

Разнонаправленное влияние К-среды от культуры опухолевых лимфоцитов на пролиферативную активность и выживаемость клеток аденокарциномы молочной железы (MCF-7), растущих в 2-D и 3-D культурах

Е.С. КОБЕЛЬСКАЯ, Е.М. ПЕРЕПЕЛИЦЫНА, Л.В. ГАРМАНЧУК, М.В. СИДОРЕНКО

Отделение биотехнических проблем диагностики

Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Киев

Multi-Directed Effect of K-Medium of Culture of Tumor Lymphocytes on Proliferative Activity and Survival of Mammalian Gland Adenocarcinoma Cells (MCF-7) Growing In 2D and 3D Cultures

E.S. KOBELSKAYA, E.M. PEREPELTSYNA, L.V. GARMANCHUK, M.V. SIDORENKO

Department of Biotechnical Problems of Diagnostics of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

Опухоли в системе *in vivo* представляют собой гетерогенную клеточную популяцию, которая регулируется посредством гуморальных факторов, продуцируемых клетками в микроокружение.

Цель работы – исследование влияния лимфоцитов периферической крови на опухолевые клетки через систему цитокинов, выделяемых клетками в культуральную среду.

Многочелюстные сфероиды, являющиеся признанной моделью аваскулярной стадии развития опухоли, сравнивали с монослойной культурой. Показателями сравнения были выбраны пролиферация и выживаемость клеток аденокарциномы молочной железы, растущих в монослойной культуре (2D) и многочелюстных сфероидах (3D).

В результате исследования установлена разная реактивность и жизнеспособность клеток MCF-7 в монослое и опухолевых микросфероидах. Установлено, что в зависимости от типа роста клеток (в микросфероидах или монослое), их пролиферация и выживаемость при действии гуморальных факторов К-среды существенно отличаются. В монослое активируется пролиферация (на $17 \pm 3,1\%$, $p < 0,05$) и повышается выживаемость; при сфероидном росте – ингибируется пролиферация клеток и не изменяется выживаемость по сравнению с контролем.

Таким образом, реактивность клеток MCF-7 в ответ на гуморальные воздействия К-среды зависит от модели культивирования (монослой или сфероиды) и сроков культивирования. Полученные данные указывают на разнонаправленное влияние факторов гуморальной среды на пролиферативную активность и выживаемость опухолевых клеток при 2D и 3D росте: в монослое эти факторы выступают как митогены, при сфероидном росте, напротив, ингибируют пролиферацию. Клетки, достигнув плотного конfluence, вытесняются в суспензию. Для дальнейшего развития в микроагрегаты им, вероятнее всего, недостаточно гормональных, паракринных и конгломератообразующих стимулов, и клетки погибают. Для сформированных сфероидов гуморального сигнала от МТ-4 достаточно для усиления пролиферации и выживаемости клеток.

В системе *in vitro* была апробирована модель опухолевого микроузла на аваскулярной стадии роста (микросфероиды) и система непрямого гуморального влияния клеток иммунной системы на выживаемость и пролиферацию опухолевых клеток.

Tumours *in vivo* represent heterogeneous cell population, which is regulated by humoral factors produced by cells into microenvironment.

The research aim was to investigate the effect of lymphocytes of peripheral blood on tumour cells via the system of cytokines, released by cells into cultural medium.

Multi-cellular spheroids being the known model of avascular state of tumour development were compared with monolayer medium. The comparison indices were selected as proliferation and survival of the cells of mammalian gland adenocarcinoma, growing in monolayer cells (2D) and multi-cellular spheroids (3D).

In the research result there have been established the different reactivity and viability of MCF-7 cells in monolayer and tumour micro-spheroids. It has been found that depending on the growth type of cells (in microspheroids or in monolayer), their proliferation and survival when being affected by K-medium humoral factors significantly differ. In the monolayer the proliferation activates (by 17 ± 3.1 , $p < 0.05$) and survival increases; at spheroid growth: the proliferation of cells is inhibited and the survival is not changed if compared with the control.

Thus the reactivity of MCF-7 cells in response to humoral effect of K-medium depends on the culturing model (monolayer or spheroids) and culturing terms. The obtained data point to the multi-directed effect of the factors of humoral medium on proliferative activity and survival of tumour cells at 2D and 3D growth: in monolayer these factors act as mitogens, at spheroid growth vice versa they inhibit proliferation. The cells when they reach a dense confluent are displaced into the suspension. For their further development into microaggregates, the hormonal, paracrine and conglomerate-forming stimuli are likely insufficient and the cells die. For the formed spheroids the humoral signal from МТ-4 is sufficient for strengthening the cell proliferation and survival.

In the system *in vitro* there was approbated the model of tumour micro-node on avascular stage of growth (micro-spheroids) and the system of indirect humoral effect of immune system cells on survival and proliferation of tumour cells.