

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 ІНГІБИТОРА 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 активність та експресію кіназного комплексу ІКК (ІκВ-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 – ДНМЕQ – 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, безтисунних, 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 ДНМЕQ починали після того, як розмір пухлин наближався до  $100 \text{ мм}^3$ . Препарати паклітакселю (10 мг/кг/день) і ДНМЕQ (8 мг/кг/день) вводили внутрішньочеревно у суміші, що складалася з Steromorph EL (Sigma, США), етанолу та PBS (1:1:1). Контрольним групам вводили в такій же кількості цю суміш без препаратів.

Підсаджені 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, ДНМЕQ, 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 ДНМЕQ, 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 кг/м<sup>2</sup> у діапазоні 40-79 pp. рівень Т зменшується лише з 20 до 18 нмоль/л, а при ІМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup> 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

взаємовідносин між Т і жировою тканиною. Інші прояви СВДА зумовлені зменшенням впливу Т на статеву, нервову, м'язову системи, кісткову тканину, судини, кровотворення тощо. Згасає лібідо, розвиваються депресія, дратливість, сексуальна (еректильна) дисфункція, остеопороз і атрофія м'язів (послаблення анаболічної дії андрогенів), анемія (через зменшення секреції еритропоєтину), морфологічні зміни статевих органів, пригнічення сперматогенезу, серцево-судинні ускладнення (ендотеліальна дисфункція, атерогенні порушення ліпідного спектру крові) тощо.

Шляхи гормональної фармакотерапії хворих на СВДА залежать від її мети. У разі планування батьківства перевагу надають гормональним стимулювальним засобам – гонадотропінам, інгібіторам ароматази. В іншому разі патогенетично виправданою є замісна гормональна терапія препаратами Т у різних хімічних та лікарських формах. Етерифікація Т покращує його фармакокінетичні параметри: збільшує біодоступність при пероральному застосуванні, пролонгує гормональну дію, уповільнює деградацію. За наявності шлунково-кишкових або печінкових порушень призначають Т у трансдермальній формі. Набуло визнання використання гелю Т, що забезпечує підтримання необхідної концентрації андрогену в крові, зменшує ризик побічних ускладнень і є зручним для пацієнта. Загалом, замісна андрогенна терапія при СВДА покращує стан здоров'я і якість життя пацієнтів.

## МЕТАБОЛІЗМ ТЕСТОСТЕРОНУ В МОЗКУ ТА СТАТЕВА ПОВЕДІНКА САМЦІВ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПОЄДНАНОЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ СТРЕСУ ТА АНТАГОНІСТА НОРАДРЕНАЛІНУ МЕТИЛДОФА

**О.Г. Резніков, А.А. Лимарєва, Л.В. Тарасенко, Н.Д. Носенко**

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

Дослідження механізмів формування нейроендокринних порушень, спричинених пренатальним стресом в період внутрішньоутробного розвитку організму, є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки ці порушення призводять до розвитку безпліддя, аномалій статевої поведінки і змін адаптивних реакцій у нащадків. В попередніх дослідженнях нами було доведено залучення гормональних чинників, ендогенних опіоїдів, кальційзалежних механізмів у зумовлених пренатальним стресом ранніх порушеннях метаболізму андрогенів у нейроендокринних структурах та аномаліях статевої поведінки у нащадків чоловічої статі. В даній роботі з метою поглиблення уявлень про патогенез синдрому пренатального стресу було проведено фармакологічний аналіз ролі норадреналіну як медіатора стресу в опосередкуванні впливу пренатального стресу на метаболічні процеси та поведінку.

На експериментальній моделі синдрому пренатального стресу, відтвореного у нащадків шляхом одногодинної іммобілізації самиць щурів впродовж останнього тижня вагітності (з 15 до 21 доби), досліджено вплив пренатального застосування антагоніста норадреналіну метилдофа (400 мг/кг, перорально, щодобово за 30 хв перед стресуванням вагітних тварин) на метаболізм тестостерону в дискретних структурах мозку самців щурів раннього постнатального віку (10 діб) і статево поведінку молодих тварин (3 міс).

Дослідження статевої поведінки за жіночим типом, яке було проведено на кастрованих самцях після замісної гор-

мональної терапії естрадіолу бензоатом та прогестероном, виявило значні порушення в групі пренатально стресованих самців. В усіх тварин з'явилися компоненти жіночої статевої поведінки (лордозні реакції), які повністю відсутні у нормальних самців. Введення метилдофа перед стресуванням вагітних самиць помірно послаблювало фемінізуючий ефект пренатального стресу, про що свідчить зменшення на 41% кількості лордозних реакцій. Водночас у переважній більшості тварин цієї дослідної групи (80%), на відміну від пренатально стресованих самців, спостерігалась гомосексуальна та бісексуальна поведінка, тобто вони демонстрували як лордозні реакції, так і садки. Під впливом пренатального стресу відмічено зниження ароматазної активності у преоптичній ділянці мозку, що асоціюється з центром регуляції чоловічої статевої поведінки, самців щурів віком 10 діб. Ці зміни віддзеркалюють індуковану пренатальним стресом фемінізацію нейрохімічних процесів в критичному періоді андрогензалежної статевої диференціації мозку і є одним із механізмів реалізації дії пренатального стресу на статево поведінку дорослих самців щурів. Стресування вагітних тварин на тлі застосування метилдофа не спричинило суттєвих змін ароматазної активності в преоптичній ділянці мозку самців щурів раннього постнатального віку, що свідчить про протекторну дію препарату на процеси ароматизації тестостерону. Наведені дані свідчать про залучення норадренергічної системи головного мозку у розвиток порушень метаболізму тестостерону в мозку, що розвивається, а також статевої поведінки самців щурів, що їх викликає пренатальний стрес.

## ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ ПРЕНАТАЛЬНИХ ЧИННИКІВ НА НЕЙРОЕНДОКРИННУ СИСТЕМУ І ПОВЕДІНКУ

**О.Г. Резніков, Н.Д. Носенко**

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

Нейроендокринна система здійснює численні функції фізіологічної регуляції процесів метаболізму, адаптації до зовнішніх впливів та змін гомеостазу, репродукції та ін. Порушення нейроендокринних функцій призводять до тяжких наслідків, які включають патологічні зміни сомато-статевого розвитку, резистентності організму до стресових чинників, поведінки, безпліддя, розлади імунної системи тощо. В теперішній час особливу актуальність набуває вивчення причин і механізмів розвитку патологічних станів, які виникають внаслідок дії стресових, гормональних і нейротропних чинників на ранніх етапах онтогенезу.

Результати наших багаторічних досліджень розкривають фундаментальні механізми програмування нейроендокринної патології, індукованої пренатальним стресом, та доводять можливість її фармакологічної профілактики. Принципово важливими для розуміння патогенезу синдрому пренатального стресу є встановлені факти про нівелювання статевих особливостей стероїд-ароматазної активності та розподілу розчинних білків у преоптичній ділянці гіпоталамуса в ранньому постнатальному віці, зміни реакції гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи (ГПАС) на стресову та центральну вазопресинергічну і норадренергічну стимуляцію у дорослих самців і самиць щурів. Доведено ключову роль ендогенних опіоїдів, глюкокортикоїдів та тестостерону у зумовлених пренатальним стресом ранніх порушеннях ароматизації