

О. М. Пясковська, І. В. Бойчук, О. Г. Федорчук, О. Р. Мельников,  
О. Й. Дасюкевич, Д. Л. Колесник, Г. І. Соляник

## Протипухлинна дія дихлорацетату щодо карциноми Ерліха

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології  
імені Р. Є. Кавецького НАН України, м. Київ

Ключові слова: карцинома Ерліха, дихлорацетат, залізо-сірчані центри, ОУ-комплекси, пухлиноасоційовані макрофаги, активні форми кисню та азоту

Створення нового протипухлинного засобу, який має значущу протипухлинну та антиметастатичну ефективність, високу селективність дії, низьку токсичність відносно нормальних органів та тканин, низьку собівартість, нетравматичний спосіб застосування, й досі залишається недосяжною мрією. Вирішення цієї проблеми, безсумнівно, лежить у межах унікальних властивостей злоякісної клітини, які відрізняють її від нормальної. До таких властивостей можна віднести аеробний гліколіз злоякісної клітини, уперше відкритий О. Варбургом [1].

Гліколіз як основний механізм генерації АТФ в пухлинних клітинах є слабо ефективним механізмом продукції енергії порівняно з диханням. Крім того, гліколіз активно задіяний в пластичних процесах, які зумовлюють високу проліферативну активність пухлинних клітин. Так, основним субстратом для синтезу більше ніж 80 % фосфоровмісних сполук є глюкоза. Тому можливості пухлинних клітин ефективно адаптуватися до метаболічного стресу, обумовленого інгібуванням гліколізу, є досить обмеженими, що відкриває перспективи індукувати загибель пухлинних клітин, створюючи в клітинах «метаболічну катастрофу». Саме тому сьогодні проводяться достатньо широкі доклінічні та клінічні дослідження агентів, здатних пригнічувати пухлинний процес за рахунок модифікації енергетичного метаболізму в пухлинних клітинах. Останнім часом перспективною мішенню дії таких агентів вважа-

ють піруватдегідрогеназу (ПДГ), яка є ключовим перемикачем енергетичного метаболізму клітин з гліколізу на окисне фосфорилування [2, 3]. Відомо, що активність ПДГ регулюється родиною кіназ піруватдегідрогенази. Дихлорацетат натрію (ДХА) як міметик пірувату здатний стимулювати окисне фосфорилування за рахунок інгібування кінази піруватдегідрогенази та підвищувати внаслідок цього активність ПДГ у пухлинних клітинах [4]. Протягом 30 років ДХА використовували для корекції молочнокислого ацидозу, зумовленого або високою інтенсивністю гліколізу, або дефектним диханням клітин. У 2008 році канадськими вченими була показана висока протипухлинна ефективність ДХА відносно багатьох типів пухлин та його низька токсичність відносно нормальних тканин. Така особливість ДХА зумовила початок активних наукових досліджень цього препарату в онкології [5, 6].

Сьогодні дані щодо протипухлинної ефективності ДХА є досить суперечливими. Так, існують досить вагомі докази, одержані як в дослідженнях *in vitro*, так і *in vivo*, доцільності використання ДХА як протипухлинного засобу [7]. В умовах *in vitro* з використанням багатьох ліній пухлинних клітин було зафіксовано здатність ДХА індукувати апоптоз пухлинних, але не нормальних клітин [8, 9]. Доклінічні дослідження *in vivo* виявили, з одного боку, високу протипухлинну ефективність ДХА щодо недрібноклітинного раку легень, гліобластоми, раку молочної залози та простати, а з іншого – відсутність протипухлинної дії стосовно нейробластоми, лімфоми, саркоми тощо [10]. При цьому вважають, що неефективність протипухлинної дії ДХА може бути пов'язана,

зокрема, з особливостями функціонування мітохондріальної системи клітин злоякісних новоутворень [11]. Така варіабельність протипухлинної активності ДХА зумовлює необхідність проведення експериментальних досліджень з аналізом впливу ДХА на роботу електрон-транспортного ланцюга мітохондрій пухлинних клітин.

*Мета дослідження* – вивчення впливу ДХА на кінетику росту солідного варіанту карциноми Ерліха, функціональний статус компонентів дихального ланцюга мітохондрій пухлинних клітин та функціональну активність пухлино-асоційованих макрофагів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самках масою 18,5–21,0 г, віком 2,0–2,5 міс розводки віварію Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України.

Усі дослідження на тваринах здійснювалися згідно із вимогами регіонального Комітету з етики роботи з піддослідними тваринами та з додержанням правил роботи з лабораторними тваринами.

Клітини карциноми Ерліха (106/тварину) перещеплювали підшкірно в область спини між верхніми кінцівками в 0,2 мл фізіологічного розчину. Після інокуляції пухлинних клітин тварин було розподілено на дві групи (по 10 мишей у кожній).

0,4 мл водного розчину ДХА вводили перорально зондом мишам дослідної групи через один день, починаючи з другого дня після перещеплення пухлинних клітин (усього 8 введень). Сумарна доза ДХА становила 1,3 мг/г ваги миші. Миші контрольної групи отримували по відповідній схемі воду для ін'єкцій.

З моменту формування пухлини тричі на один тиждень проводили вимірювання пухлини за допомогою штангенциркуля. Об'єм пухлини розраховували за формулою:

$$V = a \cdot b \cdot c,$$

де  $a$ ,  $b$ ,  $c$  – найбільший лінійний розмір у трьох взаємно перпендикулярних площинах.

Протипухлинну активність оцінювали на 17 добу після інокуляції пухлинних клітин за допомогою індексу гальмування росту пухлини ( $D$ ): який розраховували за формулою:

$$D = \frac{V_k - V}{V_k} \cdot 100 \%,$$

де  $V_k$  та  $V$  – середній об'єм пухлини відповідно в контрольній та дослідній групах.

Дослідження впливу ДХА на функціональний стан електрон-транспортного ланцюга мітохондрій (ЕТЛ Мх) пухлинних клітин, на функціональну активність пухлиноасоційованих макрофагів (ПАМ) та продукцію цими клітинами активних форм кисню та азоту (АФК) проводили на другий день після закінчення терапії (17 доба росту пухлини).

Для визначення впливу ДХА на функціональний стан ЕТЛ Мх пухлинних клітин з вилученої тканини пухлини готували циліндричні зразки каліброваних розмірів ( $d = 4,0$  мм,  $l = 25$ – $35$  мм), заморожували та зберігали при температурі рідкого азоту. Записи спектрів ЕПР зразків проводили в низькотемпературних умовах при 77 К на спектрометрі E-109 Varian (США) при амплітуді модуляції  $0,8 \cdot 10^{-4}$  Тл, потужності НВЧ-випромінювання 10,0 мВт, сталій часу приладу – 1,0 с. За даними спектрів ЕПР оцінювали рівні відновлених негемових залізо-сірчаних (Fe-S) центрів ( $g = 1,94$ ) ЕТЛ мітохондрій, нітрозильних (NO) комплексів гемового заліза ( $g_{\text{сеп}} = 2,01$ ) та Fe-S нітрозильних комплексів ( $g_{\text{сеп}} = 2,03$ ).

Для дослідження впливу ДХА на фагоцитуючу активність (поглинальна здатність) пухлиноасоційованих фагоцитів останні ідентифікували за допомогою антитіл до CD14 згідно із протоколом виробника (Becton Dikenson, USA). Визначення фагоцитуючої активності CD14+ клітин проводили за допомогою цитофлюориметричного методу з використанням міченого ФІТЦ стафілококу [12].

Визначення рівня продукції АФК пухлиноасоційованими макрофагами проводили за допомогою проточної цитофлюориметрії з використанням

діацетату 2,7-дихлородигідрофлуоресцеїну (Sigma, США) [12].

Статистичну обробку даних проводили з використанням описивної статистики, параметричного t-критерію Стьюдента та непараметричного критерію Манн-Уїтні з використанням Microsoft Excel, Microcal Origin та Statistica.

**Результати та їх обговорення.** Проведені дослідження показали високу протипухлинну активність ДХА відносно карциноми Ерліха. Відсоток гальмування росту пухлини після закінчення терапії складав 78 % (табл. 1).

При цьому суттєве гальмування росту пухлини спостерігалось на ранніх етапах росту (рис. 1). Максимальний протипухлинний ефект досягався після 5 введень ДХА у сумарній дозі 0,8 мг/г.

Як уже згадувалося, ДХА зумовлює в клітинах активацію окисного фосфорилування, ефективність якого безпосередньо залежить від стану ЕТЛ Мх. Нині можна вважати доведеним, що внесок мітохондрій у функцію клітини значно ширший за роль в енергетичному метаболізмі (окисне фосфорилування є найефективнішим процесом синтезу АТФ). Вони генерують АФК, які включаються в регуляцію багатьох фізіологічних процесів, але можуть бути летальними для клітини при їхній гіперпродукції. Саме тому можна припустити, що висока протипухлинна ефективність ДХА стосовно карциноми Ерліха зумовлена надвисоким рівнем генерації АФК у пухлині, що призводить до загибелі пухлинних клітин, не зважаючи на активацію дихлорацетатом окисного фосфорилування та синтезу АТФ.

Проведені дослідження показали, що ДХА зумовлював значне підвищення рівня NO-комплексів з Fe-S центрами більше ніж на 167 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з відповідним показником у

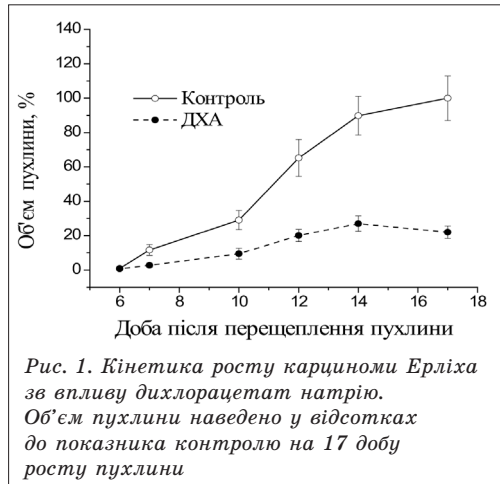


Рис. 1. Кінетика росту карциноми Ерліха зв впливу дихлорацетат натрію. Об'єм пухлини наведено у відсотках до показника контролю на 17 добу росту пухлини

контролі (рис. 2 А). Утворення таких комплексів призводить до інактивації Fe-S центрів в ЕТЛ Мх, порушує супряження окисного фосфорилування з диханням та може спричиняти загибель пухлинних клітин [13].

Треба відмітити, що вміст Fe-S центрів (що характеризує функціональну активність комплексу I ЕТЛ Мх) у пухлинах мишей, які отримували ДХА, статистично не відрізнявся від його рівня в контрольних тварин (рис. 2 Б), що вказує на те, що ДХА зумовлює суттєве збільшення продукції радикальних форм оксиду азоту як пухлинними клітинами, так і нормальними клітинами, інкорпорованими в пухлинний процес. На це вказує статистично достовірне 2-разове підвищення рівня нітрозильних комплексів гемового заліза в пухлинній тканині мишей після терапії ДХА (рис.2 В), а також результати досліджень впливу ДХА на функціональну активність ПАМ.

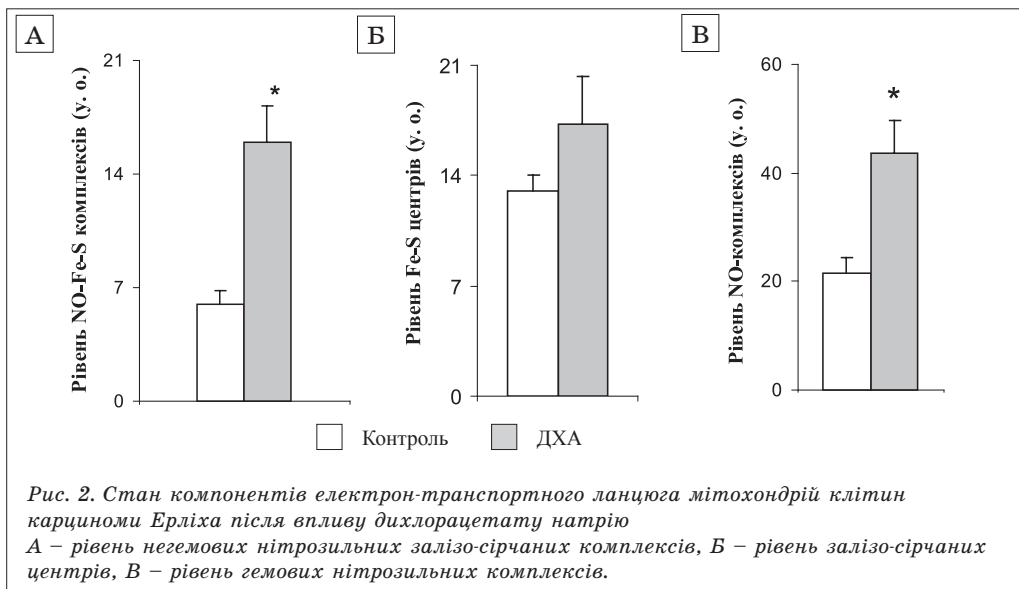
Відомо, що радикали оксиду азоту в пухлині виникають не тільки за рахунок їхнього підвищеного синтезу мітохондріальною NO-синтазою пухлинних клітин (яка є конститутивною ізоформою, локалізованою на внутрішній мембрані мітохондрії), а й за рахунок індукційної NO-синтази ПАМ.

Таблиця 1

**Протипухлинна дія дихлорацетату натрію**

Група тварин	Об'єм пухлини, мм <sup>3</sup>	Індекс гальмування, %
Контроль	5600,0 ± 850,0	-
Терапія дихлорацетатом натрію	1232,0 ± 197,1*	78,0

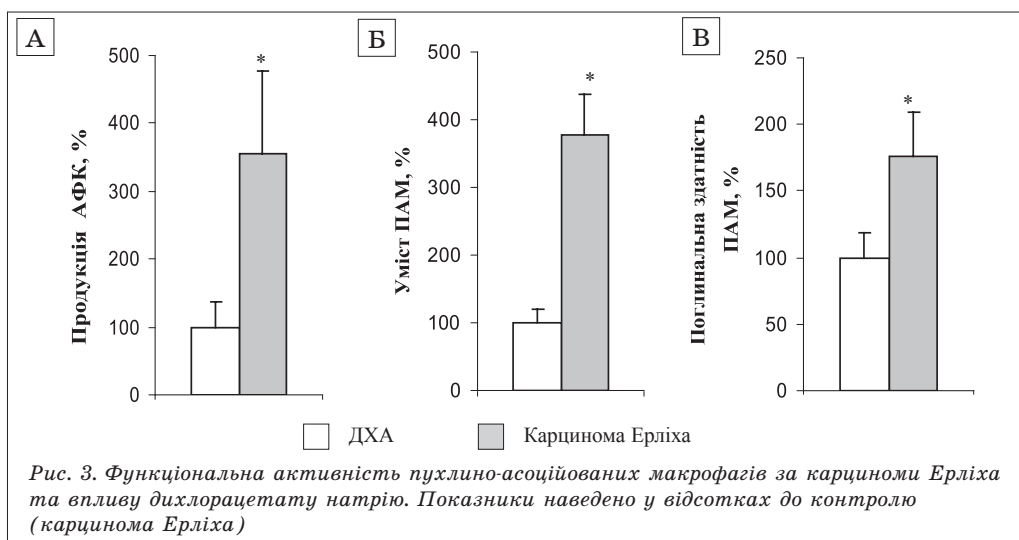
Примітка. \*Показник статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізняється від відповідного в контролі.



ПАМ утворюються з циркулюючих моноцитів, залучених у зону росту злоякісного новоутворення, оскільки однією з фізіологічних функцій імунної системи є розпізнавання та знешкодження трансформованих клітин [14]. Вони складають до 80 % лейкоцитів стромі солідних пухлин. Фенотипово-функціональна гетерогенність цієї популяції клітин має наслідком різноспрямований вплив ПАМ на пухлинний ріст. Рекрутовані моноцити в зоні росту пухлини здатні зазнавати функціональної диверсифікації на дві популяції: макрофаги з M2-фенотипом, проявляють проангіогенну дію, сприяючи пухлинному росту та прогресії; макрофаги з M1 фенотипом, які беруть участь

в активації протипухлинного імунітету і проявляють виражену цитотоксичну дію відносно пухлинних клітин [15]. При цьому протипухлинна дія ПАМ реалізується двома механізмами: фагоцитуюча активність та продукція АФК.

Аналіз функціональної активності ПАМ показав, що введення ДХА мишам з карциномою Ерліха призводив до значного підвищення рівня продукції АФК на 255 % порівняно з контрольними тваринами ( $p < 0,01$ ) (рис. 3 А). Такий високий рівень АФК обумовлений як збільшенням вмісту ПАМ у пухлинній тканині на 78 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3 Б), так і активацією внутрішньоклітинної продукції АФК у ПАМ.



**Вплив лактату на продукцію активних форм кисню та азоту перитонеальними макрофагами**

Рівень активних форм кисню та азоту, %	Концентрація лактату, мМ			
	0	5,0	10,0	20,0
M ± m	100,0 ± 9,7	70,3 ± 3,8*	30,8 ± 5,4*	34,0 ± 4,8*

Примітка. \*Показник статистично достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізняється від відповідного при концентрації лактату 0.

Введення ДХА призводило також до активації фагоцитуючої активності ПАМ. Як показано на рисунку 3 В, рівень фагоцитуючої активності ПАМ у тварин, що отримували ДХА, був на 75,8 % ( $p < 0,05$ ) вищий за відповідний показник контрольних мишей.

Слід зауважити, що зафіксована нами активація цитотоксичної активності ПАМ пов'язана з супресивною дією ДХА на продукцію лактату пухлинними клітинами. Останній у свою чергу здатний інгібувати функціональну активність імункомпетентних клітин [16]. Так, нашими дослідженнями виявлено, що 4-год інкубація перитонеальних макрофагів з лактатом обумовлювала зниження рівня продукції АФК макрофагами більше ніж на 65 % (табл. 2).

Таким чином, отримані результати вказують на те, що ДХА діє не тільки на пухлинні клітини карциноми Ерліха, зумовлюючи їхню загибель, але й суттєво активує протипухлинну цитотоксичну дію пухлиноасоційованих макрофагів.

## Висновки

Показано, що ДХА проявляє високу протипухлинну активність відносно карциноми Ерліха, зумовлюючи гальмування росту пухлини на 78 %.

Протипухлинна дія ДХА корелює з його здатністю майже в 2 рази підвищувати рівень комплексів оксиду азоту з негемовими залізо-сірчаними білками в електрон-транспортному ланцюгу мітохондрій пухлинних клітин, що вказує на розвиток мітохондріальних дисфункцій, результатом яких може бути загибель пухлинних клітин.

Суттєвий вклад у протипухлинну активність ДХА вносить стимуляція цим агентом протипухлинної цитотоксичної активності пухлиноасоційованих макрофагів.

Підвищення рівня продукції АФК після терапії ДХА більше ніж у 2 рази зумовлено як значним збільшенням умісту ПАМ у пухлинній тканині, так і активацією внутрішньоклітинної продукції АФК у ПАМ.

1. Warburg O. On the origin of cancer cells / O. Warburg // Science. – 1956. – V. 123. – P. 309–314.
2. Jha M. K. Pyruvate dehydrogenase kinase as a potential therapeutic target for malignant gliomas / M. K. Jha, K. Suk // Brain Tumor Res. Treat. – 2013. – V. 1, № 2. – P. 57–63.
3. Sutendra G. Pyruvate dehydrogenase kinase as a novel therapeutic target in oncology / Sutendra G., Michelakis E. D. // Front Oncol. – 2013. – V. 3. – P. 38.
4. A mitochondria- $K^+$  channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth / S. Bonnet, S. L. Archer, J. Allalunis-Turner [et. al.] // Cancer Cell. – 2007. – V. 11, № 1. – P. 37–51.
5. Kankotia S. Dichloroacetate and cancer: New home for an orphan drug? / S. Kankotia, P. W. Stacpoole // Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – pii: S0304-419X (14) 00079.
6. Papandreou I. Anticancer drugs that target metabolism: is dichloroacetate the new paradigm? / I. Papandreou, T. Goliassova, N. C. Denko // Int. J. Cancer. – 2011. – V. 128. – P. 1001–1008.
7. Reversal of the glycolytic phenotype by dichloroacetate inhibits metastatic breast cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* / R. C. Sun, M. Fadia, J. E. Dahlstrom [et. al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2010. – V. 120, № 1. – P. 253–260.
8. Dichloroacetate induces apoptosis and cell-cycle arrest in colorectal cancer cells / B. M. Madhok, S. Yeluri, S. L. Perry [et. al.] // BJC. – 2010. – V. 102, № 12. – P. 1746–1752.
9. Dichloroacetate induces apoptosis in endometrial cancer cells / J. Y. Wong, G. S. Huggins., M. Debidda [et. al.] // Gynecol. Oncol. – 2008. – V. 109, № 3. – P. 394–402.
10. Yaromina A. Effects of three modifiers of glycolysis on ATP, lactate, hypoxia, and growth in human tumor cell lines *in vivo* / A. Yaromina, S. Meyer, C. Fabian // Strahlenther Onkol. – 2012. – V. 188, № 5. – P. 431–437.
11. Sodium dichloroacetate selectively targets cells with defects in the mitochondrial ETC // L. H. Stockwin, S. X. Yu, S. Borgel [et. al.] // Int. J. Cancer. – 2010. – V. 127, № 11. – P. 2510–2519.

12. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека // Пособие для врачей-лаборантов; под. ред. Р. М. Хаитова. – М. : ГНЦ РФ Институт иммунологии Минздрава РФ Хаитова. – 2001. – 53 с.
13. Pacher P. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease / P. Pacher, J. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – V. 87, № 1. – P. 315–424.
14. Tumor-associated macrophages and the related myeloid-derived suppressor cells as a paradigm of the diversity of macrophage activation / A. Mantovani, A. Sica, P. Allavena [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2009. – V. 70, № 5. – P. 325–330.
15. Stout R. D. Functional plasticity of macrophages: in situ reprogramming of tumor-associated macrophages / R. D. Stout, S. K. Watkins, J. Suttles // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – V. 86, № 5. – P. 1105–1109.
16. Dichloroacetate improves immune dysfunction caused by tumor-secreted lactic acid and increases antitumor immunoreactivity / T. Ohashi, T. Akazawa, M. Aoki [et al.] // *J. Cancer.* – 2013. – V. 133, № 5. – P. 1107–1118.

**О. М. Пясковська, І. В. Бойчук, О. Г. Федорчук, О. Р. Мельников,  
О. Й. Дасюкевич, Д. Л. Колесник, Г. І. Соляник**

### **Противопухлинна дія дихлорацетату щодо карциноми Ерліха**

*Мета дослідження* – вивчення впливу натрію дихлорацетату (ДХА) на кінетику росту солідного варіанта карциноми Ерліха, функціональний статус компонентів дихального ланцюга мітохондрій пухлинних клітин та функціональну активність пухлиноасоційованих макрофагів (ПАМ).

Дослідження проводили на білих нелінійних мишах-самках з перещепленою підшкірно карциномою Ерліха. Противопухлинну активність ДХА визначали за індексом гальмування росту пухлини. Стан електрон-транспортного ланцюга мітохондрій аналізували за вмістом залізо-сірчанних (Fe-S) центрів, їхніх комплексів з оксидом азоту (NO-Fe-S) та рівнем нітрозильних комплексів гемового заліза (NO-комплекси) методом ЕПР спектроскопії. Досліджували вплив ДХА на фагоцитуючу активність та продукцію активних форм кисню та азоту (АФК) ПАМ, ідентифікацію яких проводили за допомогою антитіл до CD14.

Доведено високу противопухлинну активність ДХА щодо карциноми Ерліха, гальмування росту якої після закінчення терапії складало 78 % ( $p < 0,01$ ). Терапія ДХА зумовлювала підвищення рівня як NO-комплексів з Fe-S центрами на 167 % ( $p < 0,01$ ), так і нітрозильних комплексів гемового заліза в пухлинній тканині на 100 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з відповідними показниками в контролі. При цьому рівень Fe-S центрів у пухлинах мишей, що отримували ДХА, статистично достовірно не відрізнявся від його рівня в контрольних тварин. Уведення ДХА призвело до значного підвищення рівня продукції АФК ПАМ на 255 % порівняно з контрольними тваринами ( $p < 0,01$ ). Такий високий рівень АФК обумовлено як збільшенням вмісту ПАМ у пухлинній тканині на 78 % ( $p < 0,05$ ), так і активацією внутрішньоклітинної продукції АФК у ПАМ.

Таким чином, встановлено, що ДХА діє не тільки на пухлинні клітини карциноми Ерліха, зумовлюючи їхню загибель, але й суттєво активує противопухлинну цитотоксичну дію пухлино-асоційованих макрофагів.

*Ключові слова:* карцинома Ерліха, дихлорацетат, залізо-сірчані центри, NO-комплекси, пухлиноасоційовані макрофаги, активні форми кисню та азоту

**О. Н. Пясковская, И. В. Бойчук, А. Г. Федорчук, О. Р. Мельников,  
О. И. Дасюкевич, Д. Л. Колесник, Г. И. Соляник**

### **Противоопухолевое действие дихлорацетата в отношении карциномы Эрлиха**

*Цель исследования.* Изучение влияния натрия дихлорацетата (ДХА) на кинетику роста солидного варианта карциномы Эрлиха, функциональный статус компонентов дыхательной цепи митохондрией опухолевых клеток и функциональную активность опухолеассоциированных макрофагов (ОАМ).

Исследования проводили на белых нелинейных мышях-самках с подкожно перевитой карциномой Эрлиха. Противоопухолевую активность ДХА определяли по индексу торможения роста опухоли. Состояние электрон-транспортной цепи митохондрией анализировали по содержанию железосерных (Fe-S) центров, их комплексов с оксидом азота (NO-Fe-S) и уровню нитрозильных комплексов гемового железа (NO-комплексы) методом ЭПР спектроскопии. Исследовали влияние ДХА на фагоцитирующую активность (способность поглощать меченый стафилококк) и продукцию активных форм кислорода и азота (АФК) ОАМ, маркировку которых проводили с использованием антител к CD14.

Доказано, что ДХА проявляет высокую противоопухолевую активность в отношении карциномы Эрлиха, торможение роста которой по окончании терапии составило 78 % ( $p < 0,01$ ). Терапия ДХА обуславливала повышение уровня как NO-комплексов с Fe-S центрами на 167 % ( $p < 0,01$ ), так и нитрозильных комплексов гемового железа в опухолевой ткани на 100 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с соответствующим показателем у контрольных животных. При этом уровень Fe-S центров в опухолях мышей, получавших ДХА, статистически не отличался от его уровня у контрольных животных. Вве-

---

---

дение ДХА приводило к значительному повышению уровня продукции АФК ОАМ на 255 % по сравнению с контрольными животными ( $p < 0,01$ ). Такой высокий уровень АФК обусловлен как увеличением содержания ОАМ в опухолевой ткани на 78 % ( $p < 0,05$ ), так и активацией внутриклеточной продукции АФК в ОАМ.

Таким образом, установлено, что ДХА действует не только на опухолевые клетки карциномы Эрлиха, обуславливая их гибель, но и существенно активизирует противоопухолевое цитотоксическое действие опухолеассоциированных макрофагов.

*Ключевые слова:* карцинома Эрлиха, дихлорацетат, железо-серные центры, NO-комплексы, опухолеассоциированные макрофаги, активные формы кислорода и азота

**O. N. Pyaskovskaya, I. V. Boychuk, A. G. Fedorchuk, O. R. Melnikov,  
O. I. Dasyukevich, Д. Л. Колесник, G. I. Solyanik**  
**Antitumor effects of dichloroacetate against Ehrlich carcinoma**

*Aim.* To study an influence of dichloroacetate (DCA) on the growth kinetics of solid variant of Ehrlich carcinoma, functional status of the components of mitochondrial respiratory chain (MRC) in tumor cells and functional activity of tumor-associated macrophages (TAM).

The study was carried out on white inbred female mice with subcutaneously transplanted Ehrlich carcinoma. DCA was administered per os by orogastric gavage technique each alternating day starting from the second day after tumor cell transplantation (8 administrations in total). Total DCA dose yielded 1,3 mg/g of body weight. Mice of control group were administered with water for injections by the corresponding scheme. Antitumor activity of DCA was evaluated by the tumor growth inhibition index. The MRC status was analyzed by the content of iron-sulfur centers (Fe-S), nitrosyl complexes of iron-sulfur centers (NO-FeS) and nitrosyl complexes of hem iron (NO-complexes) using the method of EPR spectroscopy. We have also studied an influence of DCA on phagocytic activity (an ability to absorb labeled staphylococcus) and production of reactive oxygen and nitrogen species (ROS) by TAM, which were marked with anti-CD14-antibodies.

There has been demonstrated high antitumor activity of DCA against Ehrlich carcinoma, with tumor growth inhibition of 78 % ( $p < 0,01$ ) after therapy completion. Significant inhibition of tumor growth has been observed at early stages of tumor development. Maximal antitumor effect was achieved after 5 administrations of DCA at the total dose of 0,8 mg/g. DCA treatment of tumor bearing mice resulted in significant elevation of NO-complexes with Fe-S centers by 167 % ( $p < 0,01$ ), as well as nitrosyl complexes of hem iron in tumor cells by 100 % ( $p < 0,01$ ) compared to corresponding index in control animals. Along with this, the level of Fe-S centers in tumors of animals treated with DCA did not statistically differ from its level in control animals. Administration of DCA resulted in significant increase of ROS production in TAM by 255 % compared to control animals ( $p < 0,01$ ). An increase of ROS level was caused by the rise of TAM content in tumor tissue by 78 % ( $p < 0,05$ ) and activation of intracellular ROS production in TAM. In animals treated with DCA an increase of phagocytic activity of TAM by 75,8 % ( $p < 0,05$ ) has been registered.

DCA shows considerable antitumor effect against Ehrlich carcinoma due to both direct influence on cancer cells causing their death and significant activation of TAM antitumor cytotoxic action to a greater extent via stimulation of ROS production.

*Key words:* Ehrlich carcinoma, dichloroacetate, iron-sulfur centers, NO-complexes, tumor-associated macrophages, reactive oxygen and nitrogen species

---

Надійшла: 01.09.2014 р.

**Контактна особа:** Соляник Галина Іванівна, доктор фізико-математичних наук, відділ фармакокорекції онкогенезу, Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України, буд. 45, вул. Васильківська, м. Київ, 03022.  
Тел.: +38 0 44 257 94 16. Електронна пошта: gis@onconet.kiev.ua