УДК 616.65 - 006: 612.013:577.7:615.27] – 092.9

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

Зміни проліферації й апоптозу в передміхуровій залозі щурів під впливом блокатора андрогенних рецепторів флутаміду й індукторів інтерферону

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

Ключові слова: *апоптоз, проліферація, амізон, циклоферон, флутамід, передміхурова залоза щурів.*

Вивчено вплив поєднаного застосування індукторів інтерферону (амізон або циклоферон) з нестероїдним антиандрогеном флутамідом (флутафарм) на проліферацію й апоптоз у вентральній частці передміхурової залози щурів. Показано, що застосування амізону і, дещо меншою мірою, циклоферону активує процеси апоптозу, оцінені за наявністю типових апоптичних тілець і співвідношенню кількості мітозів й апоптозів в епітелії передміхурової залози щурів. Посилення апоптозу при комбінованому застосуванні індукторів інтерферону і флутаміду не спостерігалось.

Изменения пролиферации и апоптоза в предстательной железе крыс под влиянием блокатора андрогенных рецепторов флутамида и индукторов интерферона

А.Г. Резников, Л.И. Полякова, Л.В. Чайковская

Изучено влияние раздельного и сочетанного применения нестероидного антиандрогена флутамида (флутафарма) и индукторов интерферона (амизон или циклоферон) на пролиферацию и апоптоз в предстательной железе крыс. Показано, что применение амизона и, в несколько меньшей мере, циклоферона активирует процессы апоптоза, оцененные по наличию типичных апоптотических телец и соотношению количества митозов и апоптозов в эпителии предстательной железы крыс. Усиления апоптоза при комбинированном применении индукторов интерферона и флутамида не отмечалось.

Ключевые слова: *апоптоз, пролиферация, амизон, циклоферон, флутамид, предстательная железа крыс.*

Патология. – 2010. – Т.7., №2. – С. 63–68

The changes of proliferation and apoptosis in the rat prostate caused by flutamide, androgen receptor blocker, and interferon inductors

A.G. Reznikov, L.I. Polyakova, L.I. Chaikovskaya

Effects of separate and combined administration of flutamide (flutapharm), nonsteroidal antiandrogen, and amizone or cycloferone, interferon inductors, on proliferation and apoptosis in the rat prostate were studied. It was demonstrated that amizone and, in a less degree, cycloferone stimulate apoptosis evaluated as a presence of typical apoptotic bodies and the mitosis to apoptosis ratio in the rat prostate epithelium. Combined administration of interferon inductors and flutamide did not enhanced apoptosis.

Key words: *apoptosis, proliferation, amizone, cycloferone, flutamide, rat prostate.*

Pathologia. 2010; 7(2): 63–68

Гормональна залежність раку передміхурової залози є наріжним каменем ендокринної терапії цього захворювання. Удосконалення шляхів його фармакотерапії [2], так само як інших онкозахворювань [2,8,10,12], пов'язують з пошуками лікарських засобів, які цілеспрямовано впливають на клітинні й молекулярні механізми злоякісного зростання.

Співвідношення швидкостей проліферації й апоптозу злоякісних клітин відіграє визначальну роль у патогенезі пухлинного росту. Апоптоз можуть викликати як внутрішньоклітинні сигнали, так і зовнішні, дія яких опосередковується через рецепторні системи. Існують фізіологічні активатори й інгібітори апоптозу. До фізіологічних регуляторів апоптозу належать гормони. Зокрема, андрогени є інгібіторами апоптозу для клітин простати, натомість вони є індукторами апоптозу для фолікулярних клітин яєчника. Іншими важливими фізіологічними регуляторами апоптозу є цитокіни – інтерлейкіни, інтерферони. Ефект цитокінів залежить від типу клітин, стадії її диференціювання, функціонального стану (в одних клітинах вони виступають у ролі індукторів апоптозу, для інших – у ролі інгібіторів).

Уявлення про інтерферони як природні фактори антиканцерогенезу, що відіграють суттєву роль у формуванні протипухлинної резистентності організму, стало теоретичною основою для розробки нових підходів до патогенетичної терапії раку [1,11,13]. Інтерферони вважаються класичними модифікаторами біологічних відповідей, дія яких виходить за межі імунорегулюючого впливу. Антипроліферативний ефект інтерферонів полягає в їхній здатності проявляти властивості цитостатиків, зокрема пригнічувати поділ і зростання клітин за рахунок гальмування синтезу РНК і протеїнів, а отже інгібувати ростові чинники, що здатні стимулювати проліферацію клітин [1,14,15,17].

Останнім часом у клінічній практиці достатньо широко стали застосовувати лікарські засоби, що стимулюють вироблення власних інтерферонів. Із потенційних індукторів синтезу інтерферонів лише близько десяти виявилися корисними для клінічного застосування. Найбільш вивченими препаратами цього ряду є амізон і циклоферон [3,9]. Відомо, що названі препарати індукують синтез інтерферонів α- і β-типів, яким властиві противірусні, імунорегуляторні й антипроліферативні властивості. Імуномодулюючий

© О.Г. Резніков, Л.І. Полякова, Л.В. Чайковська, 2010

ефект циклоферону використовується при онкологічних захворюваннях [4,5].

Враховуючи високу захворюваність на рак передміхурової залози й необхідність удосконалення його лікування, доцільно отримати нові відомості про вплив індукторів інтерферонів на епітеліальні клітини ацинусів простати. Також важливо з'ясувати, чи здатні індуктори інтерферонів посилювати атрофічні процеси в передміхуровій залозі за умов блокади рецепторів андрогенних гормонів. Зважаючи на подібний характер реагування аденокарциноми передміхурової залози людини й вентральної частки передміхурової залози (ВП) нормальних щурів на гормональні, антигормональні та інші впливи [2], отримані в експериментах дані можна брати до уваги при вирішенні питань лікування раку простати.

Враховуючи зазначене і з метою поліпшення ефективності лікування раку простати доцільним може бути поєднане застосування індукторів синтезу інтерферонів з селективним блокатором андрогенних рецепторів – нестероїдним антиандрогеном флутамідом.

Мета роботи: дослідження гістологічної будови передміхурової залози щурів й ознак апоптозу та проліферації клітин в умовах нарізної або поєднаної дії флутаміду й індукторів інтерферону.

Матеріали і методи дослідження

Досліди проведено на 49 статевозрілих самцях щурів Вістар (250–300 г) з дотриманням біоетичних стандартів «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986 р.). Оскільки нас у першу чергу цікавив можливий пригнічувальний вплив досліджуваних препаратів на проліферацію епітеліальних клітин простати, які за нормальних умов мають слабку мітотичну активність [16], її було штучно підсилено переводом тварин на харчовий раціон, збагачений ненасиченими жирними кислотами, які є субстратом для утворення простагландинів. У якості індукторів інтерферону використано циклоферон (ТОВ «НТФФ «Полісан», Російська Федерація) і амізон (ВАТ «Фармак», Україна). Тварини одержували циклоферон (під шкіру) у дозі 25 мг/кг або амізон (таблетки) у дозі 10 мг/кг окремо чи сумісно з нестероїдним антиандрогеном флутамідом (флутафарм, таблетки, ВАТ «Фармак», Україна) в дозі 10 мг/кг маси тіла. Таблеткову масу суспендували у карбоксиметилцелюлозному гелі й вводили per os через шлунковий зонд 1 раз на добу протягом 10 днів. Окрему групу склали тварини, які отримували лише флутамід. Контролем були тварини, які одержували розчинники й гель. Через добу після останнього введення препаратів щурів декапітували під легким ефірним наркозом. Визначали масу додаткових статевих залоз.

Одержані дані опрацьовані статистично з використанням критерія t Стьюдента. Частку ВП фіксували в рідині Буена для гістологічного дослідження [6]. Розраховували співвідношення кількостей клітин з ознаками мітозу й апоптозу (за наявністю типових апоптотичних тілець) у межах епітеліального шару на всій площі гістологічного зрізу ВП щурів, забарвлених гематоксиліном й еозином.

Результати та їх обговорення

У контрольних тварин в епітелії ВП часто спостерігали різні стадії мітотичного поділу й поодинокі випадки апоптозної загибелі клітин, які визначали за наявністю типових апоптотичних тілець у шарі епітелію. Значна кількість мітозів у статевозрілих тварин не характерна для довгоживучих епітеліальних клітин ВП, мітотичний індекс у яких, за відомостями наукової літератури, складає 0,01–0,001 [16]. У поданому дослідженні посилена мітотична активність, імовірно, пов'язана зі стимулюючим впливом простагландинів – похідних ненасичених жирних кислот, що надходили з харчовим раціоном. Співвідношення кількості мітозів до апоптозів в епітелії ВП дорівнювало 6,6.

При окремому застосуванні флутафарму спостерігалась типова реакція препарату на репродуктивну систему щурів. Мало місце зменшення маси вентральної частки передміхурової залози на 32%, що свідчить про виражену антипростатичну дію препарату за обраних умов експерименту (*рис. 1*). Через 10 днів застосування флутафарму структура залози набувала значної гетерогенності. Атрофічні й деструктивні зміни спостерігали в ділянках, які межували з незміненими залозами. Наші спостереження збігаються з уявленнями про гістіони як структурно-функціональні одиниці гістологічної організації, що гетерохронно залучаються до розгортання патологічних процесів в органі [20].

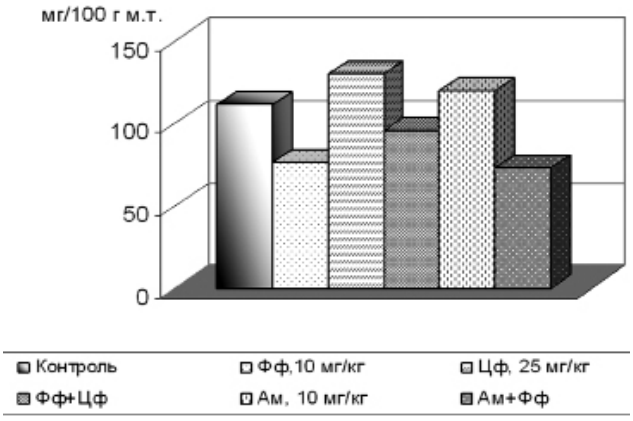

Рис. 1. Зміна маси вентральної частки передміхурової залози щурів під впливом флутафарму (10 мг/кг) та індукторів інтерферону – циклоферону (25 мг/кг) або амізону (10 мг/кг) – при роздільному або сумісному застосуванні протягом 10 діб.
1 – Контроль;
2 – Флутафарм (флутамід), 10 мг/кг;
3 – Амізон, 10 мг/кг;
4 – Флутафарм (10 мг/кг) і амізон (10мг/кг);
5 – Циклоферон, 25 мкг/кг;
6 – Флутафарм (10 мг/кг) і циклоферон (25 мг/кг).

З численних робіт з розкриття механізмів атрофії простати при андрогенній абляції відомо, що її маса змінюється шляхом масованого апоптозу всіх типів клітин органу – епітеліальних, стромальних, клітин кровоносних судин. На початкових стадіях атрофічних змін ВП у високих циліндричних епітеліальних

клітинах відбувається перехід від мерокринової до макроапокринової секреції, коли в порожнину ацинуса від апікальної поверхні епітеліоцитів разом з секретом відділяється частина цитоплазми – утворюються покриті клітинною мембраною везикули, а на базальній мембрані залишаються клітини, що мають кубічну й сплощену форму. Апоптотичні зміни в передміхуровій залозі як екзокринному органі мають певні особливості через можливість переміщення клітин, що відокремились від свого мікрооточення в порожнину ацинусів. У ВП щурів, які отримували флутафарм, у порожнині ацинусів знаходили десквамовані епітеліальні клітини, іноді їх групи, з'єднані між собою в зоні апікального комплексу (*рис. 2г*), а також клітини з фрагментованим ядром – типові апоптотичні тільця (*рис. 2в*). Крім того, при застосуванні флутафарму в епітелії часто знаходили пікнотичні ядра (*рис. 2б*).

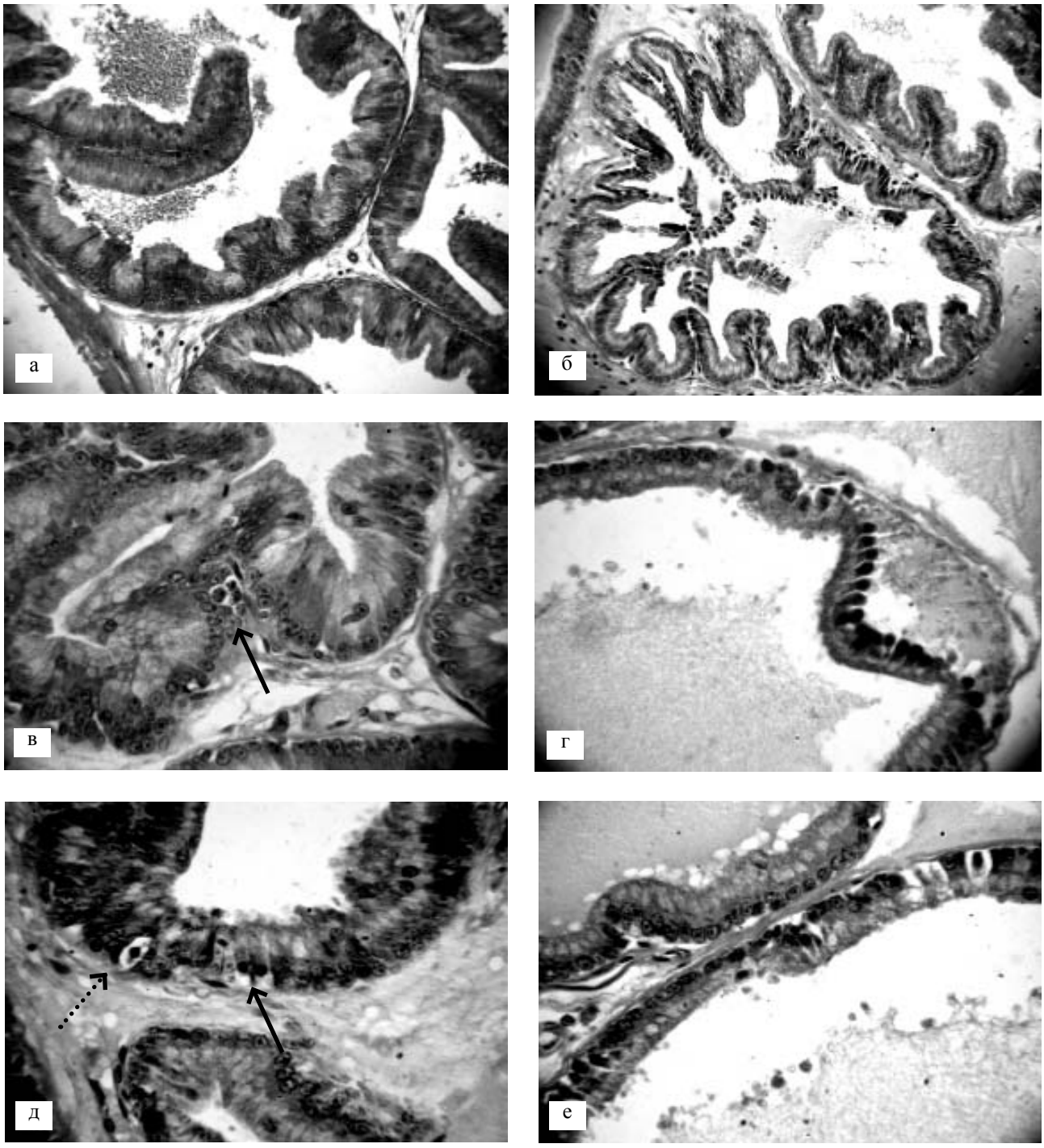

Рис. 2. Гістологічна будова вентральної частки передміхурової залози щурів контрольної групи (а) та щурів, яким вводили флутафарм (б, в, г, д, е): б – масований пікноз ядер та десквамація епітелію в частині ацинусів ВП; в – типові апоптотичні тільця у шарі високого циліндричного епітелію; г – гіперхромні ядра в десквамованих епітеліальних клітинах; д – відшарування епітеліальних клітин від базальної мембрани (суцільна стрілка) та від мікрооточення (точкова стрілка); е – масовані деструктивні зміни епітелію ВП. Гематоксилін-еозин, а, б – × 200; в, г, д, е – × 400.

На думку деяких авторів, глибока деградація ядерної ДНК завжди супроводжується пікнотизацією ядер, до того ж число клітин з пікнотичними ядрами збігається з процентом фрагментованої ДНК. Можна вважати, що при цитологічному аналізі розпад хроматину проявляється у вигляді пікнозів. Добре відомо, що загибель клітин майже завжди супроводжується пікнотизацією ядер, яка часто є найбільш ранньою подією у процесі загибелі клітин [18].

Дослідження, проведені із застосуванням методу TUNEL, підтвердили, що пікнотичні ядра дійсно є апоптотичними [19]. Через різноманітність проявів апоптозу в епітелії ВП, індукованих флутамідом, кількісна оцінка цього процесу на підставі підрахунку типових апоптотичних тілець не віддзеркалює інтенсивності апоптозу з достатньою точністю. Отже, при застосуванні флутаміду атрофічні зміни епітеліальних клітин відбуваються дуже інтенсивно й частина клітини елімінується з епітеліального шару. Разом зі зниженням секреторної активності такі зміни епітелію забезпечують зменшення маси ВП майже на третину. В окремих ділянках ВП спостерігали активацію тканинних базофілів, вихід в строму еозинофілів.

Після введення амізону статевозрілим щурам паренхіма ВП, як і у контрольних тварин, складалась із великих залоз, розділених прошарками аморфної сполучнотканинної речовини, які місцями були розширеними. У переважній більшості залоз ВП епітелій, як і у контрольних тварин, був високий циліндричний, у кінцевих відділах утворював численні папілярні вирости, мав усі ознаки високої секреторної активності. Спостерігався вихід лімфоцитів у строму органа, чого не спостерігали у контрольних тварин. Число сегментоядерних лейкоцитів у стромі також збільшувалось. У місцях скупчення лімфоцитів під базальною мембраною епітелій був кубічний, несекреторного типу (*рис. 3а*). Більшість тканинних базофілів мала компактні розміри без ознак активації. В багатьох епітеліальних клітинах, як і у контрольних тварин, ядра, що мали нормальну будову, були переміщені в апікальну частину. В окремих ацинусах спостерігалась апокринова секреція, пікноз ядер епітеліоцитів, відокремлення клітин у пласті від сусідніх, десквамація епітелія в поодиноких ацинусах, проте ці зміни були виражені значно слабше, ніж при застосуванні флутафарму.

В епітелії знаходили різні фази мітотичного поділу клітин і типові апоптотичні тільця (*рис. 3б*). Мітотична активність зменшувалась, а апоптоз посилювався. Внаслідок цього, співвідношення кількості мітозів й апоптозів у епітелії ВП складало 0,86 і було значно меншим, ніж у контрольних тварин (у 7,7 рази), що свідчить про виражену антипроліферативну й проапоптотичну дію амізону. Спостерігали тенденцію до зменшення маси ВП відносно контролю (*рис. 1*).

При комбінованому застосуванні амізону з флутафармом у половини тварин групи у ВП спостерігали виражену атрофічну реакцію. Переважна більшість ацинусів ВП була вистелена пласким атрофічним епітелієм (*рис. 3г, д*). У ділянках з більш збереженим епітелієм спостерігались картини посиленої апокринової секреції та різкий перехід від циліндричного до низького атрофічного епітелію. В окремих ацинусах через значне зменшення співвідношення базальних і люмінальних клітин (внаслідок загибелі останніх) епітелій мав вигляд двошарового. В люмінальних клітинах ядра були преформованими. В багатьох ацинусах епітеліоцити мали гомогенно (пиловидно) забарвлені гіперхромні ядра близького до нормального розміру або пікнотичні ядра.

У інших тварин цієї ж групи ацинуси ВП були вистелені циліндричним епітелієм, проте звужені, міоцити навколо них помітніші, а інколи спостерігались характерні картини стискання ацинусів. Нерідко в шарі епітелію відзначали типові апоптотичні тільця, а також клітини на різних фазах мітотичного поділу. В порожнині ацинусів, крім «амілоїдних кульок», знаходили десквамовані клітини з конденсованим і фрагментованим ядром, що є типовою ознакою апоптозу. В частині ацинусів епітелій був низький атрофічний, у декількох десквамований. У таких ділянках тканинні базофіли були активовані, прошарки сполучної тканини розширені. В стромі ВП знаходили більше лейкоцитів, ніж у попередній групі, за рахунок зростання сегментоядерних клітин, кількість яких у тварин в межах групи значно варіювала. Співвідношення кількості мітозів і типових апоптотичних тілець в епітелії ВП було таким самим, як і в попередній групі**.**

Маса вентральної частки передміхурової залози при комбінованому застосуванні флутафарму й амізону зменшувалась, у порівнянні з контролем, на 35%. Ефекти такої комбінації були аналогічні ефективності флутафарму. Потенціювання антипростатичних ефектів при комбінованому застосуванні препаратів не зафіксовано (*рис. 1*).

У тварин, які отримували циклоферон, структура ВП близька до контролю: великі ацинуси щільно прилягали один до одного, були вистелені високим циліндричним епітелієм з багатьма папілярними виростами. В епітеліальних клітинах ядра кулясті, нормохромні, з великим ядерцем, в апікальній і перинуклеарній зонах інтенсивно забарвлювалась базофільна зернистість і чітко виділялась оксифільна зона Гольджі. В багатьох клітинах ядра були переміщені до апікальної частини. В епітелії нерідко виявлялись картини різних етапів мітотичного поділу клітин. Типові апоптотичні тільця знаходили частіше, ніж у контрольних тварин (*рис. 3в*), а кількість мітозів достовірно не змінювалась. Співвідношення кількості мітозів й апоптозів в епітелії ВП склало 1,21. Тканинні базофіли були компактні, з гомогенною цитоплазмою і рівним краєм. У стромі знаходили лімфоїдні клітини, поодинокі сегментоядерні лейкоцити. У венах спостерігали крайове стояння лімфоцитів. Лише у одного щура цієї групи спостерігалась масована лімфоїдна інфільтрація в одній частці ВП, епітелій там був атрофічний, а залози зменшені.

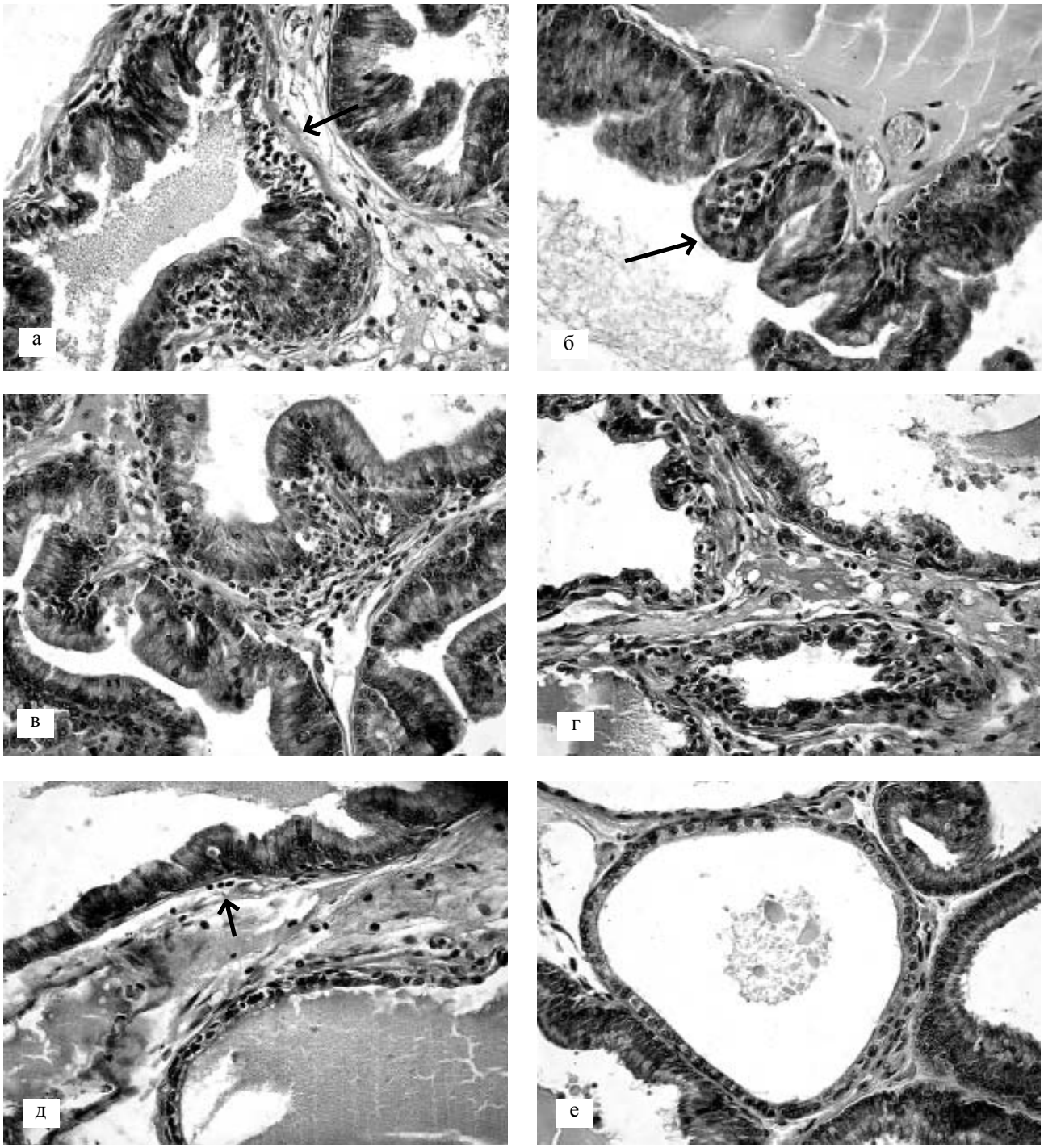

Рис. 3. Гістологічна будова вентральної частки передміхурової залози щурів, які отримували амізон у дозі 10 мг/кг (а, б), циклоферон (в) та амізон з флутафармом (г, д) і циклоферон з флутафармом (е) протягом 10 діб: а – підвищена кількість лімфоцитів у стромі; низький кубічний епітелій у місцях скупчення лімфоцитів під базальною мембраною (стрілка); б – група апоптотичних тілець у папілярному вирості епітелію (стрілка); в – скупчення лімфоцитів та типові апоптотичні тільця у папілярному вирості епітелію; г – кубічний епітелій несекреторного типу та посилена апокринова секреція в ацинусах ВП; д – типове апоптотичне тільце та лімфоцити під базальною мембраною (стрілка); е – плаский атрофічний епітелій в частині ацинусів ВП. Гематоксилін-еозин, × 400.

При сумісному введенні тваринам циклоферону й флутафарму в стромі ВП зростала кількість лейкоцитів і з'являлись ділянки атрофічно зміненого епітелію *(рис. 3е)*. У переважній частині залоз зберігався циліндричний епітелій. Співвідношення кількості мітозів до апоптозів в епітелії ВП складало 1,56.

Окреме застосування циклоферону чи його комбінація з флутамідом не впливали на масу додаткових статевих залоз (залишалась на рівні контрольних величин).

Отже, комбіноване застосування флутаміду (флутафарм) з індукторами інтерферону не посилювало (амізон), а навіть дещо послаблювало (циклоферон) дію

антиандрогену на передміхурову залозу.

Щодо ефектів індукторів інтерферону при їх окремому застосуванні, то на підставі отриманих результатів можна дійти висновку про зсув співвідношення проліферації й апоптозу клітин на користь другого. Одержані дані про антипроліферативні й проапоптотичні ефекти індукторів інтерферону співвідносні з відомостями наукової літератури стосовно аналогічних ефектів інтерферону-альфа у трансгенних мишей з раком простати [21].

Для розвитку раку передміхурової залози характерна імунологічна толерантність, при якій організм стає ареактивним у відношенні до антигенів, що виробляються пухлиною. Наявність лімфоїдної інфільтрації, яка спостерігалась при застосуванні індукторів інтерферону, може розцінюватись як позитивний фактор, адже відомо, що виражена лімфоцитарна інфільтрація у тканині, що оточує первинну пухлину раку простати, відбиває кращий прогноз захворювання у порівнянні з відсутністю лімфоцитарної реакції [7]. Отже, застосування амізону можливе між курсами флутаміду в схемах оптимальної андрогенної блокади.

Висновки

Застосування індукторів синтезу інтерферону – амізону й, дещо меншою мірою, циклоферону – активує процеси апоптозу й гальмує проліферацію ацинарного епітелію в передміхуровій залозі щурів.

Посилення апоптозу в клітинах передміхурової залози щурів при комбінованому застосуванні індукторів інтерферону й флутаміду не спостерігалось.

Література

1. *Возианов А.Ф.* Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. – К.: Наукова думка,1998. – 317 с.
2. *Возианов А.Ф.* Эндокринная терапия рака предстательной железы / Возианов А.Ф., Клименко И.А., Резников А.Г. – К.: Наукова думка,1999. – 280 с.
3. *Воронцова А.Л.* Иммунотропное действие интерферона и перспективы его клинического применения / Воронцова А.Л. // Імунологія та алергологія. – 2004. – № 1. – С. 69–70.
4. *Ершов Ф.И.* Циклоферон: итоги и перспективы клинического применения / Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. [и др.]. // Аннотированный сб. – СПб,1999. – 80 с.
5. *Кудрявець Ю.Й.* Інтерферон-альфа посилює розвиток апоптозу, індукованого різними чинниками, в пухлинних клітинах *in vitro* / Кудрявець Ю.Й. // Эксперим. онкология. – 2001. – Т. 23. – С. 267–273.
6. Микроскопическая техника / Под ред. Саркисова Д.С., Перова Ю.Л. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
7. *Портной А.С.* Рак и аденома предстательной железы / Портной А.С., Гродзовская Ф.Л. – Л.: Медицина, 1984. – 272 с.
8. *Райхлин Н.Т.* Регуляция и проявление апоптоза в физиологических условиях в опухолях / Райхлин Н.Т, Райхлин А.Н. // Вопр. онкологии. – 2002. – Т. 48. – № 2. – С. 159–171.
9. *Родниченко А.* Влияние индукторов интерферона на продукцию антител: роль генетических факторов и возраста / Родниченко А.Е., Устименко А.Н., Пишель И.Н. [и др.] // Мат.YII Межд. симп. «Биологические механизмы старения». –2006. – С. 66–67.
10. *Романенко А.М.* Апоптоз и рак / Романенко А.М. // Арх. патол. – 1996. – № 3. – С. 18–21.
11. *Сківка Л.М.* Імунологія репродукції: курс лекцій / Сківка Л.М. – К.: НВО Поверхность. – 2004. – 175 с.
12. *Фильченков О.О.* Апоптоз і рак: від теорії до практики / Фильченков О.О., Стойка Р.С. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – 524 с.
13. *Хаитов Р.М.* Внутриклеточные сигнальне пути, активирующие или ингибирующие функции клеток иммунной системы. 4. Внутриклеточные сигнальне пути при апоптозе / Хаитов Р.М., Манько В.М., Ярилин А.А. // Успехи совр. биол. – 2006. – Т. 126. – № 1. – С. 3–9.
14. *Якобисяк М.* Імунологія / Якобисяк М. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
15. *Banerjee S.* Castration-induced apoptotic cell death in the Brown Norway rat prostate decreases as a function of age / Banerjee S., Banerjee P., Brown T. // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141. – № 2. – P. 821–832.
16. *Cunha G.R.* The endocrinology and developmental of the prostate / Cunha G.R., Donjacour A.A., Cooke P.S. et al. // Endocrine reviews. – 1987. – V. 8. – № 3. – P. 338–362.
17. *Mimeault M.* Synergistic antiproliferative and apoptotic effects induced by epidermal growth factor receptor and protein kinase A inhibitors in human prostatic cancer cell lines / Mimeault M., Pommery N., Henichart J-P.// International Journal of Cancer. – 2003. – Vol. 106. – № 1. – P. 116–124.
18. *Уманский С.Р.* Генетическая программа клеточной гибели: гипотеза и некоторые приложения – трансформация, канцерогенез, старение / Уманский С.Р. // Успехи совр. биол. – Т. 93. – Вып. 1. – С. 139–148.
19. *Wang Y.* A Human Prostatic Epithelial Model of Hormonal Carcinogenesis / Y. Wang, D. Sudilovsky, B. Zhang, P.C. Haughney et al. // Cancer Research. – 2001. – Vol. 61. – P. 6064–6072.
20. *Михайлов В.П.* Тканевой гомеостаз и его механизмы / Михайлов В.П., Катінас Г.С. // Арх. анат. – 1984. – Т. 87. – № 9. – С. 5–13
21. *Persano L.* Interferon-alpha counteracts the angiogenic switch and reduces tumor cell proliferation in a spontaneous model of prostatic cancer / Persano L., Moserle L., Esposito G., Bronte V. et al. // Carcinogenesis – 2009. – V. 30. – №5. – P. 851–860.

Відомості про авторів:

Резніков О.Г., д. мед. н., професор, член-кор. НАН і АМН України, зав. відділу ендокринології репродукції та адаптації ДУ «Інститут ендокринології репродукції та адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України».

Полякова Л.І., наук. співроб. лабораторії експерементальної андрології.

Чайковська Л.В., к. біол. н., с. н. с., провідний науковий співробітник лабораторії експериментальної андрології.

Адреса для листування:

Резніков Олександр Григорович. 04114, Київ, вул. Вишгородська, 69, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМНУ.

Тел.: (044) 432-86-55, 067-502 52 79. E-mail: reznikov39@gmail.com