

# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 571.27:616-006.6

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИКРОФАГОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И СПЕКТР ПРОДУЦИРУЕМЫХ ИМИ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ<sup>1</sup>

Т.В. Абакумова, И.И. Антонеева, Т.П. Генинг, Д.Р. Долгова,  
С.О. Генинг, О.С. Воронова, И.В. Волгина

*Ульяновский государственный университет*

В нейтрофилах периферической крови 109 первичных больных раком шейки матки на I-IV стадиях по FIGO с целью оценки возможности развития проопухолового действия исследовали фагоцитарную и цитотоксическую активность, а также спектр продуцируемых цитокинов. В динамике опухолевой прогрессии выявлено увеличение абсолютного и относительного количества Нф, снижение фагоцитарной активности, снижение бактерицидности, выраженное на Ib-IIa стадиях. Спектр цитокинов, продуцируемых нейтрофилами, характеризовался выраженным повышением уровня IL-10 и снижением уровней IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$  на Ib-IIa стадиях заболевания.

**Ключевые слова:** цитокины, нейтрофилы, рак шейки матки.

**Введение.**<sup>1</sup> При прогрессировании неоплазмы микрофагоциты могут оказывать прямое цитостатическое и цитотоксическое действие на опухолевые клетки [13]. Существуют данные о концентрации нейтрофилов (Нф) в зоне интенсивного роста опухоли и ингибировании ими поверхностной диффузии опухолевых клеток [11]. Нейтрофилы разрушают опухолевые клетки, в т.ч. и с помощью активных форм кислорода (АФК) [26]. В то же время показано, что продуцируемая гранулоцитами перекись водорода подавляет реакции адаптивного иммунитета [27], усиливает ангиогенез и метастазирование на поздних стадиях развития опухоли, в т.ч. и с помощью цитокинов [34].

Установлено, что раковые клетки секретируют широкий спектр цитокинов, в результате чего создается микроокружение развивающейся опухоли [18, 21, 24]. При этом выявлена связь уровня секретируемых опухолью цитокинов и хемотаксических факторов

со степенью участия Нф в иммунном ответе [26, 31]. Предположение о том, что цитокины при этом запускают в Нф процессы, активирующие основные внутриклеточные регуляторные системы, находит экспериментальное подтверждение. Так, в частности, показана *in vitro* способность TNF- $\alpha$  и IL-8 модулировать активность NADPH-оксидазы Нф [16, 19, 25, 29]. Существует мнение, что хроническое воспаление, имеющее место при развитии опухоли, сопровождается увеличением уровня цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-4) [31, 33], что подавляет вхождение Нф в апоптоз и удлиняет время их жизни [20]. В результате праймирования цитокинами на плазматической мембране Нф усиленно экспрессируются адгезивные молекулы во взаимодействии с межклеточным матриксом и эндотелием сосудов [14]. Миграция опухолевых клеток происходит при участии тех же интегринов, что и миграция Нф. Следствием возрастания количества клеток-предшественников в костном мозге считается увеличение абсолютного числа Нф при прогрессировании опухоли [17].

<sup>1</sup> Работа поддержана грантом в рамках Государственного задания Минобрнауки России.

Таким образом, данные литературы и результаты наших исследований [5, 10] свидетельствуют о том, что злокачественная опухоль модифицирует морфофункциональное состояние периферических Нф. Информация об участии цитокинов в этом процессе представляется значимой при разработке схем иммунотерапии в зависимости от биологического портрета опухоли и стадии опухолевой прогрессии.

**Цель исследования.** Изучение функционального состояния периферических Нф и уровня продуцируемых ими провоспалительных цитокинов при прогрессировании рака шейки матки *in vivo*.

**Материалы и методы.** Обследуемая группа состояла из 109 первичных больных раком шейки матки (РШМ) I–IV стадий по классификации FIGO, подвергавшихся обследованию в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического диспансера. Контрольную группу составили практически здоровые женщины ( $n=30$ ). Подбор пациенток проводили строго 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 стадии (начальный рак) – первая группа; Ib–IIa стадий (местно-ограниченный рак) – вторая группа и IIb–IV стадий (распространенный рак) – третья группа.

Нф выделяли из венозной крови путем центрифугирования на двойном градиенте плотности фиколла-урографина (плотность 1,117 и 1,077 г/мл) и ресуспендировали в забуференном физиологическом растворе.

Исследование фагоцитарной активности Нф проводили стандартным методом с использованием дрожжевых клеток. Рассчитывали фагоцитарный индекс по Гамбургеру –

процент фагоцитирующих Нф через 5, 30 и 60 мин инкубации, фагоцитарное число (ФЧ) – по Райту и индекс завершенности фагоцитоза:  $ИЗФ = ФЧ 5' / ФЧ 60'$ . Кроме того, в Нф цитохимически определяли активность миелопероксидазы (МПО) с бензидином, уровень катионных белков (КБ) по Шубичу, щелочной фосфатазы (ЩФ) по Rutenburg, долю активных нейтрофилов в спонтанном вэри-анте с восстановлением нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Результаты выражали в виде среднего цитохимического коэффициента.

Для оценки спонтанной продукции цитокинов в сыворотке крови и лизате Нф определяли концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) с использованием твердофазного иммуноферментного метода. В результате проведенных исследований установлено, что распределение показателей уровня цитокинов отличалось от распределения Гаусса, поэтому в качестве центральной характеристики применяли медиану, а при сравнении использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

**Результаты и обсуждение.** В ходе исследований установлено, что при РШМ абсолютное и относительное количество периферических Нф значительно повышается на Ib–IIa стадиях 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 стадии  $40,4 \pm 5,4$  %, на Ib–IIa стадиях –  $30,6 \pm 4,4$  % и на IIb–IV стадиях –  $35,1 \pm 5,9$  % против  $70,8 \pm 0,4$  % в контроле. 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 стадиях против  $1,97 \pm 0,18$  у.е. в контроле. При этом фагоцитоз при РШМ идет, видимо, по незавершенному типу, так как ИЗФ на всех клинических стадиях заболевания меньше 1,0.

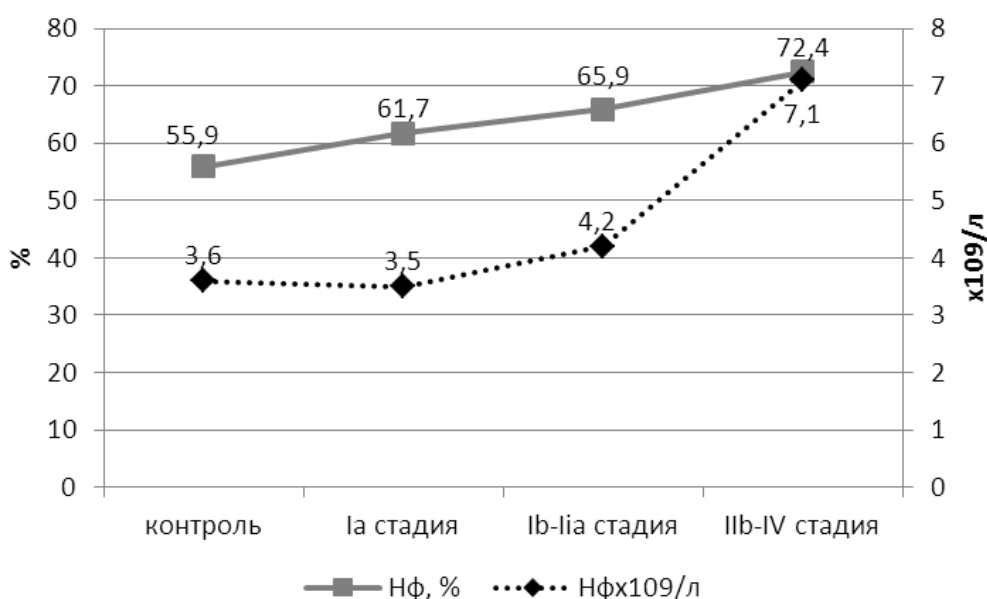


Рис. 1. Абсолютное и относительное количество Нф на различных клинических стадиях РШМ

Непосредственная цитотоксическая активность Нф проявляется при активации секреторной дегрануляции. У Нф имеется 4 типа гранул. Азурофильные гранулы содержат нейтральные протеазы, в т.ч. МПО. Именно эти гранулы мобилизуются при фагоцитозе и участвуют в образовании фаголизосом. Роль МПО в контроле опухолевой трансформации была показана как в работах *in vitro* с очищенной МПО и МПО-содержащими клетками, так и клиническими данными о повышенной чувствительности пациентов с дефицитом МПО к развитию злокачественных опухолей. С другой стороны, МПО участвует в повреждении тканей при хроническом воспалении в результате использования для окисления АФК, продуцируемых фагоцитами [1, 12]. По данным литературы, активность МПО снижается в периферических Нф по сравнению с контролем при различной локализации опухоли в эксперименте [2, 4]. Мы показали увеличение активности МПО при РШМ по сравнению с контролем на всех клинических стадиях заболевания (рис. 2).

Нами выявлено, что характеризующий способность Нф к внутриклеточному и экстракеллюлярному киллингу уровень КБ значительно снижался в Нф больных РШМ на

Ib–IIa стадиях (рис. 2). КБ формируют водные каналы в мембранах, что приводит к лизису клетки. Снижение уровня КБ в периферических Нф показано при различной локализации злокачественной опухоли [3]. В наших исследованиях установлено, что количество Нф, активированных в спонтанном НСТ-тесте и продуцирующих АФК, возрастает на Ia стадии (рис. 2), что может инициировать «всплеск» свободно-радикальных процессов, приводящий к дестабилизации клеточных мембран самих Нф, а значит, нарушить распределение мембранных рецепторов, которые обеспечивают их взаимодействие с эндо-телием сосудов. Это не позволяет создать полноценно функционирующий пул Нф в тканях.

Кислая и щелочная фосфатазы – гидролитические ферменты специфических гранул Нф, принимающие активное участие в анаэробном метаболизме, в частности в переваривании остатков, поглощенных Нф [6]. Нами установлено повышение активности кислой фосфатазы (КФ) в периферических Нф, значимое по сравнению с контролем, на Ib–IIa стадиях (рис. 2). Активность ЩФ на всех клинических стадиях заболевания изменялась в пределах коридора нормы.

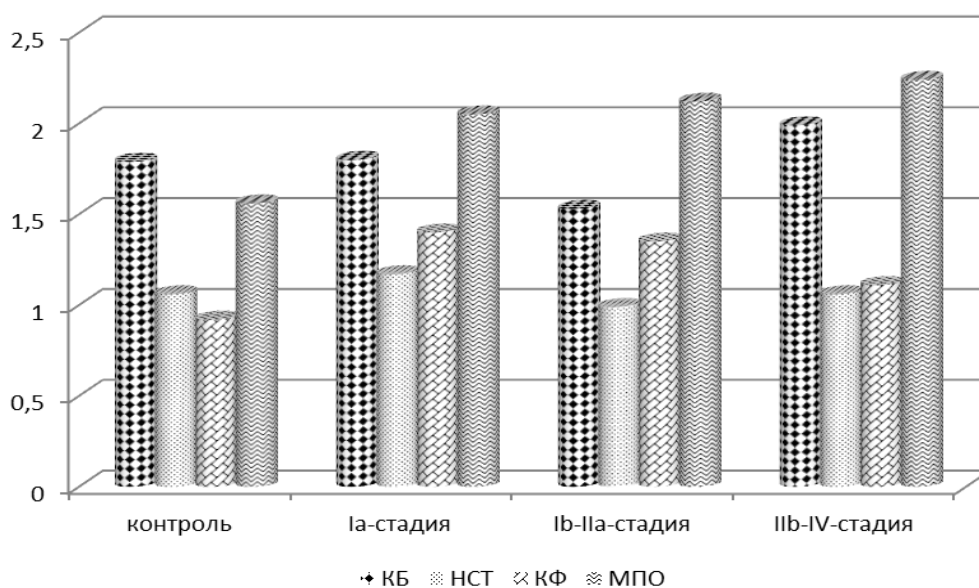


Рис. 2. Показатели секреторной активности периферических Нф при прогрессировании РШМ

В эксперименте В.Н. Мальцевой с соавт. показано, что развитие опухоли в организме животного сопровождается последовательными изменениями морфофункционального состояния периферических Нф [4]. 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 резко и значительно снижается их фагоцитарная активность при нарушении завершенности фагоцитоза, но возрастает доля активных Нф в НСТ-тесте, активность МПО и КФ. При местно ограниченном процессе (Ib–IIa стадии) абсолютное количество Нф значимо увеличивается, но продолжает снижаться фагоцитарная активность, резко снижено и количество Нф, активированных в спонтанном НСТ-тесте, не изменяется активность МПО, определяющая аэробную бактерицидность. Остается повышенной активность КФ, и значимо 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.

На сегодня считается доказанной роль Нф в формировании «цитокиновой сети». При этом, с одной стороны, они могут сек-

ретировать ряд провоспалительных (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10 и т.д.) цитокинов [3]. С другой стороны, они могут отвечать на воздействие провоспалительных цитокинов повышением экспрессии генов, участвующих в реализации фагоцитоза, и экспрессией рецепторов, присутствующих на антиген-презентирующих клетках [15, 32]. В то же время раковые клетки секретируют широкий спектр цитокинов, обладающих ангиогенными и иммуносупрессивными свойствами [23]. В экспериментах *in vitro* показано, что активация провоспалительной активности Нф может быть следствием влияния опухолевых клеток на сигнальные пути [22]. Существует мнение, что смена противоопухолевого действия Нф на проопухолевое может быть результатом влияния биологически активных веществ, в т.ч. цитокинов, продуцируемых опухолью [20, 33]. В своих работах с экспериментальными опухолями и на клиническом материале мы показали, что развитие злокачественной опухоли в организме сопровождается изменением морфофункционального состояния Нф [7–9].

В результате проведенных исследований нами было установлено значимое повышение уровня IL-6 и IFN- $\gamma$ , тенденция к увеличению IL-1 $\beta$  и IL-10 и снижение уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови на Ia стадии заболевания (рис. 3).

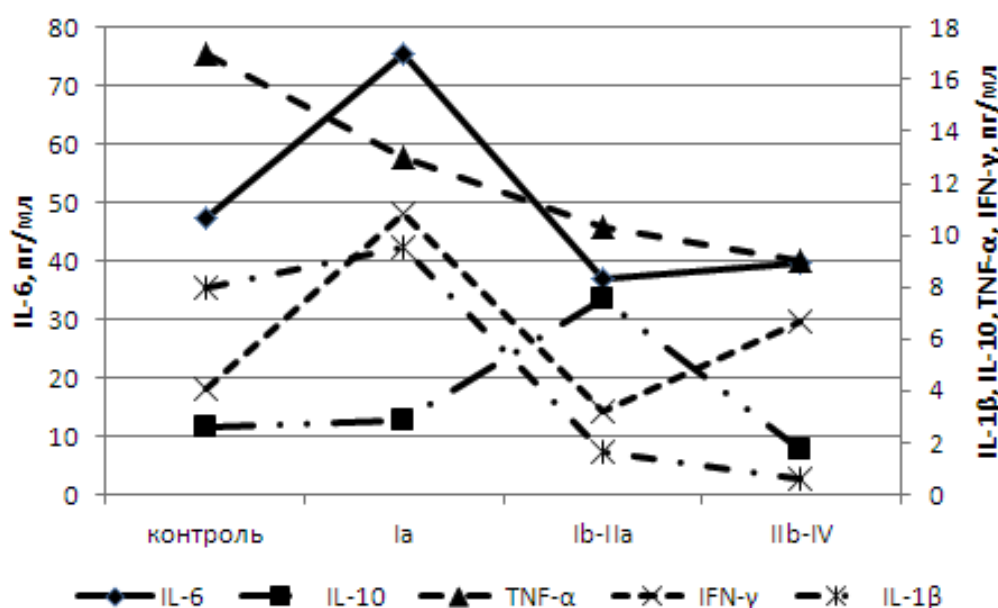


Рис. 3. Динамика спонтанной продукции цитокинов в сыворотке крови при прогрессировании РШМ

В лизате Нф уровни IL-6 и IL-10 также возрастали, IFN-γ был на уровне контроля, но значительно возрастал уровень TNF-α, и снижался по сравнению с контролем уровень IL-18, IL-1β и IL-1Ra (табл. 1). 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 (табл. 1). Это снижение коррелирует с падением фагоцитарной активности Нф на стадиях Ib-IIa ( $r=0,3550$ ;  $p<0,02$ ) и IIb-IV ( $r=0,5600$ ;  $p<0,02$ ). В то же время ряд экспериментов показывает, что Нф повреждают опухолевые клетки с помощью растворимых медиаторов (TNF-α, IL-1β, IFN-γ). Определяемые нами уровни TNF-α в лизате Нф были значимо повышены на всех стадиях заболевания (табл. 1), в то время как уровни IL-1β были снижены, а IFN-γ – сни-

жены до 0 на стадиях Ib-IIa либо оставались на уровне нормы на остальных стадиях.

IL-1β занимает важное место среди цитокинов, продуцируемых Нф. Он способен активировать и праймировать зрелые клетки, усиливать в них продукцию супероксиданиона, хемотаксис и дегрануляцию, повышать жизнеспособность и замедлять апоптоз. Однако для оптимальной активации IL-1β необходимы его высокие концентрации. Все свои эффекты IL-1β может осуществлять через взаимодействие с рецепторами IL-1Ra. Нами установлено пониженное количество IL-1Ra в лизате Нф больных уже на Ia стадии и значимо снижающееся при прогрессировании заболевания (табл. 1). При оценке корреляции уровня IL-1β в сыворотке крови с активностью Нф в спонтанном НСТ-тесте нами установлены слабые коррелятивные связи на Ib-IIa ( $r=0,3551$ ;  $p<0,02$ ) и IIb-IV стадиях ( $r=0,3590$ ;  $p<0,02$ ).

Таблица 1

## Динамика уровня цитокинов (пг/мл) в лизате Нф при прогрессировании РШМ

	IL-1 $\beta$	IL-1Ra	IL-2	IL-6	IL-10	IL-18	TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$
Доноры, n=30	12,908 $\pm$ 6,253 (0-42,268)	3000 $\pm$ 0,001 (3000-3000)	81,329 $\pm$ 17,314 (32,46-127,416)	1,504 $\pm$ 0,3499 (0,65-3,521)	68,163 $\pm$ 17,619 (0-139,828)	39,797 $\pm$ 24,46 (5,378-160,664)	1,5835 $\pm$ 0,5149 (0-5,674)	1,007 $\pm$ 0,446 (1,661-3,557)
РШМ Ia стадии, n=24	8,074 $\pm$ 4,048 (0-15,19)	2831,42 $\pm$ 168,576 (2325,697-3000)	68,497 $\pm$ 0 (0-97,459)	2,276 $\pm$ 0,43 (1,326-3,414)	96,93 $\pm$ 29,04 (15,04-141,795)	24,289 $\pm$ 18,892 (2,1-137,498)	3,435 $\pm$ 1,183 (0-7,9)	0,97 $\pm$ 0,652 (0-6,47)
РШМ Ib-IIa стадий, n=24	3,739 $\pm$ 1,2939 (0-8,102)	2404,232 $\pm$ 384,3915 (918,225-3000)	49,1673 $\pm$ 13,958 (8,763-91,878)	0,555 $\pm$ 0,239 (0-1,144)	88,37 $\pm$ 22,807 (5,44-145,503)	72,265 $\pm$ 36,705 (6,885-193,662)	4,68 $\pm$ 1,53 (0-14,39)	0
РШМ Ib-IV стадий, n=24	4,66 $\pm$ 3,0727 (0,415-10,631)	1702,33 $\pm$ 664,029 (808,864-3000)	65,782 $\pm$ 7,524 (58,258-73,306)	0,872 $\pm$ 0,463 (0-1,575)	93,713 $\pm$ 55,21 (0-191,147)	93,74233 $\pm$ 59,2928 (6,159-369,999)	7,75 $\pm$ 3,1865 (0-21,3)	0,9797 $\pm$ 0,9635 (0-6,76)

**Заключение.** В результате проведенных исследований установлено на фоне возрастания общего количества Нф снижение их фагоцитарной активности, бактерицидности и возрастание ригидности мембраны, наиболее выраженное на Ib-IIa стадиях РШМ. Одновременное снижение уровня продуцируемого нейтрофилами IL-1 $\beta$  и IL-1Ra, уровня IFN- $\gamma$  позволяет предполагать возникновение на этой стадии РШМ проопухолевого эффекта Нф.

1. *Антонеева И. И.* Нейтрофильные гранулоциты в динамике прогрессии рака яичников / И. И. Антонеева // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 8. – С. 43–46.

2. Взаимодействие церулоплазмينا, лактоферрина и миелопероксидазы / А. В. Соколов [и др.] // Биохимия. – 2007. – № 4. – С. 506–514.

3. *Лаврова В. С.* Нейтрофилы и злокачественный рост / В. С. Лаврова, Н. В. Васильев. – Томск : Изд-во ТГУ, 1992. – 124 с.

4. Наблюдение в динамике модификации функциональной активности периферических нейтрофилов и ее регуляции при росте опухоли *in vivo* / В. Н. Мальцева [и др.] // Цитология. – 2006. – Вып. 12. – С. 1000–1009.

5. Нейтрофильный статус при раке шейки матки Ia стадии / Т. В. Абакумова [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 2. – С. 65–68.

6. *Нестерова И. В.* Нейтрофильные гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы / И. В. Нестерова, И. Н. Швыдченко, В. А. Роменская // Аллергология и иммунология. – 2008. – № 4. – С. 432–436.

7. Роль цитокинов в развитии полимодальных локальных и дистантных эффектов при прогрессировании рака шейки матки / Т. П. Генинг [и др.] / Сб. статей Международной конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация». – Пущино, 2013. – С. 519–523.

8. Синдром опухоль-ассоциированного вторичного иммунодефицита на различных клинических стадиях рака шейки матки / И. И. Антонева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 14–15.
9. Функциональная неравнозначность нейтрофилов периферической крови при экспериментальном раке шейки матки / Т. В. Абакумова [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2012. – Прил. – С. 12–13.
10. Цитоархитектоника и фагоцитарная активность нейтрофилов больных раком шейки матки при фемтосекундном лазерном излучении *in vitro* / Т. В. Абакумова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 3. – С. 34–37.
11. *Bru A.* Pinning of tumoral growth by enhancement of the immune response / A. Bru, S. Albertos, J. A. Lopez Garcia-Asenjo // *Phys. Rev. Lett.* – 2004. – Vol. 92. – P. 8101–8104.
12. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion / L. Zitvogel [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 715–727.
13. CD95L mediates tumor counterattack *in vitro* but induces neutrophil-independent tumor rejection *in vivo* / F. H. Igney [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 113. – P. 78–87.
14. *Chuluyan H. E.* 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 / H. E. Chuluyan, B. J. Lang, A. C. Issekutz // *J. Neurosci Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 649–655.
15. *Cossatella M. A.* The neutrophil. An emerging regulator of inflammatory and immune response / M. A. Cossatella // *Chemical Immunology and Allergy.* – 2003. – Vol. 83. – P. 232.
16. Distinct ligand-dependent roles for p38 MAPK in priming and activation of the neutrophil NADPH oxidase / G. E. Brown [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 27059–27068.
17. Hyperfunction of neutrophils in a patient with BCR/ABL negative chronic myeloid leukemia: a case report with *in vitro* studies / K. Watari [et al.] // *Cancer. Aug.* – 2000. – Vol. 89. – P. 551–560.
18. IL-6 secretion by a rat T9 glioma clone induces a neutrophil-dependent antitumor response with resultant cellular, anti-glioma immunity / M. R. Graf [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 121–129.
19. Interleukin-8-induced priming of neutrophil oxidative burst requires sequential recruitment of NADPH oxidase components into lipid rafts / C. Guichard [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 37021–37032.
20. *Ishikawa F.* New biodefense strategies by neutrophils / F. Ishikawa, S. Miyazaki // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* – 2005. – Vol. 53. – P. 226–233.
21. *Kato T.* Regulation of neutrophil functions by proinflammatory cytokines / T. Kato, S. Kitagawa // *Int. J. Hematol.* – 2006. – Vol. 84. – P. 205–209.
22. *Klink M.* Ovarian cancer cells modulate human blood neutrophils response to activation *in vitro* / M. Klink, K. Jastrzemska, M. Nowak // *Scand. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 68. – P. 328–336.
23. Mesothelioma environment comprises cytokines and T-regulatory cells that suppress immune responses / J. P. Hegmans [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1086–1095.
24. *Mueller M. M.* Friends or foes – bipolar effects of the tumor stroma in cancer / M. M. Mueller, N. F. Fusenig // *Nature Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 839–849.
25. *Ohira T.* Protein phosphorylation in neutrophils monitored with phosphospecific antibodies / T. Ohira, Q. Zhan, Q. Ge // *J. Immunol. Methods.* – 2003. – Vol. 281. – P. 79–94.
26. Oxidative burst and anticancer activities of rat neutrophils / M. Zivkovic [et al.] // *Biofactors.* – 2005. – Vol. 24. – P. 305–312.
27. *Schmielau J.* Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T-cell function in advanced cancer patients / J. Schmielau, O. J. Finn // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 4756–4760.
28. *Segal A. W.* How neutrophils kill microbes / A. W. Segal // *Ann. Rev Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 197–223.
29. Sequential activation of class IB and class IA PI3K is important for the primed respiratory burst of human but not murine neutrophils / A. M. Condliffe [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106. – P. 1432–1440.
30. *Shojaei F.* Role of Bv8 in neutrophil-dependent angiogenesis in a transgenic model of cancer progression / F. Shojaei, M. Singh, J. D. Thompson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 2640–2645.
31. The intriguing role of polymorphonuclear neutrophils in antitumor reactions / E. Di Carlo [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – P. 339–345.
32. Transdifferentiation of polymorphonuclear neutrophils: acquisition of CD83 and other functional characteristics of dendritic cells / C. Iking-Konert [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl.).* – 2001. – Vol. 79. – P. 464–474.
33. *Visser K. E.* Paradoxical role of the immune system during cancer development / K. E. Visser, A. de Eichten, L. M. Coussens // *Nature. Rev. Cancer.* – 2006. – Vol. 6. – P. 24–37.
34. *Wu Q. D.* Human neutrophils facilitate tumor cell transendothelial migration / Q. D. Wu, J. H. Wang, A. Condrón // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 814–822.

---

**FUNCTIONAL STATUS OF MICROPHAGOCYTES  
OF THE PERIPHERAL BLOOD AND A RANGE  
OF CYTOKINES PRODUCED BY THEM IN CERVICAL CANCER**

**T.V. Abakumova, I.I. Antoneeva, T.P. Gening, D.R. Dolgova,  
S.O. Gening, O.S. Voronova, I.V. Volgina**

*Ulyanovsk State University*

Phagocytic and cytotoxic activity as well as a range of produced cytokines was investigated in a peripheral blood neutrophils (NF) by 109 primary cervical cancer patients at stage of I-IV by FIGOs to be assess the possibility of pro-tumoral activities. An increase in the absolute and relative number of NF, a decrease of phagocytic activity, a decrease of bactericidal which expressed at stage Ib-IIa was shown in the dynamics of tumor progression. The range of cytokines produced by neutrophils was characterized by a marked increase in the level of IL-10 and a reduce of IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, TNF- $\alpha$  on the Ib-IIa stage of disease.

**Keywords:** cytokines, neutrophils, cervical cancer.