

Л.І. Полякова, Л.Л. Чайковська, О.Г. Резніков

## Вплив антиандрогену флутафарму та індукторів синтезу інтерферону на передміхурову залозу щурів

Інститут ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України, відділ ендокринології репродукції та адаптації

**Ключові слова:** : передміхурова залоза • інтерферон • флутамід

**В**ивчення механізмів регуляції структури та функції передміхурової залози є важливим для розуміння її онтогенезу та функціонування в дорослому організмі, а також для опрацювання нових лікарських засобів лікування раку простати. В цьому аспекті привертає увагу взаємодія цитокінів та андрогенних стероїдів в регуляторних процесах. Зокрема, інтерферони (IFN) є одними з найбільш важливих іменних регуляторів, які пригнічують, за деякими винятками, проліферацію та індукують диференціацію багатьох клітин.

**Мета дослідження** - вивчення поєднаного впливу індукторів синтезу інтерферону, як антипроліферативних та імуноотропних засобів, що викликають збалансоване підвищення всіх типів ендогенних інтерферонів, з блокаторм андрогенних рецепторів флутамідом (флутафарм, ВАР "Фармак", Україна) на процеси проліферації та апоптозу в передміхуровій залозі.

**Матеріали і методи.** Дослідження впливу індукторів синтезу інтерферону амізону (10 мг/кг) або циклоферону (25 мг/кг) та флутафарму (10 мг/кг) на простату проводили на 30 щурах лінії Вістар масою 250-300 г протягом 10 діб. Проводили аналіз сперматогенної функції за Саночкім. Сім'яники та додаткові статеві органи зважували, фіксували в рідині Буена та заливали в парафін. Кількісні дані порівнювали за t-критерієм Ст'юдента.

**Результати та їх обговорення.** При застосуванні флутафарму у вентральній простаті щурів спостерігали помірні атрофічні зміни ацинарного епітелію. В розширених сполучно-тканинних прошарках біля деструктивно змінених ацинусів відзначена активація тканинних базофілів, вихід в сполучну тканину лейкоцитів, зростання числа фібробластів. При введенні амізону спостерігався вихід лімфоцитів із венул у строму органа. Часто в епітелії знаходили типові апоптичні тільця і різні етапи мітотичного поділу клітин, що не є характерним для епітеліальних клітин, мітотичний індекс яких в нормі близько 0,001-0,01. В окремих ацинусах спостерігалась апокринова секреція, пікноз ядер епітеліоцитів, десквамація епітелію. Мітотичний індекс наближався до 0,1. Застосування циклоферону також посилювало проліферацію епітелію та утворення типових апоптичних тілець. При введенні амізону разом з флутафармом у половини тварин в групі переважна більшість ацинусів була вистелена атрофічним епітелієм, спостерігались картини активної апокринової секреції (майже

відривання цитоплазми) і різкий перехід від циліндричного до низького епітелію. В окремих ацинусах епітелій мав вигляд двошарового з преформованими ядрами люмінальних клітин, гомогенно забарвленими гіперхромними або пікнотичними ядра. Нерідко в шарі епітелію знаходили типові апоптичні тільця та різні стадії мітозу. В окремих ацинусах епітелій був низький атрофічний. В таких ділянках тканинні базофіли були активовані. В стромі ВП було більше лейкоцитів, ніж у попередній групі, за рахунок зростання сегментоядерних клітин, кількість яких у тварин в межах групи значно варіювала.

Аналіз сперматогенної функції показав, що застосування флутафарму викликало помірне зменшення вмісту сперматозоїдів в епідидимісах у щурів ( $38,4 \pm 5,7$  млн/мл проти  $54,9 \pm 2,9$  млн/мл в контролі), що є характерним для дії антиандрогенного препарату. При застосуванні циклоферону спостерігалась чітка тенденція до зростання числа сперматозоїдів ( $61,4 \pm 1,5$  млн/мл,  $0,1 > P > 0,05$ ), а у тварин, які отримували амізон, через значне коливання у межах групи ( $64,0 \pm 7,6$  млн/мл), кількість сперматозоїдів не відрізнялась від контролю. При комбінованому застосуванні флутафарму з амізоном кількість сперматозоїдів була такою ж, як і при окремому застосуванні флутафарму ( $42,8 \pm 5,4$  млн/мл,  $0,1 > P > 0,05$ ), а при комбінованому застосуванні флутафарму і циклоферону – не відрізнялась від контролю ( $61,7 \pm 7,1$  млн/мл). Гістологічний аналіз сім'яників виявив активацію та проліферацію клітин Лейдіга, яка взагалі є характерною для дії блокаторм андрогенних рецепторів через посилення секреції гонадотропінів.

Застосування індукторів інтерферону призводить до помірної активації клітин Лейдіга і значного підвищення чутливості до нього клітин-мішеней, про що свідчить посилення мітотичних процесів в епітеліальних клітинах вентральної частки передміхурової залози щурів.

**Висновки.** Застосування індукторів синтезу інтерферону активує апоптоз за наявності типових апоптичних тілець, проте не посилює антиандрогенної дії флутафарму при комбінованому їх застосуванні, можливо, через те, що флутафарм також підвищує рівень тестостерону в плазмі крові. З іншого боку, індуктори інтерферону підвищують чутливість тканин-мішеней до андрогенів, що може бути корисним при лікуванні раку передміхурової залози на стадії його трансформації з андрогенчутливої до андрогенрезистентної форми.