

## ЗВ'ЯЗОК МІЖ МЕТАБОЛІЧНИМ СТАТУСОМ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ ТА ПОКАЗНИКАМИ ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ

Г.В. Горбик, О.Г. Федорчук, О.М. Пясковська,  
Л.М. Скивка, Г.І.Соляник

*Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (Київ)*

### Вступ

Мононуклеарні фагоцити - плюрипотентні клітини, функціональна спрямованість яких залежить від тканинного цитокинового мікрооточення. В умовах пухлинного росту макрофаги можуть як перешкоджати, так і сприяти розвитку злоякісного новоутворення. Відомо, що прозапальна активація макрофагів робить їх дієвими ефекторами протипухлинного імунітету [1-3]. Однак, моноцити, які залучаються в зону пухлинного росту і проходять диференціювання під впливом розчинних факторів, що їх продукують злоякісні клітини, зазнають альтернативної активації і перетворюються на толерогенні макрофаги [4-6]. При цьому, під впливом гіпоксії, характерної для пухлинних тканин, вони посилюють продукцію транскрипційних факторів, таких як HIF-1,-2 та NF-карра В, що, в свою чергу, призводить до посиленого синтезу і секреції біологічно активних сполук (VEGF, IL-1, TNF та ін.), які сприяють процесам мітогенезу, інвазії та метастазування злоякісного новоутворення, а також неоангіогенезу [7-10]. Крім того, колонізуючи зону росту пухлини, такі макрофаги поляризують розвиток адаптивної протипухлинної імунної відповіді за Th2 типом, що також сприяє прогресії пухлинного процесу [3,5].

В літературі присутні численні дані про те, що, залежно від стану імунологічної реактивності організму та характеру злоякісного процесу, мононуклеарні фагоцити по-різному впливають на ріст і метастазування пухлин [2, 11-13], однак питання про взаємозв'язок між активністю макрофагів та біологічними властивостями злоякісних пухлин залишається відкритим.

*Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*

**Метою** роботи було порівняльне дослідження функціональної активності макрофагів мишей з перещепленими пухлинами, які відрізняються проліферативним та метастатичним потенціалами.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні тварини та пухлинні моделі. Дослідження проведені на мишах лінії С57В1/6 масою 18-22 г віком 2-2,5 місяці розводки віварію Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходилися в стандартних умовах згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей.

В якості експериментальних пухлинних моделей було використано три штами експериментальних пухлин: два варіанти карциноми легенів Льюїс LLC і LLC/R9 (пухлини одного генезу) та меланома В16. LLC/R9 було отримано шляхом експериментальної прогресії вихідного штаму LLC в напрямку формування лікарської резистентності до цисплатину *in vivo* [14].

Для перещеплення тваринам пухлинні клітини LLC і LLC/R9 нарощували *in vitro* в повному поживному середовищі за стандартних умов. Клітини після механічного зняття з матриксів ресуспендували у розчині Хенкса та інокулювали мишам внутрішньом'язево 0,1 мл суспензії клітин, яка містила  $1,0 \times 10^6$  клітин. Для перещеплення меланоми В16 мишам внутрішньом'язево вводили 0,1 мл 20% суспензії клітин, отриманої з пухлини тварини-пухлиноносія.

Порівняльна оцінка росту та метастазування LLC, LLC/R9 і меланоми В16 була проведена за оцінкою стандартних показників їхнього росту та метастазування (об'єм первинної пухлини, кількість та сумарний об'єм метастатичного ураження легенів) за допомогою рутинних методів на 26-у добу після перещеплення пухлин. Об'єм первинної пухлини, а також сумарний об'єм метастатичного ураження визначали, виходячи з лінійних розмірів метастазів.

Крім того, проводили порівняльний аналіз кінетики росту пухлин за допомогою математичної моделі Вейбула. Для цьо-

*Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація*

го з дня появи пухлини (11-13-а доба) визначали її лінійні розміри з інтервалом двічі на тиждень. В рамках моделі Вейбула зміна об'єму клітинної популяції, яка зростає, описується функцією:

$$V = V_0 \exp(\lambda(t - t_{\text{lag}})^\beta)$$

де  $V_0$  - початковий об'єм перещепленої пухлини. Параметр  $\lambda$  відображає швидкість росту цілісної пухлини в експоненціальній фазі і значно залежить від тривалості мітотичного циклу окремих пухлинних клітин. Параметр  $\beta$  є фактором, який характеризує (в зворотно-пропорційній залежності) швидкість гальмування росту пухлини за рахунок просторового упакування клітин або за рахунок терапевтичних впливів. Чим менше значення цього параметру, тим більше пригнічується ріст пухлини.  $t_{\text{lag}}$  - латентний період перещеплюваної пухлини, що визначається часом адаптації пухлинних клітин з наступним формуванням агрегату цих клітин, який здатний до росту в організмі пухлиноносія. Кінетичні характеристики росту пухлини (параметри моделей) визначали за кінетичними кривими росту, які вимірювали експериментально, методом нелінійної регресії за допомогою спеціально розроблених програм.

Визначення метаболічної активності перитонеальних макрофагів в НСТ-тесті. Функціональний стан мононуклеарних фагоцитів у мишей з різними типами експериментальних пухлин оцінювали на 26 добу після перещеплення пухлин за показниками спонтанного та стимульованого кисеньзалежного метаболізму перитонеальних та спленічних макрофагів за їхньою здатністю відновлювати нітросиній тетразолій (НСТ) [15]. Даний тест є індикатором як ступеню активації макрофагів у різних органах (спонтанна активність), так і наявності резервів активації даних клітин різними факторами (індукована активність). В якості контролю було використано макрофаги інтактних тварин.

Для визначення метаболічної активності в НСТ-тесті отримані перитонеальні макрофаги вносили в планшет у кількості  $1 \times 10^5$  у лунку. У дослідні проби для визначення спонтанної активності клітин вносили 0,1 мл 0,2% нітросинього тетразолію (НСТ), для визначення індукованої активності - 0,1 мл

0,2% НСТ і 0,02 мл зимозану (3 мг/мл) як додатковий стимул при стандартних умовах. У контрольну лунку вносили тільки 0,1 мл буфера. Клітини інкубували 1 год при 37°C в присутності 5%  $\text{CO}_2$ . Після інкубації планшет центрифугували 10 хв при 1000 об/хв. До осаду додавали 0,2 мл метанолу та повторно центрифугували за тих самих умов. Потім, після видалення надосадової рідини, в усі лунки додавали 0,1 мл 0,1н КОН і 0,1 мл ДМСО. Вміст проб акуратно пікетували і проводили облік результатів спектрофотометричним методом при довжині хвилі 540 нм. Спонтанну активність перитонельних макрофагів виражали в умовних одиницях. Відсоток стимуляції активності перитонельних макрофагів розраховували за формулою  $(\text{Ст} - \text{Сп}) / \text{Сп} \times 100\%$ ,

де Сп - показник оптичної густини спонтанної проби;

Ст - показник оптичної густини стимульованої проби.

Статистичну обробку даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою програм Microsoft Excel і Microcal Origin.

#### Отримані результати та їх обговорення

Проліферативний та метастатичний потенціал пухлин. Експериментальні пухлини використані в роботі, відрізнялись як за походженням, так і за біологічними властивостями. Незважаючи на те, що LLC та LLC/R9 є пухлинами одного генезу, вони суттєво відрізняються за швидкістю росту та рівнем метастазування. Кінетика росту LLC/R9 характеризувалась більшою (на 44,7%) швидкістю росту ( $p < 0,01$ ) та меншими темпами його уповільнення (що відображувалось в статистично достовірному зменшенні на 21% параметру  $t_{\text{lag}}$ ) в порівнянні з аналогічними показниками для LLC (Рис.1, Табл. 1). Така відмінність у кінетичних параметрах обумовлювала той факт, що об'єм первинної пухлини LLC/R9 на 26 добу після перещеплення був в 2,7 разів більший ніж об'єм LLC в той самий термін спостереження ( $p < 0,05$ ), не дивлячись на те, що латентний період для LLC/R9 на 20% більший (за відповідний показник вихідного варіанту карциноми Льюїс (Табл.2). При високих темпах росту LLC/R9 характеризувалась низьким метастатичним потенціалом. Так, на 26 добу кількість мета-

стазів та об'єм метастатичного ураження легенів у мишей з цією пухлиною був статистично достовірно нижчий ( $p < 0,05$ ) на 69% та 83% (відповідно), ніж у групі тварин з LLC.

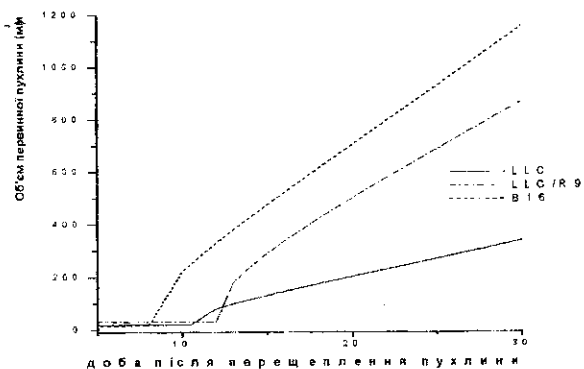


Рис 1. Кінетика росту пухлин LLC, LLC/R9 та меланоми B16 у мишей лінії C57Bl/6.

Таблиця 1

#### Кінетичні параметри росту пухлин

Тип пухлини	Параметри кінетики росту		
	$\lambda$ , доба <sup>-1</sup>	$\beta$	$t_{lag}$ , доба
LLC	$1,23 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,01$	$10,5 \pm 0,05$
LLC/R9	$1,78^* \pm 0,10$	$0,22 \pm 0,02$	$12,0^* \pm 0,2$
Меланома B16	$2,34^* \pm 0,09$	$0,2^* \pm 0,01$	$8,0^* \pm 0,1$

Примітка: \* - відмічені показники статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від відповідних показників для LLC.

Дослідження показників росту та метастазування меланоми B16 у мишей показало, що, так само як і LLC/R9, меланома характеризувалась високими темпами росту та низьким метастатичним потенціалом. (Табл. 1,2). З трьох досліджуваних пухлин швидкість росту меланоми була найбільшою (на 90% більша за швидкість росту LLC, та на 31% - LLC/R9), а темпи уповільнення росту найнижчими (параметр статистично достовірно менший на 28% ніж відповідний показник вихідного варіанту LLC). Разом з коротким латентним періодом (який на 23,8% менший за відповідний показник LLC), такі кінетичні характеристики росту меланоми B16 обумовлю-

вали великий об'єм пухлини на 26 добу спостереження. Кількість метастазів і сумарний об'єм метастатичного ураження у піддослідних мишей з меланою B16 не мали статистично достовірних відмінностей від показників метастазування LLC/R9, але були в 2,5 та 18 разів (відповідно) меншими ( $p < 0,05$ ) за показники вихідного варіанту LLC.

Таблиця 2

#### Показники росту і метастазування пухлин на 26 добу після перещеплення

Групи тварин	Об'єм первинної пухлини (мм <sup>3</sup> )	Кількість метастазів у легенях	Об'єм метастазів у легенях (мм <sup>3</sup> )
Миші з LLC (n=9)	$245,2 \pm 86,1$	$20,1 \pm 8,4$	$74,4 \pm 40,7$
Миші з LLC/R9 (n=9)	$663,3^* \pm 198,5$	$6,2^* \pm 1,9$	$12,2^* \pm 5,7$
Миші з B16 (n=9)	$917,8^* \pm 194,2$	$8,0^* \pm 3,5$	$4,16^* \pm 2,1$

Примітка: \* - відмічені показники статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від відповідних показників для LLC.

Метаболічна активність перитонеальних макрофагів. В ході проведених досліджень було показано, що спонтанна метаболічна активність перитонеальних макрофагів у тварин з перещепленою LLC була на 18,6% ( $p < 0,05$ ) нижча ніж у інтактних тварин (Табл. 3). При цьому рівень індукованої зимозаном активності макрофагів тварин з пухлинами статистично не відрізнявся від відповідного показника інтактних тварин.

Таблиця 3

#### Функціональна активність перитонеальних макрофагів мишей з різними типами пухлин

Група тварин	Показники функціональної активності перитонеальних макрофагів	
	Спонтанна активність (оп.од)	Індекс стимуляції (%)
Інтактні тварини (n=9)	$0,285 \pm 0,03$	$52,50 \pm 7,2$
Тварини з LLC (n=9)	$0,232^* \pm 0,02$	$47,30 \pm 6,3$
Тварини з LLC/R9 (n=9)	$0,490^* \pm 0,06$	$24,2^* \pm 6,7$
Тварини з меланою B16 (n=9)	$0,458^* \pm 0,01$	$34,20^* \pm 11,4$

Примітка: \* - відмічені показники статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від відповідних показників для LLC.

Зовсім інша картина спостерігається при дослідженні функціональної активності фагоцитів у мишей з перещепленою

пухлиною LLC/R9. Як видно з Таблиці 3, спонтанна активність макрофагів черевної порожнини тварин з LLC/R9 на 72% вища ( $p < 0.01$ ) за показники інтактних тварин. Додавання зимозану лише незначно посилювало кисеньзалежний метаболізм макрофагів у мишей-пухлиноносіїв. Це вказує на те, що перитонеальні макрофаги мишей з трансплантованою LLC/R9 знаходились в активірованому стані, що обмежувало їх функціональний резерв у відповідь на додатковий стимул.

Дослідження функціональної активності脾ічних фагоцитів у тварин з LLC/R9 показало закономірності, аналогічні таким у перитонеальних макрофагів (Табл.4). Розвиток пухлини в організмі піддослідних тварин призводив до підвищення рівня спонтанної метаболічної активності脾ічних фагоцитів на 75,6% ( $p < 0.01$ ) в порівнянні з тваринами без пухлини. Відповідь на додатковий стимул *in vitro*, як і у випадку перитонеальних макрофагів, була на 13% нижчою ( $p < 0.05$ ), ніж у інтактних тварин.

Таблиця 4

#### Функціональна активність脾ічних фагоцитів мишей з перещепленою LLC/R9

Група тварин	Показники функціональної активності脾ічних фагоцитів	
	Спонтанна активність (оп.од.)	Індекс стимуляції (%)
Інтактні тварини (n=9)	0,160 ± 0,01	101,0 ± 6,0
Тварини-пухлиноносії (n=9)	0,281* ± 0,03	87,8 ± 7,2

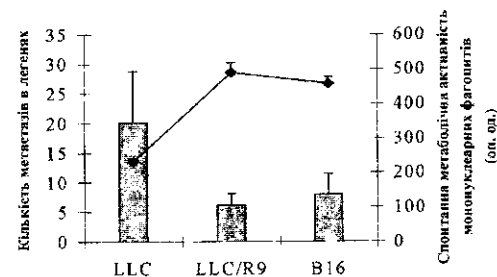
**Примітка:** \* - відмічені показники статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняються від відповідних показників для LLC.

Ріст в організмі тварин меланоми B16 призводив до підвищення рівня спонтанної активності перитонеальних макрофагів на 61% ( $p < 0.01$ ) в порівнянні з інтактними тваринами (Табл.3). Активация зимозаном лише помірно посилювала кисеньзалежний метаболізм перитонеальних макрофагів мишей з меланоною B16, що призводило до зниження значень індексу стимуляції в порівнянні з відповідним показником макрофагів тварин без пухлини. Слід зазначити, що значення індексів стимуляції метаболічної активності МФ в групі експериментальних

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

тварин з меланоною характеризувались значною індивідуальною варіабельністю.

Зв'язок між метаболічною активністю макрофагів та біологічними властивостями пухлини. Аналізуючи стан функціональної активності мононуклеарних фагоцитів при розвитку різних типів експериментальних пухлин слід зазначити, що біологічні особливості пухлини обумовлюють відмінності її впливу на метаболічну активність фагоцитуючих клітин. Загальною відмінною рисою функціонального стану фагоцитів у тварин з перещепленими пухлинами, які характеризуються низьким метастатичним потенціалом (в даному випадку це LLC/R9 та меланома B16), є значно підвищений рівень спонтанної метаболічної активності цих клітин, притаманний як перитонеальним, так і脾ічним фагоцитам. Аналіз взаємозв'язку між метастатичним потенціалом пухлини та рівнем спонтанної метаболічної активності фагоцитів у тварин-пухлиноносіїв показав високу кореляційну залежність цих показників (Рис.2). Кореляція є зворотною пропорційною ( $R = -0,99$ ;  $p < 0.05$ ), тобто при найбільшій кількості метастазів у легенях у тварин з карциною LLC рівень спонтанної активності мононуклеарних фагоцитів є найнижчим.



**Рис. 2.** Корелятивний зв'язок між спонтанною метаболічною активністю мононуклеарних фагоцитів та кількістю метастазів в легенях у мишей з LLC, LLC/R9 та меланоною B16.

Звертає на себе увагу той факт, що висока метаболічна активність макрофагів спостерігається у тварин з пухлинами,

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

які характеризуються низьким метастатичним потенціалом і високими темпами росту. Тобто, існує пряма залежність між темпами росту первинних вузлів досліджуваних пухлин та рівнем метаболічної активності фагоцитів з одного боку і зворотна залежність між рівнем метастазування та рівнем функціональної активності макрофагів - з іншого. Це може бути пов'язано зі здатністю макрофагів до різноспрямованої активації (активовані макрофаги здатні як стимулювати ріст пухлин, так і пригнічувати його). Джерелом протизапальної активації макрофагів у складі первинної пухлини у тварин з високими темпами пухлинного росту можуть бути мембраноасоційовані або секреторні молекули пухлинного походження [16,17]. Відомо, що як активовані макрофаги, так і самі пухлинні клітини, продукують цитокіни, частина яких є проангіогенними факторами. Прикладом такого цитокіну є VEGF [18]. Раніше нами було показано, що рівень VEGF в сироватці крові тварин з LLC/R9 статистично достовірно вищий за відповідний показник у тварин з LLC. Рівень продукції цього цитокіну клітинами LLC/R9 в 1.5 рази вищий, ніж клітинами LLC [14]. Ймовірно, VEGF є одним з гуморальних факторів, котрі спричиняють толерогенну проангіогенну активацію метаболічної активності макрофагів, що інфільтрують пухлину, яка характеризується високим проліферативним потенціалом. Однак, висловлене припущення потребує подальшого експериментального підтвердження. Низький рівень метастатичного потенціалу пухлин у тварин з високим рівнем метаболічної активності периферичних макрофагів може бути прямо пов'язаним з високим рівнем їх цитотоксичної дії. За результатами наших досліджень цитотоксична дія перитонеальних макрофагів інтактних тварин по відношенню до пухлинних клітин LLC/R9 на 39% більша, ніж по відношенню до клітин LLC.

Таким чином, система мононуклеарних фагоцитів чинить різноспрямований вплив на ріст та метастазування злоякісних пухлин. У випадку, коли пухлинний процес характеризувався підвищеною спонтанною активністю периферичних мононуклеарних фагоцитів, спостерігався посилений ріст первинного пухлинного вузла і низький рівень метастазування. Відсутність спонтанної активації периферичних макрофагів супроводжувалась інтенсив-

ною дисемінацією пухлинного росту, що проявлялось високим рівнем метастазування. Прямий корелятивний зв'язок між темпами росту первинних пухлинних вузлів і рівнем спонтанної функціональної активності мононуклеарних фагоцитів, ймовірно, може бути пов'язаним з протизапальною спрямованістю активації макрофагів, що інфільтрують пухлину. Відомо, що така поляризація активації фагоцитів сприяє пухлинному росту з ряду причин [19-22], в тому числі за рахунок регуляції пухлинного ангіогенезу [23]. При цьому активація периферичних мононуклеарних фагоцитів супроводжується посиленням їх цитотоксичної активності, що значною мірою перешкоджає дисемінації пухлини. Пухлиноопосередкована супресія функцій мононуклеарних фагоцитів призводить до безперешкодного поширення пухлинного процесу, про що свідчить високий рівень метастазування пухлини у тварин з низькими значеннями метаболічної активності периферичних макрофагів. Спрямованість активації мононуклеарних фагоцитів в зоні росту пухлини і на периферії, ймовірно, визначається антигенним профілем клітин пухлини, а також спектром мембраноасоційованих і секреторних біологічно активних сполук у складі злоякісного новоутворення. Однак, висловлене припущення потребує експериментального підтвердження.

### Висновки

1. Система мононуклеарних фагоцитів чинить різноспрямований вплив на ріст та метастазування злоякісних пухлин.
2. Прямий корелятивний зв'язок між темпами росту первинних пухлинних вузлів і рівнем спонтанної функціональної активності мононуклеарних фагоцитів, ймовірно, може бути пов'язаним з протизапальною спрямованістю активації макрофагів, що інфільтрують пухлину.
3. Пухлиноопосередкована супресія функцій мононуклеарних фагоцитів призводить до безперешкодного поширення пухлинного процесу, про що свідчить високий рівень метастазування пухлини у тварин з низькими значеннями метаболічної активності периферичних макрофагів.
4. Спрямованість активації мононуклеарних фагоцитів в зоні росту пухлини і на периферії, ймовірно, визначається антигенним профілем клітин пухлини, а також спектром мембрано-

соційованих і секреторних біологічно активних сполук у складі злякисного новоутворення, що плануємо підтвердити в подальших експериментальних дослідженнях.

### Література

1. Coussens L. M. *Inflammation and cancer* / L.M. Coussens, Z.Werb // *Nature*. - 2002. - Vol. 420. - P. 860-867.
2. Бережная Н.М. *Иммунология злокачественного роста* / Н.М.Бережная, В.Ф. Чехун. - Киев: Наук думка, 2005. - 791 с.
3. Blankenstein T. *The role of inflammation in tumour growth and tumour suppression* / T. Blankenstein // *Novartis Found. Symp.* - 2004. - Vol. 256. - P. 205-210.
4. *Tumor-associated macrophages: foe or accomplice of tumors?* / S. Ohno, N. Suzuki, Y. Ohno [e.a.] // *Anticancer Res.* - 2003. - Vol. 23. - P. 4395-4409.
5. *Infiltration of tumours by macrophages and dendritic cells: tumour-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes* / A.Mantovani, S.Sozzani, M.Locati [e.a.] // *Novartis Found. Symp.* - 2004. - Vol.256. - P.137-145.
6. al-Sarireh B. *Tumour-associated macrophages (TAMS): disordered function, immune suppression and progressive tumour growth* / B. al-Sarireh, O.Eremin // *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 2000. - Vol.45. - P. 1-16.
7. Li Q. *Inflammation-associated cancer: NF-kappaB is the lynchpin* / Q. Li, S. Withoff, I.M. Verma // *Trends immunol.* - 2005. - Vol. 26. - P. 318-325.
8. Naldini A. *Role of inflammatory mediators in angiogenesis* / A.Naldini, F.Carraro // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.* - 2005. - Vol. 4. - P. 3-8.
9. Knowles H. *Macrophage infiltration and angiogenesis in human malignancy* / H. Knowles, R. Leek, A.L.Harris // *Novartis Found. Symp.* - 2004. - Vol. 256. - P. 189-200.
10. *VEGF inhibits T-cell development and may contribute to tumor-induced immune suppression* / J.E. Ohm, D.I. Gabrilovich, G.D.Sempowski [e.a.] // *Blood* - 2003. - Vol. 101. - P. 4878-4886.

11. Lewis C. E. *Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments* / C.E.Lewis, J.W.Pollard // *Cancer Res.* - 2006. - Vol. 66. - P. 605-612.
12. Clevers H. *At the crossroads of inflammation and cancer* / H.Clevers // *Cell*. - 2004. - Vol. 118. - P. 671-674.
13. *Early macrophage and cytokine response during the growth of immunogenic and non-immunogenic murine tumors* / E.Kisseleva, M.Becker, M.Lemm, I.Fichtner // *Anticancer Res.* - 2001. - Vol. 21. - P. 3477-3484.
14. Solyanik G.I. *Cisplatin-resistant Lewis lung carcinoma cells possess increased level of VEGF secretion* / G.I. Solyanik, O.N. Pyaskovskaya, L.V.Garmanchouk // *Exp. Oncol.* - 2003. - Vol. 4. - P. 260-265.
15. Muller L.R. *Nitroblue tetrazolium reduction in monocytes and monocyte derived macrophages* / L.R. Muller, A. Rollag, S.S.Froland // *Immun Today*. - 1989. - Vol. 97. - P. 490-496.
16. *Regulation of angiogenesis by Th1- and Th2-type cytokines* / A. Naldini, A. Pucci, C. Bernini, F.Carraro // *Curr. Pharm. Des.* - 2003. - Vol. 9. - P. 511-519.
17. *HLA-G in cancer: a way to turn off the immune system* / N. Rouas-Freiss, P. Moreau, C. Menier, E.D. Carosella // *Semin. Cancer Biol.* - 2003. - Vol. 13. - P. 325-336.
18. Neufeld G. *Pro-angiogenic cytokines and their role in tumor angiogenesis* / G.Neufeld, O.Kessler // *Cancer Metastasis. Rev.* - 2006. - Vol. 25. - P. 373-385.
19. Lin E. Y. *Macrophages: modulators of breast cancer progression* / E.Y. Lin, J.W.Pollard // *Novartis Found. Symp.* - 2004. - Vol. 256. - P. 158-168.
20. Lewis C. *Macrophage responses to hypoxia: implications for tumor progression and anti-cancer therapies* / C.Lewis, C.Murdoch // *Am. J. Pathol.* - 2005. - P. 167. - P. 627-635.
21. *Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: potential targets of anti-cancer therapy* / A.Sica, T.Schioppa, A.Mantovani, P.Allavena // *Eur. J. Cancer.* - 2006. - Vol. 42. - P. 717-727.

22. Bingle L. *The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies* / L. Bingle, N.J. Brown, C.E. Lewis // *J. Pathol.* - 2002. - Vol. 196. - P. 254-265.

23. *Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer* / E.Y. Lin, J.F. Li, L.Gnatovskiy [e.a.] // *Cancer. Res.* - 2006. - Vol. 66 (23). - P. 11238-11246.

#### Резюме

**Горбик Г.В., Федорчук О.Г., Пясковська О.М., Скивка Л.М., Соляник Г.І.** *Зв'язок між метаболічним статусом перитонеальних макрофагів та показниками пухлинного процесу.*

В роботі проведено порівняльне дослідження функціональної активності макрофагів мишей з перещепленими пухлинами, які відрізняються проліферативним та метастатичним потенціалами. Виявлено, що у мишей з LLC/R9 та меланомою V16, пухлинами, які порівняно з LLC, характеризувалися високими темпами росту та низьким метастатичним потенціалом, спонтанна метаболічна активність фагоцитуючих клітин була значно вищою (на 72% і 61% відповідно,  $p < 0,01$ ), порівняно з такою у інтактних мишей. Відповідь на додатковий стимул зимозаном *in vitro* була низькою. На противагу, у мишей з LLC спонтанна метаболічна активність перитонеальних макрофагів була на 18,6% ( $p < 0,05$ ) нижча, ніж у інтактних тварин; відповідь на додатковий стимул зимозаном також суттєво не відрізнялася від такої у інтактних тварин. Аналізом взаємозв'язку між рівнем спонтанної метаболічної активності фагоцитів у тварин-пухлиноносій та метастатичним потенціалом пухлини виявлено високу зворотню кореляційну залежність показників ( $R = -0,99$ ,  $p < 0,05$ ). Біологічні властивості пухлини впливають на рівень активації системи мононуклеарних фагоцитів, що, вочевидь, позначається на характері перебігу пухлинного процесу.

**Ключові слова:** карцинома легенів Льюїс, меланома V16, метастатичний потенціал, кисеньзалежний метаболізм макрофагів.

#### Резюме

**Горбик Г.В., Федорчук О.Г., Пясковская О.М., Скивка Л.М., Соляник Г.И.** *Связь между метаболическим статусом перитонеальных макрофагов и показателями опухолевого процесса.*

В работе проведено сравнительное исследование функциональной активности макрофагов мышей с привитыми опухолями, которые отличаются пролиферативным и метастатическим потенциалами. Выведено, что у мышей с LLC/R9 и меланомой V16, опухолями, которые сравнительно с LLC, характеризовались высокими темпами роста и низким метастатическим потенциалом, спонтанная метаболическая активность фагоцитирующих клеток была значительно высшей (на 72% и 61% соответственно,  $p < 0,01$ ), сравнительно с такой у интактных мышей. Ответ на дополнительный стимул зимозаном *in vitro* был низ-

ким. В противовес, у мышей с LLC спонтанная метаболическая активность перитонеальных макрофагов была на 18,6% ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у интактных животных; ответ на дополнительный стимул зимозаном также существенно не отличался от такой у интактных животных. При анализе взаимосвязи между уровнем спонтанной метаболической активности фагоцитов у животных-опухоленосителей и метастатическим потенциалом опухоли выявлена высокая обратная корреляционная зависимость показателей ( $R = -0,99$ ,  $p < 0,05$ ). Биологические свойства опухоли влияют на уровень активации системы мононуклеарных фагоцитов, что, очевидно, отражается на характере хода опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** карцинома легких Льюис, меланома V16, метастатический потенциал, кислородзависимый метаболизм макрофагов.

#### Summary

**Gorbik G.V., Fedorchuk O.G., Pyaskovskaya O.M., Skivka L.M., Solyanik G.I.** *Correlations between metabolic status of peritoneal macrophages and attributes of malignant processes.*

In work comparative research of functional activity of macrophages of mouse with the instilled tumours which differ proliferative and metastatic potentials is conducted. It is exposed, that at mouse with LLC/R9 and the melanoma V16, by tumours which comparatively with LLC, were characterized by the high rates of growth and low metastatic potential, spontaneous metabolic activity of phagocytes was considerably higher (on 72% and 61% accordingly,  $r < 0,01$ ), comparatively with such at intaktnih mice. An answer for the additional stimulus of zimosan *in vitro* was low. In a counterbalance, at mice with LLC spontaneous metabolic activity of peritoneal macrophages was on 18,6% ( $r < 0,05$ ) below, than at intaktnih animals; an answer for the additional stimulus of zimosan also substantially did not differ from such at intaktnih animals. At the analysis of intercommunication between the level of spontaneous metabolic activity of phagocytes at animals with tumour and by metastatic potential of tumour high reverse correlation dependence of indexes is exposed ( $R = -0,99$ ,  $p < 0,05$ ). Biological properties of tumour affect the level of activating of the system of mononuclear phagocytes, that, obviously, is reflected on the character of motion of tumour process.

**Key words:** carcinoma of lights is Lewis, melanoma V16, metastatic potential, dependent, metabolism of macrophages.

*Рецензент: д. мед. н., проф. І. В. Лоскутова*