

11. *Predictive value of beta<sub>2</sub>-microglobulin (beta<sub>2</sub>-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages / M. Gentile, G. Cutrona, A. Neri [et al.] // Haematologica. — 2009. — Vol. 94, N 6. — P. 887–888.*

12. *Prognosis of Induction Hemotherapy Results to Thymidine Kinase (TK) Content in Blood Serum at Diagnosis in the Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) / N. Goryainova, N. Tretyak, O. Kyselova, O. Mironova // Annals of Hematology. — 2006. — Vol. 85, N 1. — P. 22.*

13. *Serum thymidine kinase in patients with chronic lymphocytic leukemia / W. Xu, X. Cao, K. R. Miao [et al.] // Int. J. Hematol. — 2011. — Vol. 10, N 1. — P. 198–203.*

14. *The significance of elevated beta 2-microglobulin (b2-m) in chronic lymphocytic leukemia (CLL): Evidence of in vitro secretion following activation of CLL cells / A. Berrebi, L. Bassous, M. Haran [et al.] // Leuk. Res. — 2010. — N 9. — P. 248–249.*

**Резюме.** Стаття посвящена удосконаленню прогнозування течення ОМЛ, ОЛЛ і ХЛЛ, оцінки ефективності і подальшого моніторингу лікування на основі визначення ТК і β<sub>2</sub>-МКГ в сироватці крові методом РІА. Представлені результати дослідження 220 хворих віком 17–78 років: 97 с ОМЛ, 36 с ОЛЛ, 87 с ХЛЛ. Обґрунтована цілесобразність визначення ТК і β<sub>2</sub>-МКГ в комплексі обстежень хворих лейкозіями як достовірного і незалежного способу прогнозу течення. По ініціальним значенням ТК і β<sub>2</sub>-МКГ пацієнтів можливо розподілити на прогностическі групи для встановлення вероятного строка виживання і моніторингу лікування. При ОЛ с ТК більше 20,0 Ед/л, а для пацієнтів с ХЛЛ — більше 30,0 Ед/л, і при уровні β<sub>2</sub>-МКГ свйше 10,0 мг/л во всех случаях. Доказано, что наибольшее выживание наблюдалось при начальных концентрациях ТК до 10,0 Ед/л и β<sub>2</sub>-МКГ до 5,0 мг/л. По динамике их содержания в период ремиссии возможно прогнозировать риск развития рецидива и своевременно использовать соответствующую лечебную тактику: при увеличении уровня ТК для ОМЛ более 6,0 Ед/л, для ОЛЛ — 9,0 Ед/л, для ХЛЛ — 20,0 Ед/л.

**Ключевые слова:** радиоиммунологический анализ, β<sub>2</sub>-микроглобулин, тимидинкиназа, опухолевые маркеры, прогностические факторы, рецидив, ремиссия, острая миелобластная лейкемия, острая лимфобластная лейкемия, хронический лимфолейкоз.

**Summary.** The article is devoted to improving the prognosis of the AML, ALL and CHLL, assess the effectiveness and further monitoring of treatment for leukemia data based on the determination of TC and β<sub>2</sub>-MCG in blood serum by RIA. The results of studies of TC and β<sub>2</sub>-MCG in 220 adult patients with leukemia aged 17 to 78 years: 97 with AML, 36 with ALL, 87 CHLL. Provide a rationale for determining the appropriateness of including the TC and-β<sub>2</sub>-MCG complex surveys in patients with AML, ALL and CHLL as a reliable and independent method for prognosis of the leukemias and their complications. The values of initial TC and β<sub>2</sub>-MCG patients may be divided into prognostic groups to establish the probable duration of survival, monitoring of treatment. For patients with AL TC values at more than 20.0 U/l in patients with CHLL — 30.0 U/l and at a level of β<sub>2</sub>-MCG exceeding 10.0 mg/l in all cases. Proved that patients with AML, ALL and CHLL had the highest survival in achieving a complete remission with a minimum initial concentrations of TC to 10.0 U/l and β<sub>2</sub>-MCG to 5.0 mg/l. On the dynamics of the content of TC and β<sub>2</sub>-MCG in remission may anticipate the threat of recurrence and timely use of appropriate medical tactics: with increasing levels of TC AML more than 6.0 U/l for ALL – 9.0 U/l for CHLL – 20.0 U/l.

**Keywords:** RIA, β<sub>2</sub>-microglobulin, thymidine kinase, tumor markers, prognostic factors, recurrence, remission, acute myeloblastic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia.

О. І. КОВЗУН, В. В. ПУШКАРЬОВ, В. М. ПУШКАРЬОВ, Б. Б. ГУДА, М. Д. ТРОНЬКО

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

## ЗАХИСНА ДІЯ ПАКЛІТАКСЕЛУ ВІД ГАММА-ОПРОМІНЕННЯ У КЛІТИНАХ АНАПЛАСТИЧНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

### PROTECTIVE EFFECTS OF PACLITAXEL ON γ-IRRADIATION ACTION ON ANAPLASTIC THYROID CANCER CELLS

Паклітаксел (Ptx) є одним із найбільш ефективних протипухлинних препаратів, що використовуються для лікування деяких видів злоякісних пухлин, включаючи рак легенів, молочної залози, сечового міхура, яєчників, голови та шиї і меланоми [1–5].

© О. І. Ковзун, В. В. Пушкарьов, В. М. Пушкарьов,  
Б. Б. Гуда, М. Д. Тронько, 2015

У попередніх роботах ми показали його ефективність разом з іонізуючою радіацією (ІР) щодо лікування анапластичної карциноми щитоподібної залози (АТС) *in vivo* [6, 7]. ІР посилювала дію Ptx, через 20 днів лікування мишей пухлини зникали. Комбінована дія хіміотерапії та агентів, що ушкоджують ДНК, виявилась ефективним поєднанням для лікування АТС.

У дослідженні було з'ясовано механізми взаємодії Ptx і ІР на клітині АТС *in vitro*.

Клітини культивували в середовищі RPMI-1640, що містило 5 % бичачої сироватки, 1 % пеніциліну/стрептоміцину, в атмосфері з 5 % CO<sub>2</sub> при 37 °С протягом 2 днів, промивали 2 рази PBS-буфером (80 ммоль/л ортофосфату натрію однозаміщеного, 20 ммоль/л ортофосфату натрію двозаміщеного, 100 ммоль/л хлориду натрію, рН 7,4) і замінювали середовище. Через 24 год вносили розчинений у диметилсульфоксиді (ДМСО) паклітаксел фірми Wako Chemicals (Японія) та збирали клітини через визначені проміжки часу. В контрольні проби вносили в такий же кількості ДМСО. Вестерн-блотинг проводили за методикою, що описана раніше [6, 7].

Клітини опромінювали на установці фірми Rony (Японія), модель PS-3100SB із джерелом випромінювання <sup>137</sup>Cs (γ; 0,662 МеВ) потужністю 1 Гр/хв. Дози опромінювання 0,5–20,0 Гр.

Одержані дані представлені у вигляді М ± SD та опрацьовані статистично з використанням парного критерію Стьюдента. Критичний рівень вірогідної значимості приймали за 0,05. Для оцінки ефекту Ptx щодо цитотоксичності ІР використовували регресивний аналіз.

Вивчення комбінованої дії Ptx та ІР на виживання клітин показало, що кінцевий ефект визначається концентрацією Ptx. Отримані дані свідчать, що після 48 та 72 год інкубації клітин Ptx послаблює ефект ІР при 1 нмоль/л Ptx, нахил кривої зменшується (рис.), а при 5 нмоль/л Ptx зниження виживаності клітин зі збільшенням дози ІР не спостерігалось. Ці дані підтверджуються результатами регресивного аналізу, за яким цитотоксичний ефект ІР при цій концентрації Ptx був невірогідним (рис.). Єдиною концентрацією Ptx, яка не впливає на ефект радіації (рис., 72 год інкубації) або посилює її ефект, була концентрація 25 нмоль/л (рис., 48 год інкубації). Подібний антагоністичний ефект між Ptx та ІР спостерігали на клітинах ВСаp37 (клітини раку молочної залози людини) та KB (клітини епідермоїдної карциноми

людини). Дослідники пояснили це зупинкою циклу на стадії G2/M, спричиною дією радіації [9]. Іншим поясненням може бути пригнічення паклітакселем індукованої ІР активації р53, яке спостерігалось в дослідах на мишах і, на думку авторів, стало причиною радіопротекторної дії Ptx [8, 10].

Оскільки Ptx послаблює цитотоксичність ІР, важливо було визначити стан основних регуляторів апоптозу при дії цих агентів як окремо, так і в комбінації. У присутності обох агентів спостерігалось зменшення кількості проапоптичного білка Вах і збільшення кількості антиапоптичного білка сурвайвіну в порівнянні з ефектом ІР окремо (табл.). І хоча активація каспаз при комбінованій дії обох агентів дещо посилювалась (не показано), підсумковий ефект їх дії, як видно з рисунка, був антиапоптичним.

Таблиця

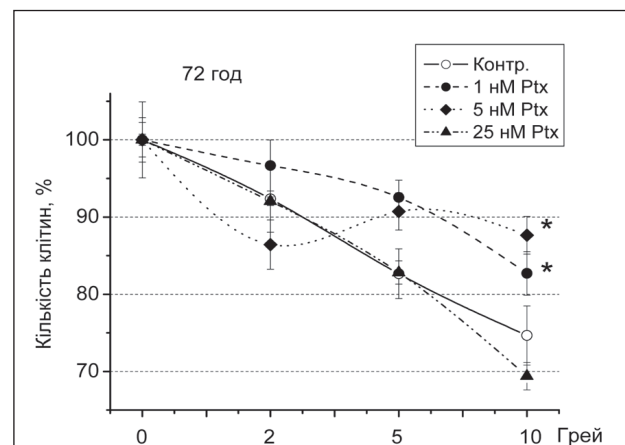
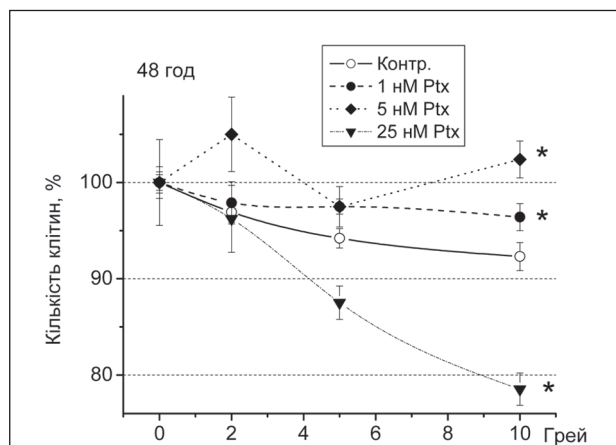
**Вплив гамма-випромінювання та паклітакселу на кількість факторів, що регулюють апоптоз (оптична густина в умовних одиницях)**

	Антиапоптичний фактор Bcl-2	Сурвайвін	Проапоптичний фактор Вах
Контр.	336,7 ± 50,5	108,2 ± 17,2	700,8 ± 80,7
Ptx	915,4 ± 42,3*	713,4 ± 24,5*	1720,7 ± 83,4*
IR	701,5 ± 60,9*	513,2 ± 13,4*	1513,1 ± 15,6*
Ptx+IR	1350,0 ± 137,6**	950,7 ± 86,2**	1149,4 ± 139,1**

Примітка. Результат кількісної оцінки факторів, що регулюють апоптоз після Вестерн-блот аналізу та сканування рентгенівської плівки за допомогою програми GelPro 3.2. Дані представлені у вигляді М ± SD (n = 6). \* — відміни від контролю вірогідні, p < 0,05 (парний t-тест); + — різниця між комбінованою дією обох агентів та кожним з агентів окремо — вірогідна, p < 0,05 (парний t-тест).

Можливо, це пов'язано з конкуренцією за загальні сигнальні каскади, які активуються у відповідь як на генотоксичний стрес, так і на стрес, обумовлений порушенням структури цитоскелета.

Таким чином, у концентрації 1 нмоль/л паклітаксел послаблює, а при 5 нмоль/л повністю знімає ефект опромінювання щодо життєздатності клітин



Примітка. Дані представлені у вигляді М ± SD (n = 6). \* — за даними регресивного аналізу, відміни від контрольної кривої вірогідні.

**Рис.** Ефект гамма-випромінювання та паклітакселу на життєздатність клітин анапластичної карциноми щитоподібної залози (48 та 72 год інкубації після опромінювання клітин)

анapластичної карциноми щитоподібної залози. Водночас у концентрації 25 нмоль/л Ptx спостерігається посилення ефекту опромінення.

На рівні апоптичних механізмів паклітаксел також послаблює дію ІР.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Nix P., Nicolaidides A., Coatesworth A. P. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2005. — Vol. 59, N 11. — P. 1340–1344.
2. Downing K. H. // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* — 2000. — Vol. 16. — P. 89–111.
3. Jordan M. A., Wilson L. // *Nat. Rev. Cancer.* — 2004. — Vol. 4. — P. 253–265.
4. Rowinsky E. K. // *Ann. Rev. Med.* — 1997. — Vol. 48. — P. 353–374.
5. Kingston D. G. I. // *Phytochemistry.* — 2007. — Vol. 68. — P. 1844–1854.
6. Pushkarev V. M., Starenki D. V., Saenko V. O. et al. // *Exp. Oncol.* — 2011. — Vol. 33, N 1. — P. 24–27.
7. Пушкарєв В. М., Ковзун О. І., Тронько М. Д. та ін. // *Укр. біохім. журн.* — 2005. — Вип. 77, № 1. — С. 6571.
8. Levine A. J., Hu W., Feng Z. // *Cell Death Differ.* — 2006. — Vol. 13. — P. 1027–1036.
9. Sui M., Dziadyk J. M., Zhu X., Fan W. // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10. — P. 4848–4857.
10. Strom E., Sathe S., Komarov P. G. et al. // *Nature. Chem. Biol.* — 2006. — Vol. 2, N 9. — P. 474–479.

**Резюме.** Целью работы было изучение эффектов паклитаксела (Ptx), гамма-излучения (IR) и их комбинации в клетках анапластической карциномы щитовидной железы (АТС). Цитотоксичность Ptx заметно выше по сравнению с генотоксическим эффектом IR. Ptx в низких концентрациях вызывает заметный радиопротекторный эффект. Комбинированное действие IR и Ptx усиливает фосфорилирование антиапоптозного белка Bcl-2 и экспрессию ингибитора апоптоза — сурвайвина.

**Ключевые слова:** анапластическая карцинома щитовидной железы, паклитаксел, гамма-излучение.

**Summary.** The aim of the paper was to describe the effects of Paclitaxel (Ptx),  $\gamma$ -irradiation (IR) and their combination in undifferentiated thyroid cancer cells (ATC). The Ptx at low concentrations caused noticeable radioprotective effect. The combined effect of radiation and Ptx enhanced antiapoptotic Bcl-2 phosphorylation, and survivin expression. The effect of these events can be considered as antiapoptotic — Ptx attenuated cytotoxic effect of IR.

**Keywords:** anaplastic thyroid carcinoma, paclitaxel,  $\gamma$ -irradiation.

Д. О. ДЖУЖА, Д. Л. САГАН, В. В. ДАНИЛЕНКО

*Національний інститут раку, Київ*

## ОСОБЛИВОСТІ КІНЕТИКИ $^{153}\text{SM}$ -ОКСАБІФОРУ В КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗАХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ ПРИ РАДІОНУКЛІДНІЙ ТЕРАПІЇ

### THE FEATURES OF KINETICS OF $^{153}\text{SM}$ -OKSABIFOR IN BONE METASTASES OF CANCER OF DIFFERENT LOCALIZATION AT RADIONUCLIDE THERAPY

Сучасні підходи до лікування кісткових метастазів включають оперативне лікування, променеву терапію, радіочастотну абляцію при поодиноких ураженнях, а також хіміотерапію, гормонотерапію, введення бісфосфонатів, застосування радіофармацевтичних препаратів (РФП) при множинних метастатичних осередках. Проте навіть на фоні комплексного застосування різних методів терапії нерідко спостерігається прогресування метастатичного процесу та посилення больового синдрому. У зв'язку з цим проблема пошуку нових методів лікування метастатичного ураження кісток залишається актуальною.

Радіонуклідна терапія (РТ) — системний неінвазивний спосіб променевого лікування РФП,

© Д. О. Джужа, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко, 2015

що характеризується селективним створенням осередкових поглинутих доз (ОПД) у тканинах-мішенях і незначними безпосередніми та віддаленими побічними ефектами порівняно з хіміотерапією та дистанційною променевою терапією (ДПТ). Показаннями до застосування РТ кісткових метастазів є больовий синдром, який не усувають хіміотерапія, гормонотерапія або анальгетики, та розповсюдженість процесу, що не дозволяє провести локальну ДПТ.

Серед доволі різноманітного спектра РФП, що застосовуються для метастатичних уражень кісток в останні десятиліття, широкого розповсюдження набули препарати, мічені  $^{153}\text{Sm}$ . Препарат «Самарій оксабіфор,  $^{153}\text{Sm}$ » (комплекс самарію з окса-біс[етиленнітрило]тетраметилефосфонову