

DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-2-454-469

УДК 616-006.81.04



Научная статья | Клиническая иммунология

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ГАЛАВИТ НА РАЗВИТИЕ МЕЛАНОМЫ В16 У МЫШЕЙ

*Е.М. Яценко, Д.С. Барановский, М.Д. Пронкевич, Е.В. Исаева,
А.Н. Смирнова, В.Н. Петров, С.А. Иванов, А.Д. Каприн*

В последние годы уделяется большое внимание иммунотерапии в онкологии, как перспективному методу лечения, направленному на ингибирование опухолевого роста и стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа организма.

***Цель.** Выявить характер взаимосвязи роста и метастазирования меланомы у мышей на фоне различных схем применения препарата Галавит.*

***Материалы и методы.** В качестве экспериментальной модели использовали меланому В16-F10 на мышах-гибридах F1 (СВАхС57BL/6). Были сформированы 3 группы: контроль – животные только с перевивкой опухоли; терапия Галавитом в дозе 5мг/мышь сразу после перевивки опухоли и терапия Галавитом через неделю после перевивки опухоли в дозе 5 мг/мышь. Оценивали интенсивность роста опухолевого узла, 50-суточную выживаемость и развитие метастазов.*

***Результаты.** В контрольной группе 50-суточная выживаемость составила 80%. При введении препарата Галавит сразу после прививки опухоли - 60%, а при введении Галавита через неделю в дозе 5мг/мышь выживаемость была 100%. Аналогичную закономерность наблюдали и по темпам роста опухоли.*

***Заключение.** Выявлено, что терапия препаратом Галавит через неделю, после прививки опухоли статистически значимо повысила показатели 50-суточной выживаемости, подавляла рост опухоли и развитие метастазов по сравнению с группой контроля и с группой после введения Галавита сразу после прививки опухоли.*

***Ключевые слова:** мыши F1; меланома В16-F10; иммуномодулятор; Галавит; макрофаги; выживаемость; метастазы*

***Для цитирования.** Яценко Е.М., Барановский Д.С., Пронкевич М.Д., Исаева Е.В., Смирнова А.Н., Петров В.Н., Иванов С.А., Каприн А.Д. Влияние иммуномодулятора Галавит на развитие меланомы В16 у мышей // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2023. Т. 15, №2. С. 454-469. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-2-454-469*

Original article | Clinical Immunology

EFFECTS OF THE IMMUNOMODULATOR 'GALAVIT' ON THE DEVELOPMENT OF B16 MELANOMA IN MICE

*E.M. Yatsenko, D.S. Baranovskii, M.D. Pronkevich, E.V. Isaeva,
A.N. Smirnova, V.N. Petrov, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin*

In recent years, major attention has been devoted to immunotherapy in oncology. Immunotherapy is a promising treatment approach targeted to inhibit tumor growth via stimulating the body's antitumor immune response.

Purpose. *The study was aimed to investigate the relationship between melanoma growth and metastasis in mice with the various schemes of Galavit treatment.*

Materials and methods. *We used B16-F10 melanoma in F1-mouse as an experimental model. We divided animals in 3 groups: control (no therapy after tumor transplantation); immediate Galavit therapy at a dose of 5 mg/mouse after tumor transplantation; postponed Galavit therapy a week after tumor transplantation at doses of 5mg/mouse. We evaluated the rate of tumor node growth, 50-day survival rate and metastatic development after the 50th day follow-up period.*

Results. *We revealed 80% survival rate for 50-day observation period in the control group. Interestingly, the 50-day survival rate was 60% for the animals treated with Galavit immediately after tumor inoculation. In other group with postponed Galavit therapy, survival rate was 100 %. A similar pattern was observed for tumor growth rates.*

Conclusion. *We found that therapy with Galavit a week after tumor inoculation significantly increased the 50-day survival rate, suppressed tumor growth and the development of metastases in comparison with the control group and the group with immediate Galavit administration.*

Keywords: *F1-mouse; B16-F10 melanoma; immunomodulatory; Galavit; macrophages; survival rate; metastases*

For citation. *Yatsenko E.M., Baranovskii D.S., Pronkevich M.D., Isaeva E.V., Smirnova A.N., Petrov V.N., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Effects of the Immunomodulator 'Galavit' on the Development of B16 Melanoma in Mice. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2023, vol. 15, no. 2, pp. 454-469. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-2-454-469*

Введение

За последнее десятилетие исследования в области молекулярной клеточной биологии и иммунологии опухолей дали важную информацию о компонентах, сигнальных каскадах в опухолевом микроокружении, опосредующих про- или противоопухолевые эффекты [2, 12, 15, 19-23]. В процессе возникновения и роста опухоли речь, по-видимому, может идти о взаимодействии двух систем: гетерогенной, быстро меняющейся популяции опухолевых клеток и ряда субпопуляций эффекторных клеток естественного и адаптивного иммунитета, в том числе макрофагов. Одним из механизмов макрофагов является фагоцитоз с адсорбцией, поглощением и деструкцией патогенного материала. Цитостатические и цитотоксические свойства фагоцитов, закрепленные функционально и эволюционно, определяются их уровнем функциональной активности, в том числе уровнем продукции различных медиаторов: активных форм кислорода, интерферонов, интерлейкинов, цитокинов, лизосомальных ферментов и т.д. Интерлейкины способны стимулировать клеточную миграцию, принимая участие в управлении процессами альтерации и регенерации тканей [6]. Накопление этих продуктов в зоне контакта эффекторных и опухолевых клеток в опухолевом микроокружении является одним из основных противоопухолевых цитотоксических эффектов [2, 12, 15]. В 2001 году Mills C.D. и соавт. была предложена классификация макрофагов по двум фенотипам: M1 (провоспалительный, противоопухолевый) и M2-фенотипы (противовоспалительный, проопухолевый), тем самым авторы хотели подчеркнуть, что макрофаги, а не Т-клетки, являются ядром иммунной системы [22]. В то же время, разные типы адаптивных ответов: Th1- или Th2, в свою очередь, могут повышать или ингибировать ответы макрофагов M1- или M2-фенотипов. Мы в своих воззрениях основываемся на выдвинутой Mills C.D. и соавт. концепции о M1- и M2-фенотипах макрофагов. Эта концепция в корне изменила наше понимание того, что такое иммунитет, показав биохимические основы уникальных особенностей макрофагов убивать или же стимулировать рост и развитие опухоли [19-22].

С учетом имеющихся сведений способности воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров), которые являются важным звеном естественной резистентности и иммунорегуляции организма при микробной и опухолевой инвазии, нами был выбран препарат **Галавит**. Данный препарат снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, тем самым снижая уровень оксидантного стресса и защищая ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов [1]. Кроме того, он нормализует антителообразование, повышает функциональную активность антител, опосредованно регулирует

ет выработку эндогенных интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ) клетками продуцентами, так же он обладает выраженными противовоспалительными, иммуномодулирующими и антиоксидантными свойствами [1, 3, 7, 10]. Выявлена зависимость от дозы Галавита стимуляция продуцирующей активные радикалы кислорода активности мононуклеаров. Предполагается, что Галавит в дозах 2-500 мг/кг может способствовать усилению неспецифической резистентности организма к опухолевой и бактериальной инвазии [9].

Отмечено, что применение Галавита в комплексной терапии у больных местно-распространенным раком прямой кишки способствует не только нормализации иммунного статуса, но и при исследовании опухоль прямой кишки уменьшилась в объеме до трети от исходного [5].

Все это в конечном итоге вполне оправдывает наши исследования модифицирующих воздействий Галавита на рост и метастазирование меланомы у мышей на фоне различных схем применения. Новый взгляд на природу рака может привести к новому пониманию процессов его роста, метастазирования и возможно к новым подходам к лечению или новым мишеням для лекарственных препаратов.

Материалы и методы

Исследование было проведено в соответствии с принципами положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [13]. В эксперименте использованы мыши-гибриды F1 (СВАхС57BL/6), которые содержались в стандартных пластиковых клетках на стандартном пищевом рационе. Все манипуляции с мышами выполняли в соответствии с требованиями нормативно – правовых актов о порядке экспериментальной работы и гуманном отношении к животным [14]. Культура клеток В16-F10 была предоставлена ГУЗ «Московский НИИ медицинской экологии». Клетки культивировали в среде RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) с добавлением 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («Biosera», Франция); 0,01 мг/мл гентамицина («ПанЭко», Россия) [8]. Ex vivo экспансированные клетки меланомы В16-F10 прививали мышам согласно стандартному протоколу: введение подкожно с двух сторон от позвоночника в две точки, по 1×10^6 клеток /точку, соответственно по 2×10^6 клеток/мышь в 100 мкл физиологического раствора [26]. После прививки опухоли были сформированы следующие 3 группы по 10 мышей в каждой:

1 группа – контроль, только прививка опухоли, без лечения;

2 группа – **сразу** после прививки опухоли и далее два раза в неделю внутривнутрибрюшинное введение иммуномодулятора Галавит 5 мг/мышь (курс 10 инъекций);

3 группа – **через 7 суток** после прививки опухоли и далее два раза в неделю внутрив брюшинное введение иммуномодулятора Галавит 5мг/мышь (курс 10 инъекций);

Оценивали объем опухоли на 10, 20, 30, 40 и 50 сутки по формуле (отношение длины опухоли в квадрате к ширине), 50-суточную выживаемость животных и развитие метастазов. Эвтаназия животных проводилась с использованием метода, который соответствует принципам, изложенным в Рекомендациях комиссии по эвтаназии экспериментальных животных, передозировкой барбитуратами [24].

Результаты оценивали по χ^2 (хи-квадрат) – критерию, а достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для множественных сравнений с введением поправки Бонферрони [4].

Результаты и обсуждение

Влияние терапии препаратом Галавит на выживаемость мышей-опухоленосителей представлено на (Рис. 1).

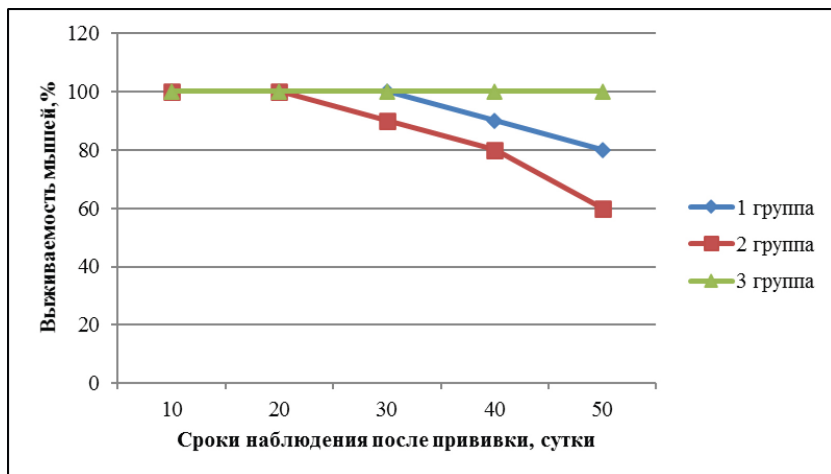


Рис. 1. Влияние терапии препаратом Галавит на выживаемость мышей опухоленосителей.

Примечания: оси абсцисс – сроки наблюдения с момента прививки опухолевых клеток V16- F10; по оси ординат – выживаемость мышей в процентах.

Установлено, в 1 группе – контроль (без лечения) выживаемость на 50-е сутки составила 80%, во 2 группе, с применением Галавита сразу после

прививки опухоли, происходит постепенное увеличение смертности мышей начиная с 30 суток и к 50 суткам выживаемость составила 60%, а в 3 группе при отсроченной терапии препаратом Галавит в дозе 5 мг/мышь регистрировали 100% выживаемость мышей.

Таким образом, отсроченная на одну неделю с момента прививки опухоли терапия препаратом Галавит повысила показатели 50-суточной выживаемости по сравнению с группой контроля и тем более с группой терапии препаратом Галавит сразу с момента прививки опухоли (т.е. группы 1 и 2 соответственно).

Данные исследований динамики темпов роста опухоли в местах подкожной прививки сингенных клеток меланомы B16-F10 у мышей F1 на фоне терапии препаратом Галавит представлены на рис. 2.

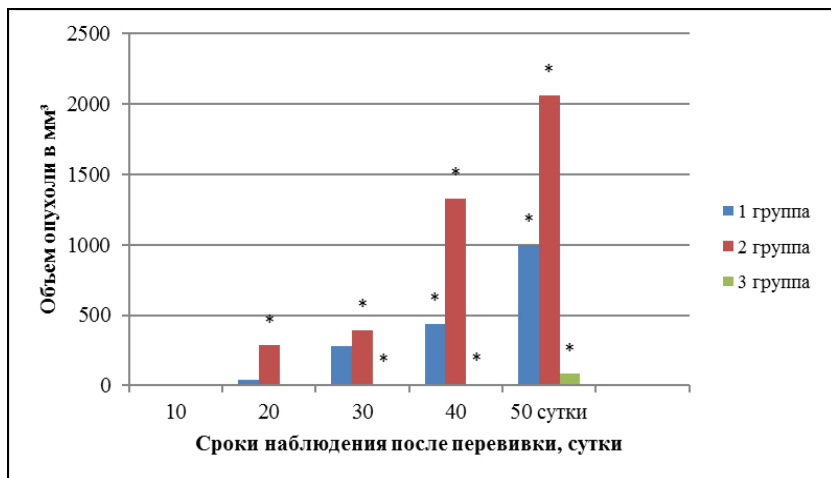


Рис. 2. Влияние препарата Галавит на темпы роста опухоли B16-F10 у мышей.

Примечания: по оси абсцисс – сроки наблюдения в сутках с момента прививки опухолевых клеток B16-F10; по оси ординат – средние значения размеров опухолевых узлов в мм³.

В 1 группе (контроль) опухолевые узлы начинали явно выявляться с 20- суток, достигая максимальных размеров 998 мм³ к 50-м суткам. У всех восьми выживших к 50-м суткам мышей 1 группы на местах подкожного введения клеток B16-F10 были выявлены опухолевые узлы разного размера.

При вскрытии животных, отмечено, что у пяти из восьми выживших мышей при визуальном осмотре органов грудной и брюшной полостей

имелись множественные метастатические узлы разных размеров (от размеров зерен проса до размеров сердца мышей). У 4-х мышей локализация метастазов у корня легких и в средостении, а у одной мышкы – опухолевый узел с локализацией в районе мочевого пузыря. Метастазов иной локализации мы не обнаружили.

Во 2 группе при терапии препаратом Галавит сразу с момента прививки опухолевых клеток (кривая 2 на Рис.2) отмечали наиболее высокие темпы роста опухоли на все сроки наблюдения. На 20 сутки объем опухоли в 6 раз превышал размеры опухоли в контрольной группе (соответственно 285мм^3 против 44мм^3), достигая максимальных размеров к 50 суткам до 2060мм^3 , что в 2 раза превышало объем опухоли в 1 группе (988мм^3) и в 25 раз в 3 группе (82мм^3). У 6 выживших к 50-ым суткам мышей 2 группы на местах прививки клеток В16 -F10 были выявлены опухолевые узлы разного размера, однако при вскрытии во внутренних органах грудной и брюшной полостях отдаленных метастатических узлов в данной группе не было выявлено.

В 3 группе темпы роста опухоли, при отсроченной на неделю терапии препаратом Галавит в дозе 5 мг/кг 2 раза в неделю (кривая 3 на Рис. 2) были значительно ниже по сравнению с 1 и 2 группами и составили на 50 сутки 82мм^3 . Только у 4 из 10 мышей 3 группы были опухоли на местах прививки клеток В16- F10. При вскрытии на 50 сутки в данной группе лишь у одной из десяти выживших были множественные метастазы различного размера в легких и средостении.

Таким образом, отсроченная на неделю с момента прививки опухоли терапия препаратом Галавит в дозе 5 мг/мышь замедляла рост опухоли и снижала развитие отдаленных метастазов, что возможно связано с пластичностью макрофагов. Пластичность - это понятие/термин, который предложил в 2001 году Mills C.D. для описания уникальной способности макрофагов изменять свои функции. Макрофаги M2-типа внутри опухоли способствуют росту опухоли, а при этом рост опухоли ингибируется M1-типом макрофагов [22]. Следовательно, при развитии опухоли у человека, целесообразно стимулировать переполяризацию внутриопухолевого M2-фенотипа на M1-фенотип макрофагов. В исследованиях *in vitro* проведена оценка влияния Галавита на хемиллюминесцентную активность мононуклеаров и гранулоцитов периферической крови онкологических и неонкологических пациентов, обнаружено, что у больных с распространенными формами опухолей (Т3-Т4, N1-N3) активность превышала значения показателя при ранних стадиях заболевания (Т1-Т2, N0) и значения

критерия неонкологических больных. Последнее свидетельствует об активированном статусе мононуклеаров крови онкологических больных [11], что, опосредованно, согласуется с полученными в нашем исследовании результатами. Понятие M1 / M2-фенотипов не только выдержало испытание временем, но сотни публикаций указывают на то, что интерес к макрофагам (врожденному иммунитету) и их клинической значимости постоянно растет. Естественно, функция макрофагов в организме неразрывно взаимосвязана с другими клетками врожденного (нейтрофилы, ДС, НК и т.д.) и приобретенного иммунитета [23].

Важно отметить, что макрофаги в микроокружении опухоли не ограничиваются состояниями M1 или M2; они могут находиться за пределами этого спектра фенотипов [16-18]. Показано, что M2 макрофаги подразделяются на подтипы: M2a, M2b, M2cbM2d [18; 25]. Макрофаги M2c участвуют в восстановлении тканей и ремоделировании матрикса, секретируют значительные количества IL-10 и TGF- β , а макрофаги M2d способствуют индукции роста опухоли и увеличению выживаемости опухолевых клеток. Истощение всех популяций макрофагов, независимо от состояния их поляризации, стало потенциальным терапевтическим вариантом, поскольку в этом случае наблюдается значительное снижение как первичного, так и метастатического онкогенеза. Однако, как показано далее в этих обзорах, данная стратегия не нашла широкого клинического применения без сочетания с другими иммунологическими подходами. С другой стороны, макрофаги, независимо от состояния поляризации, сохраняют способность к пластичности, включая способность переключаться между фенотипами в зависимости от сигналов микроокружения. По-видимому, усиление иммуномодулятором Галавит функциональной активности макрофагов за счет их поляризации в M1-фенотип и возможно реполяризации нейтрофилов в N1-фенотип, мезенхимальных стромальных клеток в провоспалительный / противоопухолевый фенотипы в микроокружении опухоли оказали благотворное влияние по критериям снижения темпов роста опухоли и улучшения исходов заболевания при терапии Галавитом через неделю. Так, в исследовании при метастатическом раке молочной железы и немелкоклеточном раке легкого III- стадии при применении Галавита со стороны фагоцитарного звена иммунитета выявлена явная тенденция к росту фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного числа. Показатели естественных киллеров (CD 16+) оставались в пределах нормальных, что подчеркивает избирательность действия Галавита только в случае их недостаточности [7].

По-нашему мнению, такой подход в иммунотерапии онкологических больных с модификацией функциональной активности макрофагов и других клеток врожденного иммунитета требует к себе пристального внимания и дальнейшего экспериментального исследования.

Заключение комитета по этике. Исследование было проведено в соответствии с принципами положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [13].

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Барышникова М.А., Ахматова Н.К., Карамзин А.М. Иммуномодулирующая активность сублингвальной формы Галавита // Российский биотерапевтический журнал. 2007. №2. С. 55-58.
2. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. I. Клетки и цитокины — участники воспаления // Онкология. 2009. Т.11. № 1. С. 6-17.
3. Галавит в эксперименте и клинике / Под ред. Абидова М.Т. М.: 1999. 120 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика [Пер. с англ.]. М.: Практика, 1999. С. 104-121.
5. Динамика некоторых показателей клеточного иммунитета у больных колоректальным раком в комплексном лечении иммуномодуляторами и антиоксидантами / Кит О.И., Набатова О.С., Златник Е.Ю., Павленко С.Г., Нистратова О.В. // Фундаментальные исследования. 2014. №7 (часть 2). С. 286-289.
6. Интерлейкин IL-1 β стимулирует ревитализацию хрящевого матрикса назальными хондроцитами человека *in vitro* / Барановский Д.С., Люндуп А.В., Балясин М.В., Клабуков, И.Д., Красильникова О.А., Крашенинников М.Е., Паршин В.Д. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020. Т. 21. №4. С. 88-95.
7. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике / Коробкова Л.И., Вельшер Л.З., Германов А.Б., Гришина Т.И., Станулис А.И., Генс Г.П., Шепелев Д.О., Израйлов Р.Е. // Российский биотерапевтический журнал. 2004. Т.3. №3. С. 87-92.
8. *In vivo* эффекты костно-мозговых мезенхимальных стромальных клеток человека на развитие экспериментальной модели меланомы В16 у мышей / Петров В.Н., Исаева Е.В., Ульяненко С.Е., Бекетов Е.Е., Яценко Е.М., Са-

- япина Е.В., Лепехина Л.А., Наседкина Н.В., Гривцова Л.Ю., Каприн А.Д. // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2019. № 4. С. 248-252.
9. Влияние галавита на уровень хемилюминесцентной активности мононуклеаров и гранулоцитов онкологических больных / Петров В.Н., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Медведева З.Г. // Международный медицинский журнал. 2001. №5. С. 417-420.
 10. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2013. Т.21. №1. С. 31-38.
 11. In vivo и in vitro индуцируемые эффекты галавита на хемилюминесцентную активность мононуклеаров крови онкологических и не онкологических больных / Цыб А.Ф., Каплан М.А., Петров В.Н., Крикунова Л.И., Медведев В.Н., Смирнова И.А. // Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т.4. № 4. С. 44-49.
 12. Bukovski A. Mesenchymal Cells in Tissue Homeostasis and Cancer // Mod Asp Immunobiol. 2000. Vol. 1. No. 2. P. 43-47.
 13. Council of Europe. European conventions of the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose Strasbourg, 18.03.1986. <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html>
 14. Euroguide on the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes. London: FELASA, 2007.
 15. Fidler I.J., Kim S.J., Langley R.R. The role of the organ microenvironment in the biology and therapy of cancer metastasis // J Cell Biochem, 2007. Vol. 101. No. 4. P. 927-936.
 16. Galon & Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies // Nature Reviews, Drug Discovery, 2019. Vol. 18. P. 197-218. <https://doi.org/10.1038/s41573-018-007-y>
 17. Kudlik G., Hegyi B., Czibula A., Monostrory E., Buday L., Uher F. Mesenchymal stem cells promote macrophage polarization toward M2b-like cells // Exp. Cell Res., 2016. Vol. 348. No. 1. P. 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.08.022>
 18. Lu J., Cao Q., Zheng D., Suh Y., Wang C., Yu X., Wang Y., Lee V.W., Zheng G., Tan T.K., Wang X. Discrete functions of M2a and M2c macrophage subsets determine their relative efficacy in treating chronic kidney disease // Kidney Int. 2013. Vol. 84. P. 745-755.
 19. Mills C.D. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease // Crit Rev Immunol. 2012. Vol. 32. No. 6. P. 463-488.
 20. Mills C.D, Ley K.M1 and M2 macrophages: the chicken and the egg of immunity // J. Innate Immun. 2014. Vol. 6. No. 6. P. 716-726. <https://doi.org/10.1159/000364945>

21. Mills C.D. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages // *Front Immunol.* 2015. Vol. 5. No. 6. P. 212-212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00212>
22. Mills C.D., Lenz L.L., Harris R.A. A Breakthrough: Macrophage-Directed Cancer Immunotherapy // *Cancer Res.* 2016. Vol. 76. No. 3. P. 513-516. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1737>
23. Mills C.D. Macrophage arginine metabolism to ornithine/urea or nitric oxide/citruline: a life or death issue // *Crit Rev Immunol.* 2001. Vol. 21. P. 399-425. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v21.i5.10>
24. Recommendations for euthanasia experimental animals: Part 1. Part 2. // *Laboratory Animals.* 1996. Vol. 30. P. 293-316, 1997, Vol. 31. P. 1-32.
25. Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment // *Arch. Pharm. Res.* 2016. Vol. 39. P. 1588-1596. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0820-y>

References

1. Baryshnikova M.A., Akhmatova N.K., Karamzin A.M. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2007, no. 2, pp. 55-58.
2. Berezhnaya N.M. *Onkologiya*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 6-17.
3. *Galavit v eksperimente i klinike* [Galavit in experiment and clinic] / ed. Abidov M.T. M., 1999, 120 p.
4. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Medico-biological statistics]. M.: Praktika, 1999, pp. 104-121.
5. Kit O.I., Nabatova O.S., Zlatnik E.Yu., Pavlenko S.G., Nistratova O.V. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 7, part 2, pp. 286-289.
6. Baranovskiy D.S., Lyundup A.V., Balyasin M.V., Klabukov, I.D., Krasil'nikova O.A., Krashenninnikov M.E., Parshin V.D. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*, 2020, vol. 21, no. 4, pp. 88-95.
7. Korobkova L.I., Vel'sher L.Z., Germanov A.B., Grishina T.I., Stanulis A.I., Gens G.P., Shepelev D.O., Izrailov R.E. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2004, vol. 3, no. 3, pp. 87-92.
8. Petrov V.N., Isaeva E.V., Ul'yanenko S.E., Beketov E.E., Yatsenko E.M., Sayapina E.V., Lepekhina L.A., Nasedkina N.V., Grivtsova L.Yu., Kaprin A.D. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*, 2019, no. 4, pp. 248-252.
9. Petrov V.N., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Medvedeva Z.G. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, 2001, no. 5, pp. 417-420.
10. Prilepskaya V.N., Bebnava T.N. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya*, 2013, vol. 21, no. 1, pp. 31-38.

11. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Petrov V.N., Krikunova L.I., Medvedev V.N., Smirnova I.A. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2005, vol. 4, no. 4, pp. 44-49.
12. Bukovski A. Mesenchymal Cells in Tissue Homeostasis and Cancer. *Mod Asp Immunobiol*, 2000, vol. 1, no. 2, pp. 43-47.
13. Council of Europe. European conventions of the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose Strasbourg, 18.03.1986. <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html>
14. Euroguide on the accommodation and care of animals used for experimental and other scientific purposes. London: FELASA, 2007.
15. Fidler I.J., Kim S.J., Langley R.R. The role of the organ microenvironment in the biology and therapy of cancer metastasis. *J Cell Biochem*, 2007, vol. 101, no. 4, pp. 927-936.
16. Galon & Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nature Reviews, Drug Discovery*, 2019, vol. 18, pp. 197-218. <https://doi.org/10.1038/s41573-018-007-y>
17. Kudlik G., Hegyi B., Czibula A., Monostrory E., Buday L., Uher F. Mesenchymal stem cells promote, macrophage polarization toward M2b-like cells. *Exp. Cell Res.*, 2016, vol. 348, no. 1, pp. 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.08.022>
18. Lu J., Cao Q., Zheng D., Suh Y., Wang C., Yu X., Wang Y., Lee V.W., Zheng G., Tan T.K., Wang X. Discrete functions of M2a and M2c macrophage subsets determine their relative efficacy in treating chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2013, vol. 84, pp. 745-755.
19. Mills C.D. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease. *Srit Rev Immunol.*, 2012, vol. 32, no. 6, pp. 463-488.
20. Mills C.D., Ley K. M1 and M2 macrophages: the chicken and the egg of immunity. *J. Innate Immun.*, 2014, vol. 6, no. 6, pp. 716-726. <https://doi.org/10.1159/000364945>
21. Mills C.D. Anatomy of a discovery: m1 and m2 macrophages. *Front Immunol.*, 2015, vol. 5, no. 6, pp. 212-212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00212>
22. Mills C.D., Lenz L.L., Harris R.A. A Breakthrough: Macrophage-Directed Cancer Immunotherapy. *Cancer Res.*, 2016, vol. 76, no. 3, pp. 513-516. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1737>
23. Mills C.D. Macrophage arginine metabolism to ornithine/urea or nitric oxide/citruline: a life or death issue. *Crit Rev Immunol.*, 2001, vol. 21, pp. 399-425. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v21.i5.10>
24. Recommendations for euthanasia experimental animals: Part 1. Part 2. *Laboratory Animals*, 1996, vol. 30, pp. 293-316, 1997, vol. 31, pp. 1-32.

25. Rhee I. Diverse macrophages polarization in tumor microenvironment. *Arch. Pharm. Res.*, 2016, vol. 39, pp. 1588-1596. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0820-y>

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи для публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The authors contributed equally to this article.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Яценко Елена Михайловна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
ул. Маршала Жукова, 10, г. Обнинск, 249031, Российская Федерация
yatsenko@mrrc.obninsc.ru

Барановский Денис Станиславович, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией биоматериалов и тканевых конструкций
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
ул. Маршала Жукова, 10, г. Обнинск, 249031, Российская Федерация;
ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, 117198, Российская Федерация
doc.baranovsky@gmail.com

Пронкевич Марианна Даныльовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
ул. Маршала Жукова, 10, г. Обнинск, 249031, Российская Федерация
marina40542@rambler.ru

Исаева Елена Васильевна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник
МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

*ул. Маршала Жукова, 10, г. Обнинск, 249031, Российская Федерация
kusimona@yandex.ru*

Смирнова Анна Николаевна, младший научный сотрудник

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

ул. Королева, 4, г. Обнинск, 249036, Российская Федерация

filimonowa.af@gmail.com

Петров Василий Николаевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

ул. Маршала Жукова, 10, г. Обнинск, 249031, Российская Федерация

yatsenko@mrrc.obninsc.ru

Иванов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба; профессор кафедры онкологии и рентгенорадиологии имени В.П. Харченко медицинского института РУДН

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

ул. Маршала Жукова, 10, г. Обнинск, 249031, Российская Федерация;

ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, 117198, Российская Федерация

oncurolog@gmail.com

Каприн Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный врач России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии и рентгенорадиологии имени В.П. Харченко медицинского института РУДН

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

ул. Королева, 4, г. Обнинск, 249036, Российская Федерация; ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, 117198, Российская Федерация

kaprin@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Elena M. Yatsenko, Candidate of Biological Science, Senior Researcher

A. Tsyb Medical Radiological Research Center-branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

10, Marshal Zhukov Str., Obninsk, 249031, Russian Federation

yatsenko@mrrc.obninsc.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0869-0133>

Denis S. Baranovsky, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Biomaterials and Tissue Structures

A. Tsyb Medical Radiological Research Center-branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

10, Marshal Zhukov Str., Obninsk, 249031, Russian Federation; 6,

Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

doc.baranovsky@gmail.com

Marianna D. Pronkevich, Candidate of Biological Science, Senior Researcher

A. Tsyb Medical Radiological Research Center-branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

10, Marshal Zhukov Str., Obninsk, 249031, Russian Federation

marina40542@rambler.ru

Elena V. Isaeva, Candidate of Veterinary Science, Senior Researcher

A. Tsyb Medical Radiological Research Center-branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

10, Marshal Zhukov Str., Obninsk, 249031, Russian Federation

kusimona@yandex.ru

Anna N. Smirnova, Junior Researcher

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

4, Koroleva Str., Obninsk, 249031, Russian Federation

filimonowa.af@gmail.com

Vasiliy N. Petrov, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher

A. Tsyb Medical Radiological Research Center-branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

10, Marshal Zhukov Str., Obninsk, 249031, Russian Federation

yatsenko@mrrc.obninsc.ru

Sergey A. Ivanov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director; Professor of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko

A. Tsyb Medical Radiological Research Center-branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

10, Marshal Zhukov Str., Obninsk, 249031, Russian Federation; 6,

Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

oncurolog@gmail.com

Andrey D. Kaprin, Academician of RAS, MD, professor, Director General; Head of Chair of Oncology and Radiology named after Kharchenko V.P. *National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)*

4, Koroleva Str., Obninsk, 249031, Russian Federation; 6, Miklukho-

ho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

kaprin@mail.ru

Поступила 25.09.2022

После рецензирования 18.10.2022

Принята 01.11.2022

Received 25.09.2022

Revised 18.10.2022

Accepted 01.11.2022