухоли и обнаруживается на Ib-IIa стадии рака шейки матки. Наблюдаемые изменения цитокинового статуса сыворотки крови и морфофункционального состояния нейтрофилов обсуждаются в свете связи с возможностью потенциального проопухолевого эффекта последних.

Ключевые слова: нейтрофилы, рак шейки матки, цитокины

В реакциях противоопухолевого иммунитета роль полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитов (Нф) представляется на сегодня важной, но далеко неоднозначной. Показано прямое цитостатическое и цитоксическое действие Нф *in vitro* на опухолевые клетки [17], миграция их к опухоли на ранних стадиях ее образования [20]. В то же время показано, что продуцируемая гранулоцитами перекись водорода (H₂O₂) подавляет реакции адаптивного иммунитета, усиливает ангиогенез и метастазирование на поздних стадиях развития опухоли с помощью, в том числе, и цитокинов [23]. Также установлено изменение функциональной активности Нф [1, 24] и профиля секретируемых цитокинов [18] у больных с распространенными формами различных опухолей. Предположение о том, что цитокины при этом запускают в Нф процессы,

активирующие основные внутриклеточные регуляторные системы, находит экспериментальное подтверждение [11, 14].

В результате праймирования цитокинами на плазматической мембране Нф усиленно экспрессируются адгезивные молекулы во взаимодействии с межтканевыми матриксом и эндотелием сосудов. Миграция опухолевых клеток происходит при участии тех же интегринов, что и Нф [10]. Следствием возрастания количества клеток—предшественников в костном мозге считается увеличение абсолютного числа Нф при прогрессировании опухоли [3]. Механизм изменения размеров клеток и ригидности клеточной мембраны при этом остается неясным [1].

Данные литературы, включая результаты наших исследований [2], свидетельствуют о том, что злокачественная опухоль модифицирует морфофункциональное состояние периферических Нф. Считается установленным, что значительную часть иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухоль, составляют Нф. Было предложено такие опухолюассоциированные Нф выделить в особую популяцию, которая, как полагают, существенно отличается по своим морфофункциональным характеристикам от Нф периферической крови [15] и может иметь как про-, так и противоопухолевый фенотип [26].

Существует мнение, согласно которому параметры морфофункционального состояния опухолюассоциированных Нф могут служить независимыми прогностическими факторами в оценке выживаемости при плоскоклеточных опухолях головы и шеи [25]. В то же время, рак шейки матки (РШМ), изучению которого посвящено наше исследование, сопровождается значительным увеличением количественных показателей патогенной микрофлоры в зоне опухолевого роста, в связи с чем не представляется возможным дифференцировать факторы (влияние микробных или опухолевых клеток), определяющие морфофункциональное состояние опухолюассоциированных Нф. Информация о динамике уровня цитокинов представляется также значимой при разработке схем иммунотерапии в зависимости от биологического портрета опухоли и стадии опухолевой прогрессии.

Целью исследования было изучение функциональной активности периферических Нф и уровня цитокинов в сыворотке крови и лизате Нф при прогрессировании рака шейки матки *in vivo*.

Материал и методы исследования

Обследуемая группа состояла из 109 первичных больных раком шейки матки (РШМ) I–IV стадии по классификации FIGO, подвергавшихся обследованию в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического онкологического диспансера. Контрольную группу составили практически здоровые женщины. Подбор пациенток проводили по определенным критериям: возраст 30–45 лет, отсутствие острых воспалительных инфекционных и неинфекционных заболеваний, отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств давностью менее года (включая стоматологические). Больные РШМ были разделены на три группы: Ia стадия (начальный рак); Ib–IIa стадии (местноограниченный рак) и IIb–IV стадии (распространенный рак). Нф выделяли из венозной крови путем центрифугирования на двойном градиенте фикола-урографина ($=1,117$ и $1,077$ г/мл). Для оценки фагоцитарной активности Нф рассчитывали фагоцитарный индекс (ФИ) по Гамбургеру, фагоцитарное число (ФЧ) по Райту [4] и индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ): $ИЗФ = ФЧ\ 5'/ФЧ\ 60'$. Цитохимически в Нф определяли активность миелопероксидазы (МПО) [22]. Определяли уровень катионных белков (КБ), щелочной фосфатазы (ЩФ) [13], оценивали долю активных нейтрофилов (ДАН) в спонтанном НСТ-тесте [5]. Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК). Спонтанную продукцию цитокинов определяли твердофазным иммуноферментным методом в лизате Нф и сыворотке крови с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест-Волга» (Н. Новгород) и активных форм матриксных металлопротеиназ (ММП-2, -9) с использованием наборов «Human MMP-2» и «Human MMP-9» (Quantikine, R&D Systems, США).

Для оценки ригидности клеточной мембраны исследовали поверхность Нф на сканирующем зондовом микроскопе (СЗМ) «Solver Pro» («NT-MDT», Зеленоград) в полу-контактном режиме. Использовали фирменные кремниевые зонды с жесткостью 0,20 Н/м. Радиус закругления кончика зонда составлял примерно 50 нм.

Для сравнения количественных переменных ($M \pm m$), соответствующих нормальному распределению, использовали критерий Стьюдента. В качестве центрального критерия при статистической обработке данных уровня цитокинов в лизате Нф и сыворотке крови применяли медианный тест ANOVA, а при сравнении использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса (Statistica 8.0), исходя из неправильного типа распределения. При сравнении данных с аналогичными в контрольной группе использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследований установлено, что при РШМ абсолютное и относительное количество периферических Нф значительно повышается на Ib–IIa стадии и продолжает возрастать при распространенном РШМ (рис.1).

Число фагоцитирующих клеток (30 мин) у больных РШМ было значительно снижено по сравнению с контролем и составило на Ia ста-

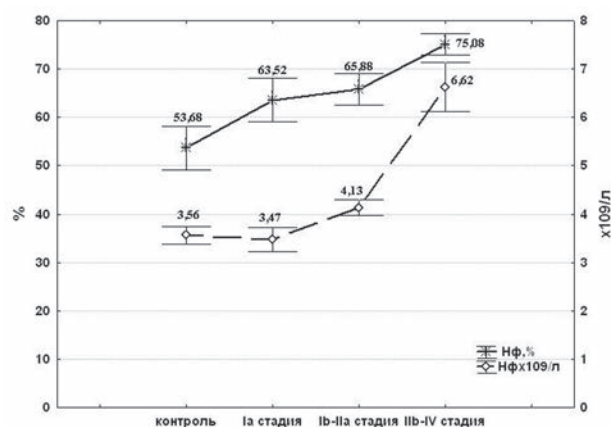


Рис.1. Абсолютное и относительное количество Нф на различных клинических стадиях РШМ

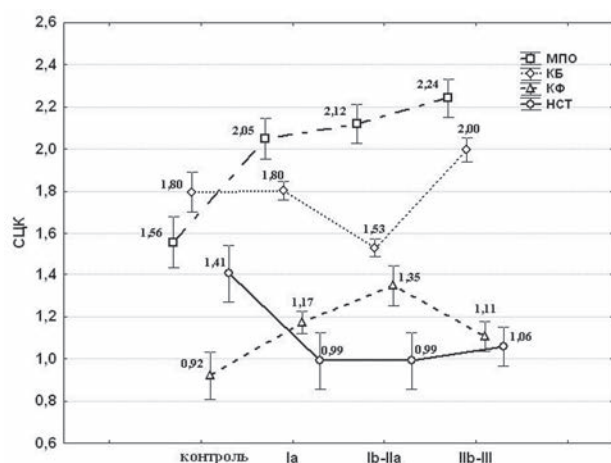


Рис.2. Показатели секреторной активности периферических Нф при прогрессировании РШМ

дии $40,4 \pm 5,4\%$, на Ib–IIa стадии $30,6 \pm 4,4\%$ и $35,1 \pm 5,9\%$ на IIb–IV стадии против $70,8 \pm 0,4\%$ в группе сравнения. Также было снижено ФЧ (30 мин): $1,54 \pm 0,08$ у.е. на Ia стадии и $1,46 \pm 0,08$ у.е. на IIb–IV стадии против $1,97 \pm 0,18$ у.е. в контроле. При этом фагоцитоз при РШМ реализуется, вероятно, по незавершенному типу, так как индекс завершенности фагоцитоза на всех клинических стадиях заболевания меньше 1,0.

В работе В.Н. Мальцевой с соавт. [6], выполненной на экспериментальных опухолях, показано, что развитие опухоли в организме животного сопровождается последовательными изменениями морфофункционального состояния периферических Нф. Полученные нами данные также позволяют предполагать зависимость этого состояния от стадии опухолевого процесса при РШМ. Так, на начальной стадии (Ia) при незначительном снижении общего количества Нф (рис.1) значительно снижается их фагоцитарная активность при нарушении завершенности фагоцитоза, но возрастает доля активных Нф в НСТ-тесте, активность МПО и КФ (рис. 2).

При местноограниченном процессе (Ib-IIa стадии) абсолютное количество Нф значительно увеличивается, но продолжает снижаться фагоцитарная активность. Резко снижено и количество Нф, активированных в спонтанном НСТ-тесте, не изменяется активность МПО, определяющая аэробную бактерицидность. Остаётся повышенной активность КФ и значительно снижается уровень КБ—показатель анаэробной бактерицидности. На стадии распространенного процесса (IIb-IV) продолжает увеличиваться абсолютное количество Нф и повышается уровень КБ. Остальные показатели сохраняются на уровне предыдущей стадии (рис.2).

Нф могут секретировать ряд провоспалительных (IL-1 α , IL-1 β , IFN- γ , TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и т.д.) цитокинов [8,12]. В то же время, клетки опухоли секретируют широкий спектр цитокинов, обладающих ангиогенными и иммуносупрессивными свойствами [16]. В экспериментах *in vitro* показано, что активация провоспалительной активности Нф может быть следствием влияния опухолевых клеток на сигнальные пути [18]. Существует мнение, что смена противоопухолевого действия Нф на проопухолевое может быть результатом действия биологически активных веществ, и в том числе, цитокинов, продуцируемых опухолью [7].

В результате проведенных исследований нами было установлено значимое повышение уровня IL-1 β , и IL-6 в сыворотке крови на Ia стадии рака шейки матки ($p_1 < 0,05$). Уровень IL-1 β статистически значимо снижается на стадиях Ib-IIa, IIb-IV ($p_1 < 0,05$). Уровень IL-1Ra в сыворотке крови статистически значимо повышается на стадии IIb-IV. IL-10 и 18 в сыворотке крови повышаются на стадии Ib-IIa ($p_1 < 0,05$) (табл.1).

М—медиана, (X1;X2) квартили, Н—сила теста, р—достоверность, p_1 —достоверное отличие данных относительно контроля

В лизате Нф на Ia стадии уровень IL-1 β , 6, 10, TNF- α возрастал ($p_1 < 0,05$), а уровень IFN- γ был на уровне группы сравнения ($p_1 > 0,05$); снижались по сравнению с контролем уровни IL-18, и IL-2 ($p_1 < 0,05$) (табл.2). Показана способность цитокинов стимулировать отдельные механизмы антимикробного действия Нф. Так, TNF- α усиливает фагоцитоз бактерий. Уровень TNF- α в сыворотке крови снижен уже на Ia стадии РШМ и продолжает снижаться на последующих стадиях при прогрессировании опухоли ($p_1 < 0,05$) (табл.2). Это снижение коррелирует с падением фагоцитарной активности Нф на стадии Ib-IIa ($r=0,3550$; $p < 0,02$) и на стадии IIb-IV ($r=0,5600$; $p < 0,02$). Между тем, ряд экспериментов показывает, что Нф повреждают опухолевые клетки с помощью растворимых медиаторов (TNF- α , IL-1 β , IFN- γ). Определяемые нами уровни TNF- α в лизате Нф были значимо повышены на всех стадиях заболевания ($p_1 < 0,05$) (табл.2), в то время как уровни IL-1 β были снижены ($p_1 < 0,05$).

IL-1 β занимает важное место среди цитокинов, продуцируемых Нф. Он способен активировать и праймировать зрелые клетки, усиливает в них продукцию супероксиданиона, хемотаксис и дегрануляцию, повышает жизнеспособность и замедляет апоптоз, но для оптимальной активации необходимы высокие концентрации IL-1 β [23]. Эффекты IL-1 β могут реализовываться через взаимодействие с рецепторами IL-1Ra. Нами установлено, что количество IL-1Ra в лизате Нф больных остается в пределах коридора нормы при прогрессировании заболевания ($p_1 > 0,05$) (табл. 2). При оценке корреля-

Таблица 1. Динамика уровня цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови при прогрессировании РШМ (М—медиана, (X1;X2) квартили, Н—сила теста, р—достоверность, p_1 —достоверное отличие данных относительно контроля)

		IL-1	IL-1Ra	IL-2	IL-6	IL-10	IL-18	TNF-	IFN-
Доноры n=30	М	6,18	211,49	19,82	37,20	2,62	85,15	16,57	50,11
	(X1; X2)	1,69; 12,71	179,88; 266,18	0,0; 37,00	21,69; 95,62	0,45; 5,26	6,44; 137,49	14,36; 22,66	3,12; 257,99
РШМ Ia ста- дия n=24	М	8,65	295,24	25,59	55,48	2,88	0,0	10,12	6,45
	(X1;X2)	0,73; 16,37	210,83; 453,10	0,0; 30,73	30,8; 171,74	0,0; 8,35	0,0; 212,66	2,76; 15,12	4,94; 35,03
	p_1	0,0512	0,1263	0,2497	0,0509	0,1852	0,0536	0,0511	0,0062
РШМ Ib-IIa стадия n=24	М	1,34	289,39,0	3,32	31,07	7,54	135,15	7,29	6,86
	(X1; X2)	0,26; 2,88	177,17; 437,25	0,0; 18,88	13,63; 102,32	2,67; 12,39	51,64; 238,38	4,57; 10,24	4,33; 14,03
	p_1	0,0173	0,0697	0,0124	0,0628	0,0369	0,0503	0,0503	0,0129
РШМ IIb-IV стадия n=24	М	0,59	567,06	4,26	32,88	1,71	0,0	5,99	9,10
	(X1; X2)	0,0; 1,54	388,72; 674,62	0,0; 15,72	26,0; 60,05	0,0; 2,63	0,0; 0,0	3,82; 12,41	5,34; 26,24
	p_1	0,0012	0,0452	0,0106	0,1173	0,1084	0,0517	0,0461	0,0185
Kruskal-Wallis test: H; p		2,3250; 0,0538	7,8110; 0,0501	2,2847; 0,5154	2,1801; 0,6163	1,2712; 0,5132	3,8458; 0,2786	7,7163; 0,0523	1,9047; 0,5924

Таблица 2. Динамика уровня цитокинов (пг/мл) в лизате Нф при прогрессировании РШМ (М-медиана, (X1;X2) квартили, Н—сила теста, р—достоверность, p_1 —достоверное отличие данных относительно контроля)

		IL-1	IL-1Ra	IL-2	IL-6	IL-10	IL-18	TNF-	IFN-
Доноры n=30	M	6,49	3000,0	92,26	1,32	65,68	18,08	1,32	0
	(X1; X2)	0,0; 29,80	3000; 3000,0	51,46; 103,04	1,12; 1,43	29,23; 104,14	6,44; 30,13	0,0; 2,68	0,0; 1,76
РШМ Ia стадия n=24	M	8,55	3000,0	41,21	2,18	115,43	6,68	2,93	0
	(X1;X2)	1,11; 15,04	2325,67; 3000,0	5,31; 84,63	1,73; 2,82	55,77; 138,07	2,19; 8,99	0,34; 6,51	0,0; 1,06
	p_1	0,0452	0,1297	0,0512	0,0509	0,0412	0,0293	0,0507	0,0026
РШМ Ib-IIa стадия n=24	M	3,30	3000,0	30,41	0,66	97,95	23,87	3,18	0
	(X1; X2)	3,28; 4,0	918,22; 3000,0	18,85; 87,41	0,0; 0,97	92,08; 100,87	15,85; 28,63	1,77; 6,66	0,0; 0,0
	p_1	0,0508	0,2134	0,0471	0,0472	0,0597	0,0362	0,0254	0,0021
РШМ IIb-IV стадия n=24	M	2,93	3000,0	40,24	0,78	101,21	25,42	7,82	0,42
	(X1; X2)	0,41; 10,63	808,86; 3000,0	58,26; 73,31	0,0; 1,57	0,0; 191,15	6,16; 369,99	0,0; 9,75	0,0; 6,76
	p_1	0,0493	0,2516	0,0392	0,0618	0,0361	0,1341	0,0021	0,0024
Kruskal-Wallis test: H; p		2,529; 0,4700	1,99; 0,3696	3,51; 0,1728	8,18; 0,0167	1,27; 0,5298	5,53; 0,0527	4,099; 0,1288	4,168; 0,1244

М-медиана, (X1;X2) квартили, Н—сила теста, р—достоверность, p_1 —достоверное отличие данных относительно контроля

ции уровня IL-1 β в сыворотке крови с активностью Нф в спонтанном НСТ-тесте нами установлены слабые коррелятивные связи на Ib-IIa стадии ($r=0,3551$; $p<0,02$) и IIb-IV стадии ($r=0,3590$; $p<0,02$).

В результате проведенных исследований установлено, что уровень ММП, играющих существенную роль в инвазии и метастазировании опухоли, в частности, ММП-2 в лизате Нф на всех стадиях РШМ значимо не отличается от нормы ($p_1>0,05$). Уровень ММП-9 резко снижен на начальной стадии РШМ и незначительно возрастает при местноограниченном и распространенном процессе ($909,5\pm249,92$ нг/мл против $2199,0\pm116,9$ нг/мл в контроле, $p<0,05$). При оценке методом сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) ригидности Нф было установлено значимое её увеличение на Ib-IIa стадии РШМ ($433,0\pm7,67$ Па против $360,8\pm14,1$ Па в контроле, $p_1<0,05$).

Метод СЗМ позволяет измерять локальные упругие свойства поверхности клеток. Для Нф исследование механических свойств мембраны

имеет первостепенное значение, поскольку процессы диапедеза и миграции в тканях и процесс фагоцитоза сопровождаются комплексными упруго-механическими реакциями. Помимо рецепторных взаимодействий, которые к настоящему времени достаточно полноценно исследованы и охарактеризованы, в рекогносцировочных реакциях нейтрофилов большое значение принадлежит перестройкам цитоскелета, активации хемо- и механорецепторов [9].

В результате использования метода ЗМ установлено, что Нф больных РШМ на Ib-IIa стадий имеют четкую округлую форму, без микровыростов, ядерные структуры сконцентрированы ближе к центру, клетки не распластаны по подложке.

С другой стороны, в пределах Нф наблюдается механическая неоднородность и имеются данные, согласно которым клетка разделена, а её актиновый цитоскелет формирует гетерогенную организацию [19].

По нашим наблюдениям, Нф больных РШМ на стадии Ib-IIa и IIb-IV степень гетерогенности

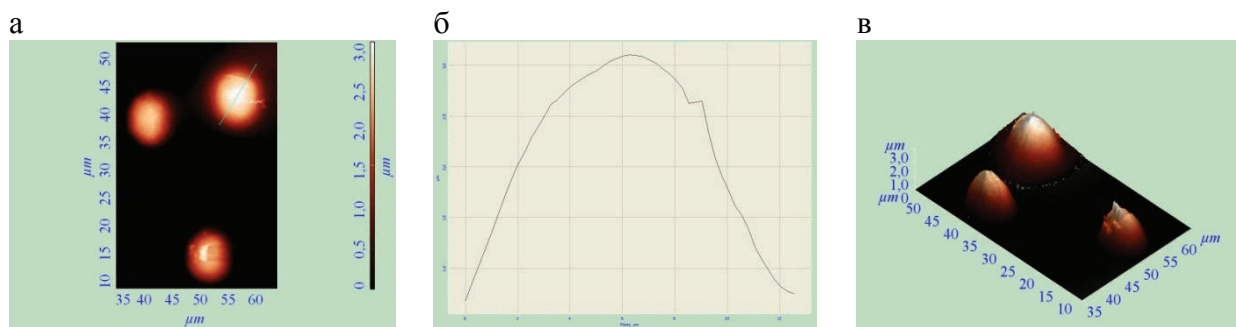


Рис. 3. Интактные нейтрофилы больных РШМ стадии IIb-IV

снижается. В то же время, в Нф больных РШМ на стадии Ib-IV отсутствует выраженный край клетки, она увеличена в объеме по сравнению с Нф доноров (рис. 3).

Заключение

Полученные данные позволяют предполагать у больных РШМ на фоне увеличения общего количества Нф значимое снижение фагоцитарной активности, снижение аэробной и анаэробной бактерицидности, возрастание ригидности мембраны и изменение цитоархитектоники клетки на Ib-IIa стадии заболевания. На этой же стадии в Нф снижены уровень IL-1 β и его рецептора IL-1Ra, а также количество IFN- γ . При этом возрастает уровень провоспалительного цитокина TNF- α . Цитокиновый статус сыворотки крови, характеризующийся значимым нарастанием уровня IL-1Ra и IL-18 при одновременном снижении уровня TNF- α , IFN- γ и IL-2, благоприятными для прогрессирования опухоли, также обнаруживается на Ib-IIa стадии РШМ. Наблюдаемые изменения морфофункционального состояния Нф и цитокинового статуса сыворотки крови заслуживают дальнейшего изучения в свете их потенциального вовлечения в сдерживание роста новообразования на Ib-IIa стадии РШМ.

Работа поддержана гос. заданием Минобрнауки России.

ЛИТЕРАТУРА

- Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Антонеева И.И. и др. Цитоархитектоника и фагоцитарная активность нейтрофилов больных раком шейки матки при фемтосекундном лазерном излучении *in vitro* // Вестн. новых мед. технологий. — 2012. — Т. XIX, № 3. — С. 34-37.
- Антонеева И.И. Нейтрофильные гранулоциты в динамике прогрессии рака яичников // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 8. — С. 43-46.
- Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Генинг С.О. Нейтрофильный статус при раке шейки матки Ia стадии // Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 22, № 2. — С. 65-68.
- Коган А.Х. Фагоцитоззависимые кислородные — свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней // Вестн. Росс. акад. мед. наук. — 1999. — № 2. — С. 3.
- Козлов В.А. Стабильность м-РНК в регуляции уровня экспрессии генов цитокинов и в реализации их регуляторных эффектов // Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты / Под ред. В.А.Козлова, С.В. Сенникова. Новосибирск: Наука, 2004. — 324 с.
- Мальцева В.Н., Авхачева Н.В., Санталов Б.Ф., Сафронова В.Г. Наблюдение в динамике модификации функциональной активности периферических нейтрофилов и её регуляции при росте опухоли *in vivo* // Цитология. — 2006. — Т. 48, № 12. — С. 1000-1009.
- Мальцева В.Н., Сафронова В.Г. Неоднозначность роли нейтрофилов в генезе опухоли // Цитология. — 2009. — № 6. — С. 467-474.
- Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Роменская В.А. Нейтрофильные гранулоциты — ключевые клетки иммунной системы // Аллергология и иммунология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 432-436.
- Плескова С.Н., Звонкова М.Б., Гущина Ю.Ю. Использование метода сканирующей зондовой микроскопии для исследования морфологических параметров нейтрофильных гранулоцитов // Морфология. — 2005. — Т. 127, № 1. — С. 60-62.
- Chuluyan H.E., Lang B.J., Issekutz A.C. Differential mechanisms of neutrophil and monocyte adhesion on neuroblastoma cells: CD18 and VLA-4 integrins mediate adhesion to SK-N-SH, but not to SK-N-MC cell line // J Neurosci Res. — 2000. — Vol. 60 (5). — P. 649-655.
- Condliffe A.M., Davidson K., Anderson K.E., et al. Sequential activation of class IB and class IA PI3K is important for the primed respiratory burst of human but not murine neutrophils // Blood. — 2005. — Vol. 106 (4). — P. 1432-1440.
- Cossatella M.A. The neutrophil. An emerging regulator of inflammatory and immune response // Chem. Immunol. Allergol. — 2003. — Vol. 83. — P. 232.
- Germenis A.E., Karanikas V. Immunoepigenetics: the unseen side of cancer immunoediting // Immunol Cell Biol. — 2007. — Vol. 85 (1). — P. 55-59.
- Graf M.R., Prins R.M., Merchant R.E. IL-6 secretion by a rat T9 glioma clone induces a neutrophil-dependent antitumor response with resultant cellular, antiglioma immunity // J Immunol. — 2001. Vol. 166 (1). — P. 121-129.
- Gregory A.D., Houghton A.M. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy // Cancer Res. — 2011. — Vol. 71 (7). — P. 2411-2416.
- Guichard C., Pedruzzi E., Dewas C. et al. Interleukin-8-induced priming of neutrophil oxidative burst requires sequential recruitment of NADPH oxidase components into lipid rafts // J Biol Chem. — 2005. — Vol. 280 (44). — P. 37021-37032.
- Hegmans J.P., Hemmes A., Hammad H. et al. Mesothelioma environment comprises cytokines and T-regulatory cells that suppress immune responses // Eur Respir J. — 2006. — Vol. 27 (6). — P. 1086-1095.
- Jablonska E., Puzewska W., Marcinczyk M., et al. iNOS expression and NO production by neutrophils in cancer patients // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.). — 2005. — Vol. 53. — P. 170-179.
- Klink M., Jastrzebska K., Nowak M. et al. Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation *in vitro* // Scand J Immunol. — 2008. — Vol. 68 (3). — P. 328-336.
- Mueller M.M., Fusenig N.E. Friends or foes — bipolar effects of the tumour stroma in cancer // Nat Rev Cancer. — 2004. — Vol. 4 (11). — P. 839-849.
- Piccard H, Muschel RJ, Opdenakker G. On the dual roles and polarized phenotypes of neutrophils in tumor development and progression // Crit Rev Oncol Hematol. 2012. — Vol. 82 (3). — P. 296-309.
- Swann J. B., Smyth M. J. Immune surveillance of tumor // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 1137—1146.
- Suzuki K., Hino M., Kutsuna H. et al. Selective activation of p38 mitogen-activated protein kinase cascade

- in human neutrophils stimulated by IL-1beta // *J Immunol.* — 2001. — Vol 167. — P. 5940-5947.
24. Trellakis S, Farjah H, Bruderek K. et al. Peripheral blood neutrophil granulocytes from patients with head and neck squamous cell carcinoma functionally differ from their counterparts in healthy donors // *Int J Immunopathol Pharmacol.* — 2011. — Vol. 24, № 3. — P. 683-693.
25. Wu Q. D., Wang J. H., Condron C. et al. Human neutrophils facilitate tumor cell transendothelial migration // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. 814—822.

Поступила в редакцию 27.11.2013 г.

*T.P.Gening, T.V.Abakumova, I.I.Antoneeva,
Gening S.O., Peskov A.B., Dolgova D.R.*

Cytokine status and phenotype of neutrophils in the progression of cervical cancer

State University, Ulyanovsk

There were assessed morphofunctional state of peripheral blood neutrophils and cytokine status in the serum of primary

patients with progression of cervical cancer in the dynamics. Against the background of increasing the total number of neutrophils it was occurred a significant reduction in the phagocytic activity, aerobic and anaerobic bactericidal activity, an increase of the rigidity of the membrane and the change of cell cytoarchitectonics at Ib-IIa stage of the disease. At the same stage, in neutrophils there were reduced the level of IL-1 β and its receptor IL-1Ra as well as the number of IFN- γ . Wherein there was increased the level of pro-inflammatory cytokine TNF- α . Cytokine status of the serum, characterized by significant boosting of IL-1Ra and IL-18 while lowering TNF- α , IFN- γ and IL-2, was advantageous for tumor progression and was detected at Ib-IIa stage of cervical cancer. The observed changes of cytokine status in the serum and morphofunctional state of neutrophils were discussed in the light of connection with the possibility of potential pro-tumor effect of the latter.

Key words: neutrophils, cervical cancer, cytokines