

після 24 год інкубації, посилював цитотоксичність Ptx щодо клітин АТС в усіх досліджених концентраціях. Після 48 год інкубації росковітин підвищував цитотоксичність Ptx тільки при низьких (2,5 нМ) концентраціях і не впливав або навіть гальмував апоптоз при вищих концентраціях Ptx. Пригнічення цитотоксичності Ptx росковітином в останньому випадку можливо відображає зниження активності каспаз при спільній дії Ptx та росковітину.

Таким чином, комбіноване застосування Ptx у концентраціях, що викликають апоптоз (10-25 нМ) та низьких фракційних доз (0,5 – 5 Гр) ІР, а також росковітину та низьких (1-5 нМ) концентрацій Ptx є перспективною стратегією для подальших доклінічних досліджень, що мають за мету розробку нових та інтенсифікацію традиційних терапевтичних підходів для лікування недиференційованого та анапластичного раку щитовидної залози.

## КОМБІНОВАНА ДІЯ ПАКЛІТАКСЕЛЮ ТА ІНГІБІТОРА ЯДЕРНОГО ФАКТОРА NF-κB НА ПУХЛИНИ РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

**В.М. Пушкар'юв, О.І. Ковзун, В.В. Пушкар'юв, М.Д. Тронько**

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

Паклітаксель є ефективним протипухлинним препаратом, що використовується для лікування деяких видів раку. Досліджуються можливості його застосування для терапії пухлин щитоподібної залози (ЩЗ). Одержані дані свідчать, що паклітаксель активує в пухлинних клітинах не тільки процеси, які ведуть до апоптозу, але й механізми, що активно протидіють загибелі клітин. Тому, актуальними є дослідження, які б давали змогу визначити способи інактивації сигнальних каскадів, що беруть участь у формуванні стійкості ракових клітин до цього протипухлинного препарату.

Ядерний транскрипційний фактор NF-κB контролює процеси проліферації, диференціації, поділу, виживання та міграції клітин. Порушення його функції призводить до запальних процесів та ряду захворювань, в тому числі і раку. Більше того, саме NF-κB вважають головним посередником, який пов'язує хронічні запальні процеси зі злоскісною трансформацією клітин.

Раніше нами було показано, що паклітаксель посилює активацію та експресію кіназного комплексу ІКК (ІκB-кіназа), який призводить до активації NF-κB і транспортування його до ядра. Оскільки фактор NF-κB відіграє важливу роль в антиапоптозних процесах, зумовлює хемо- та радіорезистентність пухлинних клітин, очікувалося, що його пригнічення буде посилювати токсичний ефект паклітакселю в пухлинах.

Мета дослідження полягала у вивченні комбінованої дії паклітакселю та специфічного інгібітора ядерного чинника NF-κB – DHMEQ – щодо росту пухлин, одержаних шляхом ксенотрансплантації трансгенним мишам клітин анапластичного раку щитоподібної залози.

Досліди *in vivo* проводили на ксенотрансплантах. Для цього 4 групам, у кожній по 9 трансгенних, безтимусних, 8-тижневих за віком самок мишей BALB/c nu/nu, підшкірно вводили в стегно задньої лапки суспензію клітин FRO, суспендованих у RPMI-1640 ( $5 \times 10^6$  клітин на тварину). Вага тварин складала близько 25 мг. Розмір пухлини замірювали через 1 день і розраховували за формулою  $a^2 \times b \times 0,4$ , де  $a$  – най-

менший діаметр пухлини,  $b$  – діаметр пухлини, перпендикулярний до  $a$ . Лікування паклітакселем та DHMEQ починали після того, як розмір пухлин наближався до  $100 \text{ мм}^3$ . Препарати паклітакселю (10 мг/кг/день) і DHMEQ (8 мг/кг/день) вводили внутрішньочеревно у суміші, що складалася з Cremophor EL (Sigma, США), етанолу та PBS (1:1:1). Контрольним групам вводили в такий же кількості цю суміш без препаратів.

Підсажені мишам клітини утворюють пухлину, яка досить швидко росте, досягаючи через 7 днів у контрольній групі 350% від початкового об'єму пухлини. Лікування тварин інгібітором NF-κB, DHMEQ, призводить до вірогідного гальмування росту пухлини. Паклітаксель виявився ефективнішим *in vivo*. Розмір пухлини зменшувався більш ніж у два рази у порівнянні з початковим об'ємом, до лікування. Ще ефективнішою була комбінована дія паклітакселю з DHMEQ, в результаті якої об'єм пухлини зменшувався більш ніж у 4 рази. Ефект поєднаного лікування обома препаратами вірогідно відрізнявся від дії кожної зі сполук окремо.

Комбінована дія паклітакселю та інгібітора NF-κB більшою мірою посилює апоптозні процеси в пухлинах анапластичного раку ЩЗ, ніж кожен з агентів окремо і, таким чином, комбінація цих препаратів може бути перспективним варіантом для доклінічних досліджень щодо терапії агресивних, метастатуючих та радіоїод-резистентних форм раку ЩЗ.

## ПАТОГЕНЕЗ І ПРИНЦИПИ ГОРМОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СИНДРОМУ ВІКОВОГО ДЕФІЦИТУ АНДРОГЕНІВ У ЧОЛОВІКІВ

**О.Г. Резніков**

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

Тестостерон та його активні метаболіти задіяні у гормональній регуляції метаболізму та структури і функції майже всіх органів і тканин. Цей вплив вони здійснюють здебільшого через відповідну андроген-рецепторну сигналізацію. Демонстрацією цього є, наприклад, швидке відновлення морфологічної будови і функції передміхурової залози, включаючи неоваскулогенез, яке спостерігається у кастрованих самців щурів на тлі введення тестостерону. З іншого боку, фармакологічна блокада андрогенних рецепторів досить швидко призводить до атрофічних змін в органах-мішенях, гальмування сперматогенезу. Вікове згасання гормональної активності сім'яних залоз супроводжується зменшенням фертильного потенціалу та іншими наслідками як у чоловіків, так і у тварин.

Дослідженнями останніх років показано зв'язок між надмірною масою тіла та зменшенням рівня тестостерону (Т) в крові. Так, у чоловіків з ІМТ  $< 25 \text{ кг/м}^2$  у діапазоні 40-79 рр. рівень Т зменшується лише з 20 до 18 нмоль/л, а при ІМТ  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$  він становить 13-14 нмоль/л, тобто наближається до гіпогонадних значень (10-12 нмоль/л). Ще більших змін зазнає рівень вільного Т. На нашу думку, причиною цього є надмірна продукція естрогенів жировою тканиною та їхній гальмівний вплив на секрецію гонадотропінів. Проте гіпогонадний стан, який характеризує синдром вікового дефіциту андрогенів (СВДА), може розвинути і незалежно від ожиріння. З іншого боку, саме СВДА суттєво підвищує ризик інсулінорезистентності, накопичення вісцерального жиру і розвитку метаболічного синдрому, що реалізується через лептин, прозапальні цитокіни, інсулін тощо. Таким чином, виникає порочне коло