

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ОБРАЗОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

© 2019 г. Т. В. Абакумова^{1*}, Т. П. Генинг¹, Д. Р. Долгова¹,
И. И. Антонеева^{1,2}, С. О. Генинг^{1,2}

*E-mail: taty-abakumova@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия;

²ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, Ульяновск, Россия

Поступила: 20.02.2019. Принята: 05.03.2019

Показано влияние IL-8 и IL-18 на способность циркулирующих нейтрофилов образовывать внеклеточные ловушки (НВЛ), способствующие пролиферации и метастазированию опухолевых клеток. Целью исследования явилась оценка влияния уровня IL-8 и IL-18 в сыворотке крови на образование НВЛ при распространенном раке яичников. Нами установлено, что повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-18 в динамике прогрессирования РЯ сопровождается снижением числа НВЛ и повышением индекса НВЛ, формируемых циркулирующими нейтрофилами, что, возможно, свидетельствует о снижении киллерной функции последних.

Ключевые слова: нейтрофилы, внеклеточные нейтрофильные ловушки, рак яичников, IL-8, IL-18

DOI: 10.31857/S102872210006765-6

Адрес: 432017 Ульяновск, ул. Архитектора Ливчака, д. 2, ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Институт медицины, экологии и физической культуры. Абакумова Татьяна Владимировна.

Тел./факс: +7(8422) 327071.

E-mail: taty-abakumova@yandex.ru

Авторы:

Абакумова Т. В., к.б.н., доцент, доцент кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия;

Генинг Т. П., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия;

Долгова Д. Р., доцент, доцент кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия;

Антонеева И. И., д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия, заведующая гинекологическим отделением ГУЗ ОКОД, Ульяновск, Россия;

Генинг С. О., аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия, врач-онколог отделения химиотерапии гемобластозов и солидных опухолей, Ульяновск, Россия.

В настоящее время конкретных стратегий скрининга или профилактики рака яичников не

существует и в большинстве случаев диагностируется поздняя стадия развития опухоли. Плохой прогноз эпителиальной карциномы яичника связывают с повышенным уровнем IL-8 и IL-18 [1, 2]. Последние усиливают ангиогенез, метастазирование эпителиальной карциномы яичника [3]. Доказана неоднозначная роль нейтрофилов (Нф) в развитии рака [4]. IL-18 и IL-8 способны модулировать функции Нф, индуцируя образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [5]. Рядом исследований показана важная роль НВЛ в развитии и метастазировании опухоли [6].

Целью исследования явилась оценка влияния уровня IL-8 и IL-18 в сыворотке крови на образование внеклеточных ловушек периферическими нейтрофилами при распространенном раке яичников (РЯ).

Объектом исследования явились Нф периферической крови 30 больных РЯ, проходившие лечение в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере. В группу контроля вошли практически здоровые женщины (n=15). Для подсчета внеклеточных ловушек нейтрофилов, выделенных из периферической

крови использовали метод Долгушина И. И. с соавт. (2010). Определяли активность фагоцитоза (АФ, %) и индекс фагоцитоза (ИФ, у.е.), число (ЧНЛ, %) и индекс нейтрофильных ловушек (ИНЛ, у.е.) [7]. Уровень спонтанной продукции ИЛ-8 и ИЛ-18 определяли твердофазным иммуноферментным методом в сыворотке крови (ЗАО «Вектор-Бест-Волга», Россия). Связь между параметрами анализировали с использованием критерия Манна-Уитни ($p \leq 0,05$) и коэффициента корреляции Спирмена (r).

Нами установлено, что на III стадии РЯ на фоне повышенного уровня ИЛ-8 ($22,49 \pm 1,17$ пг/мл ($17,938 - 28,039$) против $12,45 \pm 2,73$ пг/мл ($7,848 - 23,188$) в контроле, $p = 0,0006$) и ИЛ-18 ($538,18 \pm 111,10$ пг/мл ($216,249 - 1518,002$) против $310,70 \pm 92,75$ пг/мл ($0 - 874,858$), $p = 0,0364$) увеличивается количество Нф со сниженным ИФ ($1,09 \pm 0,04$ у.е. против $1,52 \pm 0,07$ у.е. в контроле, $p = 0,0001$) и ЧНЛ ($0,94 \pm 0,20$ у.е. против $1,50 \pm 0,29$ у.е. в контроле, $p = 0,0169$). Выявлена корреляционная связь средней силы между уровнем ИЛ-18 и ИФ ($r = -0,4181$).

На IV стадии РЯ наблюдается дальнейшее повышение ИЛ-8 (до $83,94 \pm 23,51$ пг/мл ($29,934 - 132,667$)) и ИЛ-18 (до $581,56 \pm 123,81$ пг/мл ($123,81 - 1064,57$)). При этом количество Нф снижается практически до контроля. Однако ИНЛ значимо увеличивается относительно группы контроля ($12,8 \pm 5,31\%$ против $1,33 \pm 0,33\%$, $p = 0,0072$). Выявлена сильная корреляционная связь уровня ИЛ-8 с индексом ловушек ($r = 0,6000$).

Таким образом, повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-18 в динамике прогрессирования РЯ сопровождается снижением ЧНЛ и повышением ИНЛ, формируемых циркулирующими Нф, что, возможно, свидетельствует о снижении киллерной функции последних.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МК-3196.2018.7).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sanguinete M. M. M., Oliveira P. H., Martins-Filho A., Micheli D. C., Tavares-Murta B. M., Murta E. F. C., Nomenclini R. S. Serum IL-6 and IL-8 Correlate with Prognostic Factors in Ovarian Cancer. *Immunol Invest.* 2017; 46(7); 677–688. doi: 10.1080/08820139.2017.1360342.
2. Medina L., Rabinovich A., Piura B., Dyomin V., Levy R. S., Huleihel M. Expression of IL-18, IL-18 binding protein, and IL-18 receptor by normal and cancerous human ovarian tissues: possible implication of IL-18 in the pathogenesis of ovarian carcinoma. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:914954. doi: 10.1155/2014/914954.
3. Yin J., Zeng F., Wu N., Kang K., Yang Z., Yang H. Interleukin-8 promotes human ovarian cancer cell migration by epithelial-mesenchymal transition induction in vitro. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17(5); 365–70. doi: 10.1007/s12094-014-1240-4.
4. Coffelt S. B., Wellenstein M. D., de Visser K. E. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16(7); 431–46. doi: 10.1038/nrc.2016.52.
5. Garley M., Jabłońska E., Surażyński A., Grubczak K., Ratajczak-Wrona W., Iwaniuk A., Dabrowska D., Palaka J. A., Moniuszko M. Cytokine Network & NETs. *Folia Biol (Praha).* 2017; 63(5–6); 182–189.
6. Erpenbeck L., Schön M. P. Neutrophil extracellular traps: protagonists of cancer progression? *Oncogene.* 2017; 36(18); 2483–2490. doi: 10.1038/onc.2016.406.
7. Долгушин И. И., Шишкова Ю. С., Семенова А. Б., Казачков Е. Л., Важенин А. В., Шаманова А. Ю., Димов Г. П. Взгляд на роль нейтрофильного внеклеточного ДНК, как компонента микроокружения опухоли, в процессах канцерогенеза. *Уральский медицинский журнал.* 2014, 2(116), 19–22. [Dolgushin I. I., Shishkova Y. S., Semenova A. B., Kazachkov E. L., Vagenin A. V., Shamanova A. Y., Dimov G. P. View on the role of neutrophils extracellular DNA as a component of the microenvironment of tumor in the process of carcinogenesis. *Ural Medical Journal.* 2014; 2(116); 19–22.]

**INFLUENCE OF THE LEVELS OF THE PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES
ON THE FORMATION OF EXTRACELLULAR NEUTROPHILIC TRAPS
IN DISSEMINATED OVARIAN CANCER**

© 2019 T. V. Abakumova^{1*}, T. P. Gening¹, D. R. Dolgova¹,
I. I. Antoneeva^{1,2}, S. O. Gening^{1,2}

*E-mail: taty-abakumova@yandex.ru

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Regional Clinical Oncologic Center, Ulyanovsk, Russia

Received: 20.02.2019. **Accepted:** 05.03.2019

The effect of IL-8 and IL-18 on the ability of circulating neutrophils to form extracellular traps (NET), contributing to the proliferation and metastasis of tumor cells, is shown. The aim of the study was to evaluate the effect of IL-8 and IL-18 in serum on the formation of NETs in advanced ovarian cancer. We have found that an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines IL-8 and IL-18 in the dynamics of progression of OC is accompanied by a decrease in the number of NETs and an increase in the index of NET formed by circulating neutrophils, which may indicate a decrease in the killer function of the latter.

Key words: neutrophils, extracellular neutrophil traps, ovarian cancer, IL-8, IL-18

Authors:

Abakumova T. V., ✉ Ph.D., Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, UISU, Ulyanovsk, Russia.

E-mail: taty-abakumova@yandex.ru;

Gening T. P., Doctor of Biological sciences, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology, UISU, Ulyanovsk, Russia;

Dolgova D. R., Ph.D., Associate Professor at the Department of Physiology and Pathophysiology, UISU, Ulyanovsk, Russia;

Antoneeva I. I., Doctor of medical sciences, Associate Professor, professor at the department of oncology and radiology, UISU, Ulyanovsk, Russia, Head of the gynecological department of the Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia;

Gening S. O., graduate student at the department of oncology and radiology, UISU, Ulyanovsk, Russia, Oncologist of the Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Solid Tumors, Ulyanovsk, Russia.