

УДК 618.616

DOI: 10.15587/2519-8025.2026.356317

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ МАКРОФАГІВ НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ І ЗАПАЛЕННЯ

А. Д. Андрющенко

Aim. The aim of the study is to determine the influence of macrophages on carcinogenesis and inflammation. Violation of the functioning of this control system leads to pathology and the development of chronic inflammation. The correlation of chronic inflammation and malignant tumors, which is observed in the case of intestinal diseases, such as nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease, was analyzed.

Materials and Methods. The materials of the work were selected publications with data from clinical and experimental studies that show that macrophages are able to support the progression and metastasis of solid tumors. The methods of this work are the systematization of the analysis of modern studies to determine the influence of macrophages on carcinogenesis and inflammation with an emphasis on theoretical foundations, experimental data and technological innovations.

Result. The results of the study demonstrate that during chronic inflammation, two processes are simultaneously activated in tissues:

1) tissue damage by a pathogen (or bactericidal activity of macrophages); 2) stimulation of regeneration. A substantial body of literature indicates that the spectrum of cytokines in the tumor microenvironment plays a crucial role in shaping the macrophage phenotype. This statement allows us to explain the association of the observed number of tumor macrophages with a good prognosis. It is possible that in these cases macrophages acquire an immunologically neutral phenotype or even retain some cytotoxic properties, so that they either do not interfere with the antitumor immune response, or even take an active part. It has been determined that activated macrophages are the main source of growth factors and cytokines TGF- β 1, PDGF, β EGF, TGF- α , IGF-I-II, TNF and IL-1, which play a key role in regulating the activity of cells that repair damaged tissue.

Conclusions. The conclusions are based on the analysis of scientific literature and indicate that type II macrophages play an important role in tumor progression. The ability of macrophages to produce a wide range of proteases, including uPA and MMP-9, has been demonstrated. Data from experimental studies using murine models demonstrate that, during tumor invasion, macrophages are localized at sites of basement membrane disruption and tumor cell dissemination. It is substantiated that macrophages are involved in the processes of tumor invasion and metastasis

Keywords: platelet activation, PDGF, cytokines, inflammation, tumor initiation, pathogen destruction, angiogenesis stimulation, tissue regeneration

How to cite:

Andriushchenko, A. (2026). Determining the impact of macrophages on carcinogenesis and inflammation. ScienceRise: Biological Science, 1 (45), 30–37. <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2026.356317>

© The Author(s) 2026

This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

1. Вступ

Зв'язок запалення і раку було припущено ще 1863 року, коли Вірхов висунув гіпотезу виникнення раку внаслідок хронічного запалення. Але, якщо в 19 столітті основною причиною виникнення пухлини вважалася проліферація клітин, що посилюється в місці запалення, в даний час стало очевидним, що для розвитку злоякісного новоутворення однієї лише стимуляції проліферації недостатньо. Сьогодні причинно-наслідковий зв'язок між запаленням, вродженим імунітетом і пухлиною став практично загально-визнаним, незважаючи на те, що багато молекулярних і клітинних елементів механізму цієї взаємодії поки не зрозумілі [1–3].

Щоб зрозуміти, яким чином запалення може призводити до розвитку раку, необхідно, перш за все,

зрозуміти деталі самого процесу запалення та його ролі в таких фізіологічних процесах як інфекція та регенерація. У відповідь пошкодження тканини в організмі запускається складний каскад молекулярних і клітинних реакцій, вкладених у відновлення пошкодженої тканини. Спусковим механізмом запальної реакції є активація тромбоцитів, у результаті якої у місці ушкодження викидаються гепарин, серотонін, тромбін, фактори коагуляції, білки клітинної адгезії, ростові фактори - PDGF, трансформуючий фактор росту бета, тромбоцитарний фактор-4 (PF-4). Ростові фактори, вироблені тромбоцитами, призводять до стимуляції міграції нейтрофілів, які реагують на ростові фактори, що викидаються тромбоцитами, і на бактеріальні продукти, що знаходяться в місці пошкодження. Незважаючи на термінальне диференцію-

вання, нейтрофіли зберігають здатність виробляти значні кількості цитокінів і хемокинів, необхідні для залучення ефекторних клітин [4]. Нейтрофіли стимулюють запальну реакцію, виробляючи прозапальні цитокіни TNF [5], IL-1 α та IL-1 β [6]. Ці цитокіни діють на ендотелій довколишніх судин та стимулюють адгезію лейкоцитів, які мігрують до точки пошкодження. Крім того, нейтрофіли можуть запускати первинні механізми регенерації, стимулюючи продукцію матриксних металопротеїназ і фактора росту кератиноцитів фібробластами [7–9].

Міграція моноцитів стимулюється розчинними факторами, що секретуються тромбоцитами та нейтрофілами: PF-4, TGF- β , PDGF, MCP-1, 2, -3, MIP α , MIP-1 β , TNF та IL-1 β . Кількість моноцитів, що інфільтрують місце запалення, досягає максимуму до того моменту, коли кількість нейтрофілів вже знижується. Інфільтруючі моноцити диференціюються в макрофаги та дендритні клітини та активуються під дією цитокінів та ростових факторів, вироблених нейтрофілами та тромбоцитами [10]. Активовані макрофаги є основним джерелом ростових факторів та цитокінів TGF- β 1, PDGF, β EGF, TGF- α , IGF-I-II, TNF та IL-1, які відіграють ключову роль у регуляції активності клітин, що відновлюють пошкоджену тканину. Крім того, макрофаги самі беруть активну участь у цьому процесі виробляючи компоненти позаклітинного матриксу, ферменти для його перебудови, фагоцитуючи апоптотичні та некротичні клітини та стимулюючи ангиогенез [11]. При цьому хемокини, що регулюють процес регенерації, не лише ініціюють міграцію лейкоцитів, а й забезпечують своєчасне пригнічення запальної реакції. Так MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний білок), що є одним з основних факторів хемотаксису моноцитів, так само ініціює продукцію IL-4, що призводить до переходу запалення з фази Th1 в Th2. Таким чином, запалення являє собою процес, що самообмежується, причому ця його властивість визначається послідовністю продукції цитокінів лейкоцитами. Так, наприклад, відповідь макрофагів на LPS можна поділити на дві фази. У першій фазі макрофаги виробляють великі кількості прозапального цитокіну TNF, продукція якого досягає максимуму через 3 години після початку стимуляції і блокується внутрішньоклітинними механізмами не пізніше, ніж через 6 годин [12–14].

На другому етапі макрофаги починають виробляти протизапальний цитокін IL-10, який пригнічує продукцію прозапальних цитокінів у клітинах, що знову приходять. Крім того, TNF, що стимулює запальну відповідь, здатний пригнічувати продукцію IL-12, необхідного для активації Th1 клітин [15]. Незважаючи на складність системи регулювання запалення, очевидно, існує високоефективна багаторівнева система контролю нормального перебігу цього процесу, яка призводить до своєчасного завершення запальної реакції. Порушення функціонування цієї системи контролю призводить до патології та розвитку хронічного запалення.

Макрофаги є ключовими компонентами уродженої імунної системи [16]. Різноманітність функцій та залучення до різноманітних фізіологічних та патологічних реакцій організму, у т. ч. у запалення та

злоякісне зростання, обумовлені такою властивістю клітин моноцитарно-макрофагальної ланки, як пластичність. Пластичність макрофагів – здатність клітин змінювати свій фенотип та функціональну активність під впливом різних факторів внутрішнього та зовнішнього середовища, зокрема мікро оточення. Пластичність макрофагів проявляється у процесі поляризації – набуття певного функціонального статусу [17]. Вивчення ролі макрофагів у феномені запалення дозволило відкрити два функціонально протилежні стани цієї клітинної популяції – M1- та M2-поляризовані макрофаги, що реалізують опозитні активності цитотоксичності та регенерації.

Подібна функціональна амбівалентність властива макрофагам і при залученні до патогенезу злоякісного зростання. Прозапальні M1 макрофаги здатні виступати як ефектори протипухлинного захисту [18], у той час як M2 сприяє розвитку пухлини як у первинних, так і в метастатичних вогнищах завдяки своєму вкладу в руйнування базальної мембрани, індукції ангиогенезу, рекрутування лейкоцитів та модуляції імунної відповіді. За літературними даними, у пухлинній тканині M2-макрофаги переважають над M1-популяцією, при цьому інфільтрація пухлини M2-макрофагами пов'язана з найгіршими показниками виживання у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями різних локалізацій [19]. Виявлення ознак, факторів та умов поляризації, а також механізмів, що опосередковують даний феномен, дозволить визначити шляхи спрямованої модуляції функціональним статусом макрофагів з метою керування їх участю у патологічних процесах.

Метою даного огляду є узагальнення сучасних наукових даних щодо ролі макрофагів у канцерогенезі, їх функціональної поляризації та участі у регуляції пухлинного мікрооточення.

2. Матеріали та методи

Методологія даного огляду розроблена для систематичного аналізу сучасних досліджень, визначення впливу макрофагів на канцерогенез і запалення з акцентом на теоретичні основи, експериментальні дані та технологічні інновації. Методологія даного огляду розроблена для систематичного аналізу сучасних досліджень з визначення впливу макрофагів на канцерогенез і запалення з акцентом на теоретичні основи, експериментальні дані та технологічні інновації.

Критерії відбору літератури визначалися з урахуванням релевантності, наукової достовірності та тематичної значущості. Пошук джерел здійснювався з використанням міжнародних наукометричних баз даних, зокрема PubMed, Scopus та Web of Science.

3. Результати дослідження та їх обговорення

Макрофаги, що стимулюють запальну реакцію, відіграють важливу роль у виникненні пухлин. Статистика показує, що велика кількість (більше 15%) злоякісних пухлин може бути побічно пов'язана з тією чи іншою інфекцією [20]. Тривалий перебіг запального процесу призводить до розвитку хронічного запалення та утворення пероксинітриду, який є мутагеном [21]. Таким чином, при хронічному запаленні в тканині одночасно активовані 2 процеси: пошко-

дження тканини патогеном (або бактерицидною активністю макрофагів) і стимуляція регенерації. Комбінація цих процесів призводить до підвищеної концентрації з'єднань, що веде до прискорення накопичення таких геномних аберацій, як точкові мутації, делеції і перебудови [21].

Найбільш сильна кореляція хронічного запалення та злоякісних пухлин спостерігається у разі таких запальних захворювань кишечника як неспецифічний виразковий коліт та хвороба Крона. Також і хронічна інфекція вірусом гепатиту С призводить до підвищення ризику розвитку гепатоклітинної карциноми. Хронічне запалення, що викликається *H. pylori*, вважається однією з основних причин розвитку раку шлунку [22]. Незважаючи на те, що пряме пошкодження ДНК вважається основним механізмом, що сприяє появі злоякісної пухлини на тлі хронічного запалення, існують дані, що дозволяють стверджувати, що незважаючи на те, що пряме пошкодження ДНК вважається основним механізмом, що сприяє появі злоякісної пухлини на тлі хронічного запалення, існують дані щодо участі факторів запального мікрооточення у пухлинній трансформації. Так MIF (macrophage inhibitory factor), що виробляється макрофагами, пригнічує активність p53 [23], що призводить до недостатньо ефективної відповіді на пошкодження ДНК, збільшення тривалості життя клітин і, як наслідок, до ще більш ефективного накопичення мутацій. Таким чином можна стверджувати, що порушення функціонування контролю запальної реакції може призводити до ініціації пухлин.

Дані клінічних та експериментальних досліджень показують, що макрофаги здатні підтримувати прогресію та метастазування солідних пухлин. Будучи «навченими» пухлинним мікрооточенням макрофаги набувають особливих властивостей, і сприяють ангіогенезу, руйнуванню позаклітинного матриксу, і метастазування. У разі активації першого типу макрофаги виробляють різні мутагенні субстанції (радикали кисню та азоту), а у разі активації другого типу – ангіогенні фактори. Таким чином, макрофаги все частіше розглядають як перспективну мету для терапії та профілактики пухлин. Солідні пухлини, як відомо, складаються не тільки з пухлинних клітин, але також містять різні типи клітин не пухлинного походження. Ці клітини беруть участь у створенні мікрооточення, здатного серйозно вплинути на злоякісний потенціал пухлини. Однак, до кінця 20 століття дослідження злоякісних пухлин були сконцентровані насамперед на властивостях пухлинних клітин. Причиною цього стало виявлення мутацій, що ведуть до злоякісної трансформації, онкоген

ів та інших молекулярних подій, що відбуваються в епітеліальних клітинах при ініціації та прогресії пухлин. Незважаючи на це, експерименти, проведені на тваринах, особливо з пухлинами, ініційованими в результаті активації онкогенів, показали, що стромальні клітини, що оточують пухлину, але не мають злоякісного потенціалу, роблять внесок у динаміку пухлинної прогресії [24]. Таким чином, стає все більш очевидним, що мікрооточення, що формується з факторів, що виробляються як пухлинними, так і стромальними клітинами, необхідно для прояву

пухлиною злоякісних властивостей повною мірою і, тому, при розробці протипухлинної терапії необхідно враховувати і активність клітин стромы.

Невід'ємною складовою пухлини є клітини стромы та імунної системи, зокрема макрофаги, нейтрофіли та опасисті клітини. В даний час встановлено, що більшість солідних пухлин містять значну кількість макрофагів, які впливають на перебіг захворювання.

Саме ці клітини відіграють центральну роль у процесах прогресії та метастазування пухлини [25]. Подальше обговорення сконцентрується на основних регуляторних клітинах імунної системи в макрофагах.

Вважається, що лейкоцити, що є складовою пухлини були виявлені вже в середині 19-го століття [26]. Попри це, донедавна цьому факту приділялося досить мало уваги [27]. В даний час, однак, не піддається сумніву той факт, що більшість солідних пухлин містять значну кількість пухлино-асоційованих макрофагів (TAMs) і що ці клітини впливають на перебіг захворювання [28]. У нормальних тканинах вторгнення патогену або пошкодження запускає складну реакцію, що супроводжується продукцією численних ростових факторів: M-CSF, GM-CSF, TGF- β 1, а також хемокінів, включаючи CCL2, CCL7, CCL8, CCL3, CCL4 та MIF. Ці фактори стимулюють приплив моноцитів та запускають їх диференціювання в макрофаги. Макрофаги, у свою чергу, регулюють імунну відповідь, знищують патоген, стимулюють ангіогенез та регенерацію тканини [29].

Пухлинні клітини найчастіше виробляють цитокіни, характерні для регенеруючої тканини, що забезпечує ефективне залучення моноцитів та їх диференціювання в макрофаги [17, 30, 31]. Клінічні дослідження показали, що кількість TAMs корелює з поганим прогнозом [32]. Ця кореляція особливо сильна у разі раку молочної залози, простати, яєчників і шийки матки; у разі раку шлунка та легень дані досі суперечливі [25–27]. Єдиною досі опублікованою роботою, що показує зворотну кореляцію (велика кількість TAMs корелювала з хорошим прогнозом) є невелике дослідження колоректального раку [33].

Підсумовуючи всі опубліковані дані, незалежно від використаної методології та кількості досліджених випадків можна стверджувати, що 80% досліджень показують статистично значиму кореляцію між TAMs і поганим прогнозом, і тільки в 10% досліджень кількість TAMs корелювала з хорошим прогнозом [34–36]. Таким чином, можна стверджувати, що зазвичай кількість TAMs корелює з прискореною прогресією пухлини і метастазуванням макрофагів, що є індикатором поганого прогнозу, також на поганий прогноз вказує підвищена експресія макрофагальних ростових факторів і хемокінів.

Особливо слід зазначити, що для тих типів пухлин, у яких велика кількість TAMs є індикатором негативного прогнозу, також на погіршення клінічного перебігу вказує підвищена експресія макрофагальних ростових факторів та хемокінів.

Так CCL2 часто експресується в пухлинах яєчників, шийки матки, сечового міхура, молочної залози та гліоми, при цьому у разі раку молочної залози

зи, шийки матки та сечового міхура підвищена експресія CCL2 вказує на несприятливий прогноз [37]. M-CSF – цитокін, що відповідає за виживання та диференціювання макрофагів, також експресується клітинами пухлин яєчників, матки, молочної залози та простати [38–40]. Причому підвищена експресія M-CSF завжди корелює з негативним прогнозом [41]. Таким чином, наявні дані свідчать про важливу роль макрофагів у прогресії пухлин за рахунок продукції хемокінів та ростових факторів.

У разі нормального функціонування імунної системи, макрофаги, що інфільтрують пухлину, повинні пригнічувати її ріст і призводити до знищення пухлинних клітин, але цього не відбувається, тому що цитокінове оточення пухлини здатне інгібувати протипухлинну активність макрофагів [42]. Це інгібування є, мабуть, наслідком відбору клітин, здатних виробляти необхідні цитокіни [43]. Результатом дії цих цитокінів є настільки ефективна імуносупресія, що навіть якщо пухлинні клітини експресують такий «якісний» пухлинний антиген як MUC1, імунна система не здатна забезпечити ефективне впізнання трансформованої клітини та її знищення [44]. Недавні дослідження показали, що ключову роль у придушенні локальної протипухлинної імунної відповіді грає TGF β 1 і, що пригнічення активності цього ростового фактора здатне призводити до розсмоктування пухлини [45], асоційовані макрофаги здатні як виробляти TGF- β 1, так і активувати латентну форму TGF- β 1 виробленими ними протеазами [46]. Недавні дослідження показали, що ключову роль у пригніченні локальної протипухлинної імунної відповіді відіграє TGF- β 1, який може продукуватися та активуватися макрофагами [27–29]. Важливим компонентом цитокінового мікрооточення пухлини є M-CSF, який здатний локально пригнічувати дозрівання дендритних клітин, так що вони не набувають достатньої антигенпрезентуючої здатності. Крім M-CS, за розвиток "дефектної" популяції дендритних клітин відповідає IL-6 – ще один цитокін, який часто виробляється пухлинними клітинами [14–16].

Таким чином, сьогодні зібрано достатню кількість експериментальних даних, щоб стверджувати, що спектр цитокінів пухлинного оточення надзвичайно важливий для формування фенотипу макрофагів. Це твердження дозволяє пояснити асоціацію кількості TAMs, що спостерігалася, з хорошим прогнозом. Можливо, що в цих випадках макрофаги набувають імунологічно нейтрального фенотипу або навіть зберігають деякі цитотоксичні властивості, таким чином, що вони або не інтерферують з протипухлинною імунною відповіддю, або навіть беруть активну участь. Серед цитокінів, здатних призводити до утворення фенотипу макрофагів з підвищеними антигенпрезентуючими властивостями та цитотоксичністю, можна згадати GM-CSF та IFN- γ [47]. Крім того, тип виробленого M-CSF здатний регулювати тип імунної відповіді. Пухлинні клітини здатні виробляти два варіанти M-CSF: секретований протеоглікан і поверхневий глікопротеїн [48]. Клітини гліоми, які експресують мембранний M-CSF, у 80% випадків не здатні формувати пухлини при введенні мишей. Якщо ті ж клітини експресують розчинний білок, всі миші гинуть при внутрішньочерепному введенні клі-

тин. Вважається, що експресія мембранної форми M-CSF призводить до фіксації макрофага у безпосередній близькості від пухлинної клітини, що збільшує шанси на її знищення [26–28]. У людських пухлинах підвищена експресія M-CSF, як правило, є результатом підвищення експресії розчинного білка [49]. Таким чином, наведені дані свідчать, що цитокінове середовище пухлинного мікрооточення відіграє ключову роль у формуванні функціонального фенотипу макрофагів та визначає їх участь у регуляції протипухлинної імунної відповіді.

Як уже неодноразово згадувалося раніше, макрофаги є багатофункціональними клітинами, фенотип яких розвивається під впливом навколишнього цитокінового середовища. Макрофаги абсолютно необхідні для підтримки гомеостазу тканини і контролю протікання імунних реакцій. У пухлинному мікрооточенні макрофаги, фенотип яких формується під дією цитокінів та ростових факторів, що продукуються пухлинними клітинами, підтримують прогресію пухлини та збільшують її злоякісний потенціал. Далі будуть розібрані властивості TAMs, що відповідають за цей ефект.

Вже давно не викликає сумніву той факт, що ангиогенез необхідний пухлини для того, щоб мати змогу зростати більше за певний розмір. Процес пухлинного ангиогенезу включає велику кількість розчинних факторів, таких як фактор росту фібробластів (β FGF), VEGF, ангиопоетин (ANG1 і ANG2), IL-1, IL-8, TNF, VEGF, матриксні металопротеїнази MMP-9 і MMP-2 [50]. Експресія цих молекул суворо координується в просторі та часі і призводить до проліферації та міграції ендотеліальних клітин, перебудови позаклітинного матриксу, формування та подальшої стабілізації судин [51]. Стимуляція ангиогенезу одна із основних функцій макрофагів у процесі регенерації нормальної тканини. У разі пошкодження та порушення структури судинної системи моноцити мігрують у ділянку ушкодження, диференціюються в макрофаги, які ініціюють і спрямовують зростання судин, секретуючи всі необхідні ростові фактори [25]. Для пухлин молочної залози було показано, що макрофаги формують кластери у найменш васкуляризованих ділянках пухлини та наявність таких кластерів асоційовано з підвищеним ангиогенезом та поганим прогнозом [33–35].

Як пояснення цього ефекту дедалі частіше розглядають вплив гіпоксії на фенотип макрофагів. У макрофагах, які не отримують достатньо кисню, активується транскрипційний фактор HIF-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α) [52]. HIF-2 α , своєю чергою, активує продукцію VEGF [53]. Крім того, продукція VEGF посилюється стимуляцією макрофагів M-CSF [54]. Крім ангиогенної активності, VEGF має властивості хемоаттрактанту для макрофагів і, таким чином, формує позитивний зворотний зв'язок, який гарантує прискорену васкуляризацію пухлини. Крім VEGF, TAMs виробляють інші проангиогенні цитокіни. Так макрофаги є основним джерелом TNF, експресія якого підвищується при інвазії пухлини та IL-1 ρ . TNF, своєю чергою, індукує експресію MMP-9 – протеїнази, здатної активувати латентну форму VEGF. IL-1 β за допомогою циклооксигенази 2 активує транскрипційний фактор HIF-

1, що посилює транскрипцію VEGF. Крім ростових факторів, TAMs виробляють інші білки, що стимулюють ангиогенез. Урокіназний активатор плазміногену (uPA), наприклад, активується внаслідок стимуляції макрофагів M-CSF та/або TGF- β 1. Експресія uPA та його інгібітора PAI-1 (plasminogen-activator inhibitor type 1) має прогностичне значення. Так uPA та його рецептор, експресовані макрофагами в пухлинах молочної залози, беруть участь у деградації позаклітинного матриксу, що необхідне для проростання нових судин. На підтвердження цієї гіпотези експресія рецептора uPA корелює із щільністю судин у пухлині та поганим прогнозом захворювання. Крім цього, описана статистично достовірна кореляція експресії PAI-1 з ростом судин та стадією пухлини. Ці дані вказують на важливість системи uPA регульованої пухлини асоційованими макрофагами реорганізації судинної системи пухлини.

Таким чином, характеристики макрофагів, що розвиваються під дією пухлинного мікрооточення, дозволяють стверджувати, що ці макрофаги зазнають активації другого типу відповідно до концепції дихотомії макрофагальної активації [17, 31–35].

Обмеження дослідження. Протягом останніх кількох років увага вчених була прикута до макрофагів. Це пояснюється рядом причин. По-перше, їх значення у регуляції тканинного гомеостазу важко переоцінити, їх значення у регуляції тканинного гомеостазу є визначальним як у репаративних, так і в патологічних процесах.

По-друге, у науковій літературі спостерігається бум вивченні макрофагів, їх розвитку, фенотипу і функцій, що пов'язано з появою сучасних методів досліджень. У фокусі безпосередньо досліджень виявилися макрофаги абсолютно різних органів, за деяким винятком було охоплено практично весь організм ссавців.

Перспективи подальших досліджень. Вся величезна сукупність нових фактів поставила перед дослідниками низку питань, відповіді які дозволили б модифікувати уявлення про систему мононуклеарних фагоцитів. Насамперед необхідно зрозуміти, чому в тканинах зберігаються макрофаги, що розвиваються з ранніх гемопоетичних клітин стінки жовткового мішка, які сусідять з макрофагами кістково-мозкового походження протягом усього життя організму. При цьому навіть після загибелі резидентних макрофагів при пошкодженні органу їхня популяція відновлюється за рахунок проліферації, а не заповнюється мігруючими моноцитами. Дотепер багато в чому незрозуміло, в чому різниця функцій макрофагів з різних джерел розвитку. Іншим важливим питанням, що потребує більш глибокого дослідження, є встановлення функції різних субпопуляцій моноцитів у нормі та патологічних станах, а також питання про онтогенетичні взаємовідносини моноцитарно-макрофагального диферона з дендритними клітинами

4. Висновки

Аналіз сучасних наукових даних свідчить, що макрофаги відіграють багатofункціональну роль у процесах канцерогенезу та прогресії пухлин. Зокре-

ма, вони здатні продукувати широкий спектр протейназ, включаючи uPA та MMP-9, що забезпечують деградацію базальної мембрани та ремоделювання позаклітинного матриксу. За результатами експериментальних досліджень на мишачих моделях встановлено, що макрофаги локалізуються переважно у ділянках порушення базальної мембрани та виходу пухлинних клітин, що вказує на їх залучення до процесів інвазії. Водночас наявні дані не дозволяють однозначно визначити, чи є макрофаги безпосередніми ініціаторами руйнування базальної мембрани, чи їх накопичення є наслідком підвищеної інвазивної активності пухлинних клітин.

Показано, що макрофаги характеризуються підвищеною протеолітичною активністю та здатністю формувати умови, сприятливі для міграції пухлинних клітин. Окрім цього, вони є важливим джерелом ростових факторів, зокрема FGF, HGF, PDGF, TGF- β та EGF, які відіграють ключову роль у регуляції проліферації, диференціювання, ангиогенезу та клітинної рухливості.

Особливе значення має взаємодія EGF, що продукується макрофагами, з рецепторами сімейства EGFR, експресія яких часто підвищена у клітинах пухлин, що асоціюється з більш агресивним перебігом захворювання та несприятливим прогнозом.

Експериментальні дослідження також демонструють, що відсутність макрофагів у пухлинному мікрооточенні супроводжується суттєвим зниженням рівня метастазування, що підтверджує їх важливу роль у прогресії злоякісних новоутворень. Таким чином, на основі узагальнення літературних даних можна стверджувати, що макрофаги є ключовим компонентом пухлинного мікрооточення, який не лише супроводжує розвиток пухлини, але й активно бере участь у регуляції інвазії, метастазування та міжклітинної взаємодії.

Отримані узагальнення підкреслюють доцільність подальших досліджень механізмів функціональної поляризації макрофагів та їх взаємодії з пухлинними клітинами з метою розробки нових підходів до таргетної терапії злоякісних новоутворень.

Конфлікт інтересів

Автор декларує, що не має конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, в тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування

Дослідження проводилось без фінансової підтримки.

Доступність даних

Рукопис не має пов'язаних даних.

Використання засобів штучного інтелекту

Автор підтверджує, що не використовував технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

Внесок авторів

Ангеліна Андрищенко: Концептуалізація, методологія, програмне забезпечення, валідація, фо-

рмальний аналіз, дослідження, ресурси, курування даних, написання – оригінальний чернетка, написання – рецензування та редагування, візуалізація.

Література

1. Murray, P. J., Allen, J. E., Biswas, S. K., Fisher, E. A., Gilroy, D. W., Goerdt, S. et al. (2014). Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*, 41 (1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
2. Goswami, S., Anandhan, S., Raychaudhuri, D., Sharma, P. (2022). Myeloid cell-targeted therapies for solid tumours. *Nature Reviews Immunology*, 23 (2), 106–120. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00737-w>
3. Christofides, A., Strauss, L., Yeo, A., Cao, C., Charest, A., Boussiotis, V. A. (2022). The complex role of tumor-infiltrating macrophages. *Nature Immunology*, 23 (8), 1148–1156. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01267-2>
4. Umakoshi, M., Nakamura, A., Tsuchie, H., Li, Z., Kudo-Asabe, Y., Miyabe, K. et al. (2023). Macrophage numbers in the marginal area of sarcomas predict clinical prognosis. *Scientific Reports*, 13 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28024-1>
5. Toor, S. M., Syed Khaja, A. S., El Salhat, H., Faour, I., Kanbar, J., Quadri, A. A. et al. (2017). Myeloid cells in circulation and tumor microenvironment of breast cancer patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 66 (6), 753–764. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1977-z>
6. Chen, Y., Jin, H., Song, Y., Huang, T., Cao, J., Tang, Q., Zou, Z. (2020). Targeting tumor-associated macrophages: A potential treatment for solid tumors. *Journal of Cellular Physiology*, 236 (5), 3445–3465. <https://doi.org/10.1002/jcp.30139>
7. Caverzán, M. D., Beaugé, L., Oliveda, P. M., Cesca González, B., Bühler, E. M., Ibarra, L. E. (2023). Exploring Monocytes-Macrophages in Immune Microenvironment of Glioblastoma for the Design of Novel Therapeutic Strategies. *Brain Sciences*, 13 (4), 542. <https://doi.org/10.3390/brainsci13040542>
8. Anfray, C., Ummarino, A., Calvo, A., Allavena, P., Torres Andón, F.; Ursini-Siegel, J. (Ed.) (2023). In Vivo Analysis of Tumor-Associated Macrophages in the Tumor Microenvironment. *The Tumor Microenvironment*. New York, 93–108. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2914-7_7
9. Linde, N., Gutschalk, C. M., Hoffmann, C., Yilmaz, D., Mueller, M. M. (2012). Integrating Macrophages into Organotypic Co-Cultures: A 3D In Vitro Model to Study Tumor-Associated Macrophages. *PLoS ONE*, 7 (7), e40058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040058>
10. Karimova, A. F., Ketkar, A., Suezov, R., Khalitova, A. R., Gomzikova, M., Mukhamedshina, Y. et al. (2024). In vitro functional assays to assess the reciprocal interplay between tumor cells and macrophages. *The FASEB Journal*, 38 (13). <https://doi.org/10.1096/fj.202400240r>
11. Carrera Silva, E. A., Errasti, A. E. (2025). Reprogramming Model of Human Monocyte-derived Macrophages for In-vitro Assays. *Journal of Visualized Experiments*, 218. <https://doi.org/10.3791/67651>
12. Colado, A., Almejún, M. B., Podaza, E., Risnik, D., Stanganelli, C., Elías, E. E. et al. (2016). The kinase inhibitors R406 and GS-9973 impair T cell functions and macrophage-mediated anti-tumor activity of rituximab in chronic lymphocytic leukemia patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 66 (4), 461–473. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1946-y>
13. Colado, A., Genoula, M., Cougoule, C., Marín Franco, J. L., Almejún, M. B., Risnik, D. et al. (2018). Effect of the BTK inhibitor ibrutinib on macrophage- and $\gamma\delta$ T cell-mediated response against *Mycobacterium tuberculosis*. *Blood Cancer Journal*, 8 (11). <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0136-x>
14. Nowak, W., Grendas, L. N., Sanmarco, L. M., Estecho, I. G., Arena, Á. R., Eberhardt, N. et al. (2019). Pro-inflammatory monocyte profile in patients with major depressive disorder and suicide behaviour and how ketamine induces anti-inflammatory M2 macrophages by NMDAR and mTOR. *EBioMedicine*, 50, 290–305. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.063>
15. Gattas, M. J., Estecho, I. G., Lago Huvelle, M. A., Errasti, A. E., Carrera Silva, E. A., Simian, M. (2021). A Heterotypic Tridimensional Model to Study the Interaction of Macrophages and Glioblastoma In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (10), 5105. <https://doi.org/10.3390/ijms22105105>
16. Risnik, D., Colado, A., Podaza, E., Almejún, M. B., Elías, E. E., Bezares, R. F. et al. (2020). Immunoregulatory effects of Lurbectedin in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 69 (5), 813–824. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02513-y>
17. Mulder, K., Patel, A. A., Kong, W. T., Piot, C., Halitzki, E., Dunsmore, G. et al. (2021). Cross-tissue single-cell landscape of human monocytes and macrophages in health and disease. *Immunity*, 54 (8), 1883–1900.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.07.007>
18. Silvin, A., Uderhardt, S., Piot, C., Da Mesquita, S., Yang, K., Geirsdottir, L. et al. (2022). Dual ontogeny of disease-associated microglia and disease inflammatory macrophages in aging and neurodegeneration. *Immunity*, 55(8), 1448–1465.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.07.004>
19. Maeda, A., Digifico, E., Andon, F. T., Mantovani, A., Allavena, P. (2019). Poly(I:C) stimulation is superior than Imiquimod to induce the antitumor functional profile of tumor-conditioned macrophages. *European Journal of Immunology*, 49 (5), 801–811. <https://doi.org/10.1002/eji.201847888>
20. Ummarino, A., Anfray, C., Maeda, A., Andón, F. T., Allavena, P.; Ursini-Siegel, J. (Ed.) (2023). In Vitro Methods to Evaluate Macrophage Polarization and Function in Cancer. *The Tumor Microenvironment*. New York, 81–91. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2914-7_6
21. Carestia, A., Mena, H. A., Olexen, C. M., Ortiz Wilczyński, J. M., Negrotto, S., Errasti, A. E. et al. (2019). Platelets Promote Macrophage Polarization toward Pro-inflammatory Phenotype and Increase Survival of Septic Mice. *Cell Reports*, 28 (4), 896–908.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.062>
22. Vogel, D. Y. S., Glim, J. E., Stavenuiter, A. W. D., Breur, M., Heijnen, P., Amor, S. et al. (2014). Human macrophage polarization in vitro: Maturation and activation methods compared. *Immunobiology*, 219 (9), 695–703. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.05.002>
23. Ferrer, M. F., Thomas, P., López Ortiz, A. O., Errasti, A. E., Charo, N., Romanowski, V. et al. (2019). Junin Virus Triggers Macrophage Activation and Modulates Polarization According to Viral Strain Pathogenicity. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02499>

24. Ortiz Wilczyński, J. M., Mena, H. A., Ledesma, M. M., Olexen, C. M., Podaza, E., Schattner, M. et al. (2023). The synthetic phospholipid C8-C1P determines pro-angiogenic and pro-reparative features in human macrophages restraining the proinflammatory M1-like phenotype. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1162671>
25. Dunsmore, G., Guo, W., Li, Z., Bejarano, D. A., Pai, R., Yang, K. et al. (2024). Timing and location dictate monocyte fate and their transition to tumor-associated macrophages. *Science Immunology*, 9 (97). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adk3981>
26. Wang, X., Chen, J., Jia, G. (2023). From dichotomy to diversity: deciphering the multifaceted roles of tumor-associated macrophages in cancer progression and therapy. *Cancer Biology & Medicine*, 23 (2). <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2023.0370>
27. Hochstadt, J., Martínez Pacheco, S., Casanova-Acebes, M. (2025). Embracing diversity: macrophage complexity in cancer. *Trends in Cancer*, 11 (4), 351–364. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.12.002>
28. Xu, J., Ding, L., Mei, J., Hu, Y., Kong, X., Dai, S. (2025). Dual roles and therapeutic targeting of tumor-associated macrophages in tumor microenvironments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02325-5>
29. Park, M. D., Silvin, A., Ginhoux, F., Merad, M. (2022). Macrophages in health and disease. *Cell*, 185 (23), 4259–4279. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.10.007>
30. Ho, W. W., Pittet, M. J., Fukumura, D., Jain, R. K. (2022). The local microenvironment matters in preclinical basic and translational studies of cancer immunology and immunotherapy. *Cancer Cell*, 40 (7), 701–702. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.016>
31. Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y. et al. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell*, 184 (3), 792–809.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.010>
32. Nalio Ramos, R., Missolo-Koussou, Y., Gerber-Ferder, Y., Bromley, C. P., Bugatti, M., Núñez, N. G. et al. (2022). Tissue-resident FOLR2+ macrophages associate with CD8+ T cell infiltration in human breast cancer. *Cell*, 185 (7), 1189–1207.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.021>
33. Casanova-Acebes, M., Dalla, E., Leader, A. M., LeBerichel, J., Nikolic, J., Morales, B. M. et al. (2021). Tissue-resident macrophages provide a pro-tumorigenic niche to early NSCLC cells. *Nature*, 595 (7868), 578–584. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03651-8>
34. Consonni, F. M., Blevé, A., Totaro, M. G., Storto, M., Kunderfranco, P., Termanini, A. et al. (2021). Heme catabolism by tumor-associated macrophages controls metastasis formation. *Nature Immunology*, 22 (5), 595–606. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00921-5>
35. Sharma, A., Blériot, C., Currenti, J., Ginhoux, F. (2022). Oncofetal reprogramming in tumour development and progression. *Nature Reviews Cancer*, 22 (10), 593–602. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00497-8>
36. Wang, M., Herbst, R. S., Boshoff, C. (2021). Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nature Medicine*, 27 (8), 1345–1356. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01450-2>
37. Radharani, N. N. V., Yadav, A. S., Nimma, R., Kumar, T. V. S., Bulbule, A., Chanukuppa, V. et al. (2022). Tumor-associated macrophage derived IL-6 enriches cancer stem cell population and promotes breast tumor progression via Stat-3 pathway. *Cancer Cell International*, 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02527-9>
38. Nixon, B. G., Kuo, F., Ji, L., Liu, M., Capistrano, K., Do, M. et al. (2022). Tumor-associated macrophages expressing the transcription factor IRF8 promote T cell exhaustion in cancer. *Immunity*, 55 (11), 2044–2058.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.10.002>
39. Kersten, K., Hu, K. H., Combes, A. J., Samad, B., Harwin, T., Ray, A. et al. (2022). Spatiotemporal co-dependency between macrophages and exhausted CD8+ T cells in cancer. *Cancer Cell*, 40 (6), 624–638.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.05.004>
40. Bahr, J. C., Li, X.-Y., Feinberg, T. Y., Jiang, L., Weiss, S. J. (2022). Divergent regulation of basement membrane trafficking by human macrophages and cancer cells. *Nature Communications*, 13 (1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34087-x>
41. Maller, O., Drain, A. P., Barrett, A. S., Borgquist, S., Ruffell, B., Zakharevich, I. et al. (2020). Tumour-associated macrophages drive stromal cell-dependent collagen crosslinking and stiffening to promote breast cancer aggression. *Nature Materials*, 20 (4), 548–559. <https://doi.org/10.1038/s41563-020-00849-5>
42. Fattet, L., Jung, H.-Y., Matsumoto, M. W., Aubol, B. E., Kumar, A., Adams, J. A. et al. (2020). Matrix Rigidity Controls Epithelial-Mesenchymal Plasticity and Tumor Metastasis via a Mechanoresponsive EPHA2/LYN Complex. *Developmental Cell*, 54 (3), 302–316.e7. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.031>
43. Yang, P., Qin, H., Li, Y., Xiao, A., Zheng, E., Zeng, H. et al. (2022). CD36-mediated metabolic crosstalk between tumor cells and macrophages affects liver metastasis. *Nature Communications*, 13 (1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33349-y>
44. Morrissey, S. M., Zhang, F., Ding, C., Montoya-Durango, D. E., Hu, X., Yang, C. et al. (2021). Tumor-derived exosomes drive immunosuppressive macrophages in a pre-metastatic niche through glycolytic dominant metabolic reprogramming. *Cell Metabolism*, 33 (10), 2040–2058.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.002>
45. Geeraerts, X., Fernández-García, J., Hartmann, F. J., de Goede, K. E., Martens, L., Elkrim, Y. et al. (2021). Macrophages are metabolically heterogeneous within the tumor microenvironment. *Cell Reports*, 37 (13), 110171. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110171>
46. Rodriguez-Tirado, C., Entenberg, D., Li, J., Qian, B.-Z., Condeelis, J. S., Pollard, J. W. (2022). Interleukin 4 Controls the Pro-Tumoral Role of Macrophages in Mammary Cancer Pulmonary Metastasis in Mice. *Cancers*, 14 (17), 4336. <https://doi.org/10.3390/cancers14174336>
47. Cassetta, L., Pollard, J. W. (2023). A timeline of tumour-associated macrophage biology. *Nature Reviews Cancer*, 23 (4), 238–257. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00547-1>
48. Yu, J., Green, M. D., Li, S., Sun, Y., Journey, S. N., Choi, J. E. et al. (2021). Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nature Medicine*, 27 (1), 152–164. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1131-x>
49. Remmerie, A., Martens, L., Thoné, T., Castoldi, A., Seurinck, R., Pavie, B. et al. (2020). Osteopontin Expression Identifies a Subset of Recruited Macrophages Distinct from Kupffer Cells in the Fatty Liver. *Immunity*, 53 (3), 641–657.e14. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.004>
50. Huggins, D. N., LaRue, R. S., Wang, Y., Knutson, T. P., Xu, Y., Williams, J. W., Schwertfeger, K. L. (2021). Characterizing Macrophage Diversity in Metastasis-Bearing Lungs Reveals a Lipid-Associated Macrophage Subset. *Cancer Research*, 81 (20), 5284–5295. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-0101>
51. Mantovani, A., Allavena, P., Marchesi, F., Garlanda, C. (2022). Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21 (11), 799–820. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00520-5>

52. Ma, R.-Y., Black, A., Qian, B.-Z. (2022). Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology*, 43 (7), 546–563. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.04.008>
53. Pombo Antunes, A. R., Scheyltjens, I., Lodi, F., Messiaen, J., Antoranz, A., Duerinck, J. et al. (2021). Single-cell profiling of myeloid cells in glioblastoma across species and disease stage reveals macrophage competition and specialization. *Nature Neuroscience*, 24 (4), 595–610. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00789-y>
54. Timperi, E., Gueguen, P., Molgora, M., Magagna, I., Kieffer, Y., Lopez-Lastra, S. et al. (2022). Lipid-Associated Macrophages Are Induced by Cancer-Associated Fibroblasts and Mediate Immune Suppression in Breast Cancer. *Cancer Research*, 82 (18), 3291–3306. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-22-1427>

Received 24.02.2026

Received in revised form 16.03.2026

Accepted 23.03.2026

Published 31.03.2026

Ангеліна Дмитрівна Андрищенко, аспірант, відділу молекулярної імунології, Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна Національної академії наук України, вул. Леонтовича, 9, м. Київ, Україна, 01054

E-mail: anelina.andr@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4174-2740>