

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

Вплив цитокіноподібного поліпептиду ЕМАР II і флутаміду на передміхурову залозу кастрованих щурів в умовах стимуляції тестостероном

Вивчали вплив нарізного та поєднаного застосування цитокіноподібного поліпептиду ЕМАР II і нестероїдного антиандрогену флутаміду на морфофункціональний стан додаткових статевих залоз кастрованих статевонезрілих самців щурів у умовах стимуляції тестостерону пропіонатом. Виявлені антиангіогенні, прокоагулянтні і проапоптотичні ефекти ЕМАР II у вентральній простаті. Комбіноване застосування препаратів призводить до посилення антипростатичних ефектів. Вони здатні гальмувати андрогензалежні процеси в тканині передміхурової залози, впливати на процеси проліферації та апоптозу, вміст ДНК, РНК і білка. Комбіноване застосування ЕМАР II і флутаміду може бути корисним при розробці нових схем терапії раку простати.

Ключові слова: ЕМАР II, флутамід, апоптоз, проліферація, передміхурова залоза щурів, кастрація, тестостерону пропіонат.

ВСТУП

Передміхурова залоза є класичним органом-мішенню для тестостерону та інших андрогенних гормонів. Гормональну залежність виявляють як нормальні, так і злоякісно трансформовані клітини простати. Тому в патогенезі злоякісних захворювань передміхурової залози провідна роль належить чоловічим статевим гормонам.

Останнім часом з накопиченням фундаментальних знань про патофізіологічні процеси, які лежать в основі злоякісної трансформації клітин, та про роль мікрооточення пухлин в їх рості та метастазуванні, розробляються методи таргетної терапії пухлин. Мішенями для такої терапії є ДНК, ферменти, клітинні рецептори і механізми сигнальної трансдукції, неоангіогенезу тощо [3, 4, 5, 7, 13, 16].

Перспективним є вивчення мультифункціональних регуляторних білків, які синтезуються в нормальних і пухлинних клітинах багатоклітинних організмів по

розгалужених шляхах альтернативного сплайсингу мРНК і посттрансляційних процесів. Вони регулюють міграцію, диференціацію, проліферацію і апоптоз клітин, що відкриває нові можливості протипухлинної таргетної терапії за допомогою цілеспрямованої дії на ключові механізми канцерогенезу.

У зв'язку з тим, що утворення кровонесних судин *de novo* в прогресуючій злоякісній пухлині є однією з умов її росту, антиангіогенна терапія нині визнана одним з перспективних способів лікування онкологічних хворих. Антиангіогенні властивості виявились у фрагментів деяких аміноацил-тРНК-синтетаз, що каталізують реакції приєднання амінокислот до транспортних РНК, а також їх кофакторів [10]. Зокрема, увагу дослідників привернув цитокіноподібний поліпептид ЕМАР II (від англ. endothelial monocyte activating polypeptide II). Він являє собою С-кінцевий домен кофакторного білка p43, що є компонентом мультисин-

тетазного комплексу тирозин-тРНК і має високий ступінь гомології з некаталітичним С-доменом тирозил-тРНК-синтетази. ЕМАР II був уперше виділений з надосадкової фракції клітин фібросаркоми мишей, індукованої метилхолантреном А [11, 12]. Свою назву він отримав завдяки здатності стимулювати міграцію моноцитів і прокоагуляційну активність ендотеліоцитів. Вважається, що ЕМАР II може бути застосований у клініці як новий протипухлинний агент. Однак механізми дії цитокиноподібного поліпептиду ЕМАР II як індуктора апоптозу та медіатора прокоагулянтної і антиангіогенної дії та можливість синергізму при застосуванні з іншими препаратами, що застосовуються при лікуванні онкологічних захворювань, повністю не з'ясовані.

В літературі відсутні дані про можливу роль ЕМАР II в андрогензалежних процесах в нормальній передміжуровій залозі. У зв'язку з цим метою нашої роботи було вивчення дії нарізного та поєданого застосування поліпептиду ЕМАР II і флутаміду на простату кастрованих щурів в умовах стимуляції тестостероном.

МЕТОДИКА

Досліди проведені на 72 статевонезрілих самцях щурів лінії Вістар 35-добового віку з масою тіла 50–60 г. Тварин утримували в умовах віварію на стандартному харчовому раціоні. Утримання та використання тварин проводили згідно з біоетичними вимогами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986).

У дослідах застосовували стабілізований 1,5%-м декстраном-70 ліофілізований рекомбінантний білок ЕМАР II людини (169 амінокислотних залишків, молекулярна маса 18 535 Да), отриманий у відділі білкової інженерії і біоінформатики Інституту молекулярної біології і генетики НАН

України (керівник – член-кор. НАН України О.І. Корнелюк) методом бактеріальної експресії, та нестероїдний антиандроген флутамід (таблетки флутафарму, ВАТ «Фармак», Україна) [1, 17].

Кастрованим щурам вводили підшкірно тестостерону пропіонат (ТП) у добових дозах 2мг/кг (3 дні), 0,1 або 0,2 мг/кг маси тіла (6 діб). ЕМАР II вводили підшкірно у дозі 0,05 або 0,1 мг/кг маси тіла та/або флутамід перорально у вигляді суспензії таблеткової маси флутафарму в гелі Дорфмана (ізотонічний розчин хлориду натрію, що містить 0,5 % натрієвої солі карбоксиметил целюлози, 0,4 % твіну-80, 0,9 % бензилового спирту) у дозі 10 мг/кг маси тіла, 1 раз на добу у шлунок крізь металевий зонд. Контролем були тварини, які одержували розчинники та/або гель Дорфмана.

Через добу після останнього введення препаратів щурів декапітували під легким ефірним наркозом. Додаткові статеві залози – вентральну простату (ВП), коагулюючу залозу (КЗ), сім'яні пухирці (СП) після витискання секрету зважували, частину ВП заморожували і зберігали при -20°C до аналізу. У тканинах ВП визначали вміст ДНК, РНК і білка [2]. Були також проведені гістологічні дослідження ВП.

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі досліджувалися ранні ефекти ЕМАР II та флутаміду на морфологічну будову ВП кастрованих щурів при короткочасному (3-добовому) введенні препаратів на тлі застосування ТП.

Гістологічний аналіз препаратів ВП кастрованих щурів контрольної групи показав, що під впливом ТП через 3 доби спостерігається підвищення числа кровоносних судин та активація епітелію, що

полягала у збільшенні розмірів ацинусів та висоти епітеліальних клітин (рис. 1,а).

Під впливом ЕМАР II (0,1 мг/кг) у капілярах і посткапілярних венулах спостерігалась агрегація еритроцитів, що свідчить про стаз крові в цих судинах, тобто про прокоагуляційну дію поліпептиду. Часто в капілярах знаходили ендотеліальні клітини з пікнотичними ядрами. Будова епітеліального шару була гетерогенною. На тлі активації епітелію під впливом ТП виявляли ділянки з порушеним відновленням аци-

нарного епітелію, що свідчить про помірно виражену антипроліферативну дію ЕМАР II (див. рис. 1,б). Це супроводжувалось значною зміною клітинного складу строми – в ній зростала кількість гістіоцитарних елементів.

У кастрованих щурів, які на фоні замісного введення ТП отримували флутамід, знаходили атрофічні та деструктивні зміни епітелію (див. рис. 1,в).

При тридобовому поєднаному застосуванні ЕМАР II (0,1 мг/кг) та флутаміду (10

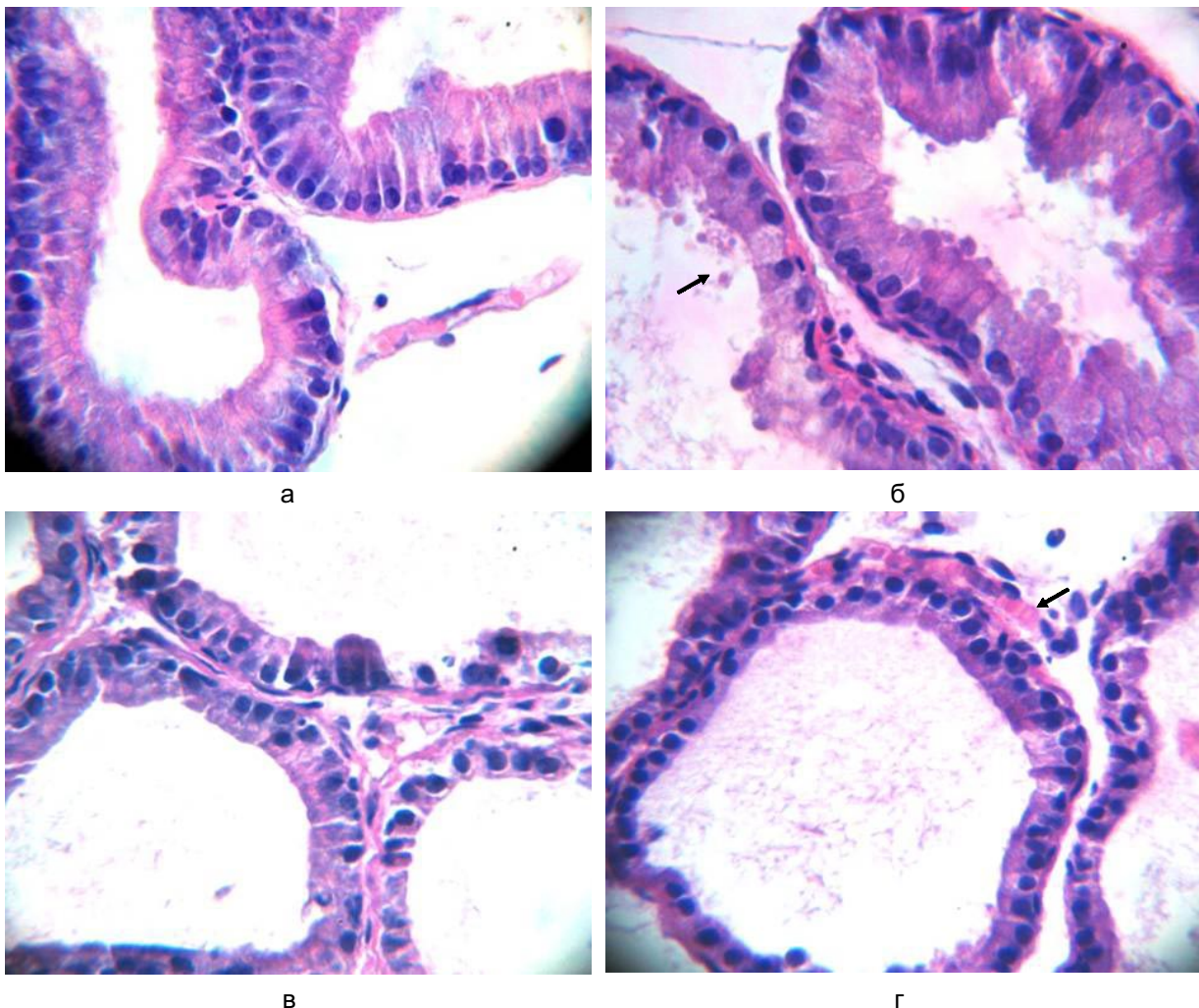


Рис. 1. Прокоагулянтні та антипроліферативні ефекти ЕМАР II, флутаміду та їх комбінації при 3-добовому застосуванні у стимульованій тестостерону пропіонатом (ТП) простаті кастрованих щурів: а – ТП (2 мг/кг) відновлений ацинарний епітелій; б – ЕМАР II (0,1 мг/кг) ділянка з порушеним відновленням епітелію (стрілка); в – флутамід (10 мг/кг); г – ТП і флутамід і ЕМАР II; атрофія епітелію, агрегація еритроцитів у капілярі (стрілка). Об. х40. Гематоксилін-Шифф

мг/кг) спостерігається посилення дії препаратів, про що говорять зміни у ВП: порушення кровотоку в залозі, виражені атрофічні та деструктивні зміни епітелію (див. рис. 1,г).

З літературних даних відомо, що відновлення маси та морфологічної будови передміхурової залози кастрованих самців щурів під впливом ТП відбувається через кілька діб після відновлення кровопостачання залози [8, 9, 14]. У зв'язку з цим вивчення ефектів нарізного та комбінованого застосування ЕМАР II і флутаміду проводили через 6 діб застосування препаратів. Ефекти оцінювали за наступними показниками: відносна маса додаткових статевих залоз, вміст нуклеїнових кислот і білка та гістологічні зміни у ВП.

Маса додаткових статевих залоз через 6 діб після кастрації суттєво зменшувалася: ВП в 4,5 раза, КЗ – в 2,6 раза, а СП – в 2,8 раза в порівнянні з контрольними інтактними тваринами (таблиця). В основі атрофії і згасання функціональної активності додаткових статевих залоз лежать біохімічні порушення. Кастрація спричиняла вірогідне зменшення вмісту ДНК у 4,3 раза, РНК у 9,7 раза, білка в 3,5 раза (рис. 2). Гістологічний аналіз ВП кастрованих статевонезрілих самців щурів показав, що через 6 діб після кастрації залоза складається з трубкоподібних ацинусів, оточених товстими міоцитами, вистелених кубічним і сплюсненим епітелієм. У щурів контрольної групи, які отримували ТП, ВП складалась із розширених залоз, вистелених високим циліндричним епітелієм, оточених малопомітними розтягнутими міоцитами.

Застосування ТП у дозі 0,1 мг/кг призводило до повного відновлення маси КЗ і СП і тільки на 50 % ВП (див. таблицю), що узгоджується з результатами гістологічних досліджень ВП. Розміри деяких залоз збільшувалися, завдяки діленню епітеліоцитів, проте в них спостерігали і атрофічні процеси, викликані, очевидно, нестачею андрогенів для підтримання існування клітин після мітозу.

Дія ЕМАР II (0,05 мг/кг) у щурів, що одержували ТП в дозі 0,1 мг/кг не викликала вірогідних змін маси всіх додаткових

мкг/орган

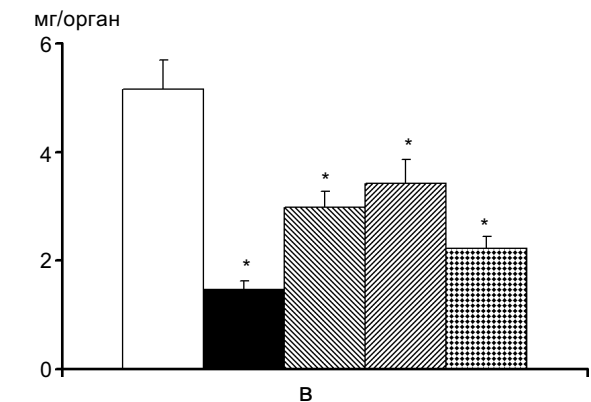
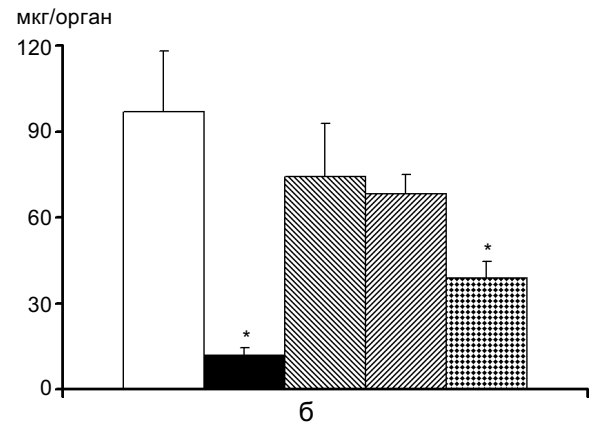
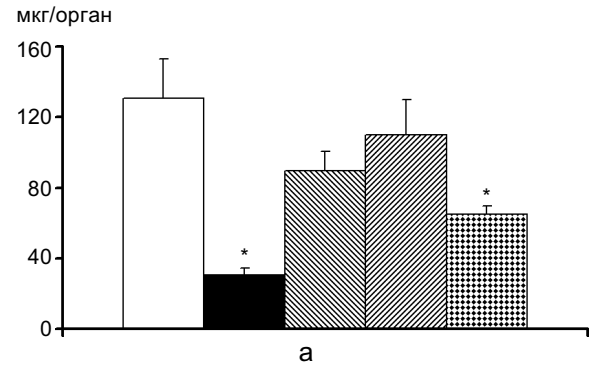


Рис. 2. Вплив ЕМАР II (0,1 мг/кг), флутаміду (10 мг/кг) та їх комбінації на вміст ДНК (а), РНК (б) і білка (в) у стимульованій тестостерону пропіонатом (ТП; 0,2 мг/кг) вентральній простаті кастрованих щурів: 1 – контроль (кастрація і ТП); 2 – кастрація; 3 – кастрація, ТП і флутамід; 4 – кастрація, ТП, і ЕМАР II; 5 – кастрація, ТП, флутамід і ЕМАР II. * різниця достовірна (P<0,05) у порівнянні з контрольною групою

статевих залоз у порівнянні з кастрованими щурами, яким робили ін'єкцію ТП у такій самій дозі. Однак спостерігався чіткий прозапальний ефект препарату, про що свідчить масовий вихід лейкоцитарних і гістіоцитарних елементів у строму ВП (рис. 4,а). Виявлялися локальні ділянки з дуже високою їх кількістю. Водночас ушкоджувались окремі ендотеліальні клітини в капілярах навколо ацинусів, в них спостерігали пікноз ядер і пристінкове розташування хроматину в набухлих ядрах.

У кастрованих щурів повністю відновлювалася маса додаткових статевих залоз при використанні ТП в дозі 0,2 мг/кг (див. таблицю). Гістологічна будова ВП наближалася до такої у інтактних щурів – значно зростав розмір залоз, епітелій у більшості з них був високим циліндричним (див. рис. 3,а).

Застосування ЕМАР II в дозі 0,1 мг/кг на тлі замісної терапії ТП в дозі 0,2 мг/кг призводило до зменшення маси ВП на 30 % в порівнянні з групою тварин, що одержували лише ТП у такій самій дозі (див.

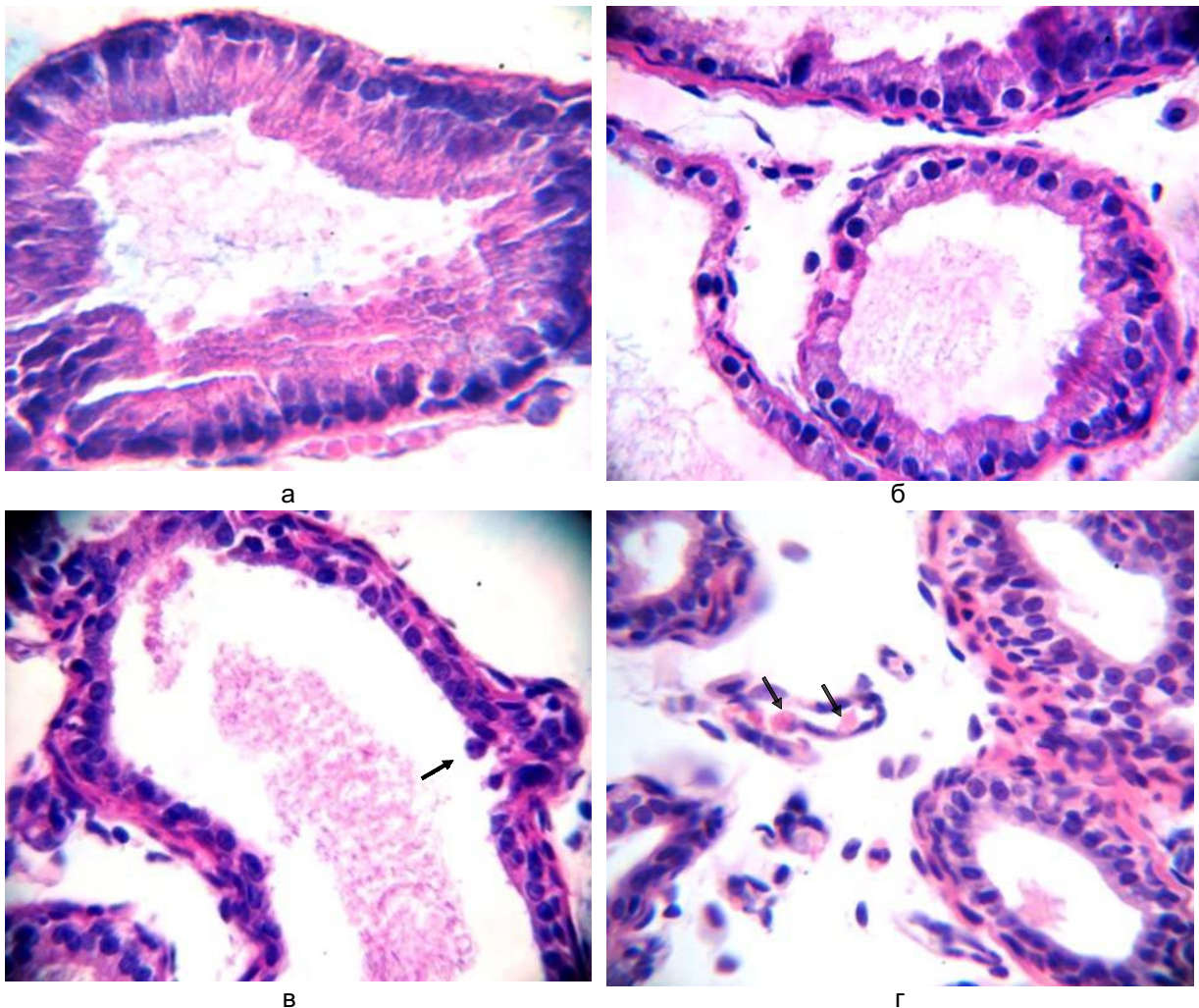


Рис. 3. Прокоагулянтні та антипроліферативні ефекти ЕМАР II, флутаміду та їх комбінації при 6-добовому застосуванні у стимульованій тестостерону пропіонатом (ТП) простаті кастрованих щурів: а – ТП (0,2 мг/кг); б – ЕМАР II (0,1 мг/кг); атрофія і деструкція епітелію; в – флутамід (10 мг/кг); атрофія епітелію, апоптотичне тільце (стрілка); г – ТП, флутамід і ЕМАР II; атрофія ацинусів, агрегація еритроцитів у венулі (стрілки), гістіоцитарні елементи у стромі. Об. х40. Гематоксилін-Шифф

таблицю) та до порушення відновлення будови ВП. У деяких залозах епітелій був кубічний, в порожнині інших знаходили десквамовані клітини, спостерігали дегенеративні зміни частини епітеліальних клітин ВП, тромбоз у кровоносних судинах (див. рис. 3,б, 4,б). Аналогічні атрофічні та деструктивні зміни епітелію ВП, тільки сильніше виражені, виявлялися при введенні шурам флутаміду (див. рис. 3,в). Застосування флутаміду в дозі 10 мг/кг на тлі замісної терапії ТП у дозі 0,2 мг/кг зумовило зменшення маси ВП на 50 %, КЗ – на 56 %, СП – на 66 % у порівнянні з контрольними тваринами, які одержували лише ТП в цій самій дозі, що свідчить про виражений антипростатичний ефект препарату. Під впливом флутаміду чи ЕМАР II у кастрованих тварин на тлі замісної терапії ТП (0,2 мг/кг) вірогідно зменшувався вміст білка щодо значень у кастрованих тварин, котрі одержували лише ТП (у 1,7 та 1,5 раза відповідно; див. рис. 2).

Зазначені ефекти посилювалися при поєднаному застосуванні флутаміду і ЕМАР II. Маса ВП зменшувалася на 64 %, КЗ –

на 69 % і СП – на 69 % порівняно з масою додаткових статевих залоз кастрованих шурів, що одержували ТП в дозі 0,2 мг/кг (див. таблицю). Комбіноване застосування препаратів спричиняло вірогідне зменшення вмісту ДНК, РНК і білка в порівнянні з кастрованими тваринами, яким вводили лише ТП (див. рис. 2). Однак ефекти комбінованого застосування флутаміду і ЕМАР II були слабшими за посткастраційні. Вміст нуклеїнових кислот і білка у ВП тварин, що отримували обидва препарати, був вірогідно нижчим щодо значень у шурів, котрим вводили лише ЕМАР II, і спостерігалася тенденція до зниження в порівнянні з тваринами, яким давали лише флутамід.

Комбіноване застосування ЕМАР II з флутамідом перешкоджало відновленню будови ВП кастрованих шурів, які отримували ТП (0,2 мг/кг): майже на всій ділянці залоз епітелій був кубічним, значна частина залоз залишалися дрібними і мала трубкоподібну форму. У деяких тварин будова ВП була майже такою, як у кастрованих тварин, у інших – антиандрогенна дія

Маса додаткових статевих залоз шурів (мг/100 г) при застосуванні ЕМАР II (0,1 мг/кг), флутаміду (10 мг/кг) або їх комбінацій (M±m)

Умови дослідження, група тварин	Вентральна простата	Коагулююча залоза	Сім'яні пухирці
Контроль, інтактний (група 1, n = 22)	45,73±3,64	11,18±1,19	22,92±3,35
Контроль, кастрація (група 2, n = 19)	10,07±0,86 ¹	4,24±0,40 ¹	8,26±0,63 ¹
Кастрація, тестостерону пропіонат, 0,1 мг/кг (група 3, n = 5)	28,96±2,52 ^{1,2}	11,46±0,62 ²	28,21±2,12 ²
Кастрація, тестостерону пропіонат, 0,2 мг/кг (група 4, n = 5)	46,49±9,25 ²	11,96±0,82 ²	31,76±2,22 ^{1,2}
Кастрація, тестостерону пропіонат, 0,1 мг/кг і ЕМАР II, 0,05 мг/кг (група 5, n = 6)	28,04±3,40 ^{1,2}	14,44±1,82 ²	24,81±1,22 ²
Кастрація, тестостерону пропіонат, 0,2 мг/кг і ЕМАР II, 0,1 мг/кг (група 6, n = 5)	31,95±2,46 ^{1,2}	9,56±0,62 ^{2,4}	27,57±0,17 ²
Кастрація, тестостерону пропіонат, 0,2 мг/кг і флутамід, 10 мг/кг (група 7, n = 5)	22,99±1,83 ^{1,2,4}	5,25±0,78 ^{1,4}	10,77±1,12 ^{1,4}
Кастрація, тестостерону пропіонат, 0,2 мг/кг, ЕМАР II, 0,1 мг/кг і флутамід, 10 мг/кг (група 8, n = 5)	16,99±2,16 ^{1,2,4,6,7}	3,70±0,32 ^{1,4,6}	10,12±0,49 ^{1,2,4,6}

Примітка: Різниця вірогідна (P<0,05) в порівнянні з групами 1, 2, 3, 4, 6 і 7 відповідно.

вказаної комбінації була слабшою. У цих тварин спостерігалася гетерогенність будови ВП: частина залоз мала невеликі розміри, трубкоподібну форму і кубічний епітелій, навколо них чітко виділялися міоцити (див. рис. 3,г). В таких ділянках у більшості навколоацинарних капілярів не знаходили еритроцитів; інші залози мали більші розміри, епітелій в них був кубічний і циліндричний, в деяких залозах десквамований. В епітелії часто знаходили типові апоптотичні тільця, епітеліальні клітини нерідко мали ознаки вакуольної дегенерації, спостерігалася макроапокрінова секреція. Тканинні базофіли були активовані, набрякли, з ознаками дегрануляції. В стромі знаходили помірну кількість лейкоцитів і гістіоцитарних клітин. У капілярах виявили агрегацію еритроцитів, що свідчить про прокоагуляційну активність ЕМАР II і порушення кровотоку в цих ділянках.

Відомо, що одним із шляхів антиангіогенної дії ЕМАР II є пригнічення експресії VEGF і його рецепторів [6]. У дослідях *in vitro* було показано, що преінкубація клітин

з ЕМАР II зменшує зв'язування VEGF з його рецепторами [6]. Як свідчать наші результати, ЕМАР II здатний протидіяти ангіогенним, проліферативним і антиапоптотичним ефектам тестостерону, а блокада андрогенних рецепторів флутамідом посилює антипростатичний ефект цитокіну в ВП шурів. Як відомо, флутамід діє прямо на андрогензалежні злоякісні клітини простати, викликаючи їх загибель, а також впливає на судини, зменшуючи кровообіг у андрогензалежних органах [15, 17].

Таким чином, результати експериментальних досліджень доводять здатність ЕМАР II і флутаміду гальмувати андрогензалежні процеси в передміхуровій залозі, впливати на процеси проліферації та апоптозу в нормальній тканині простати і мають бути враховані при розробці нових схем комбінованої фармакотерапії раку передміхурової залози.

ВИСНОВКИ

1. У вентральній частці передміхурової залози кастрованих шурів, стимульованих

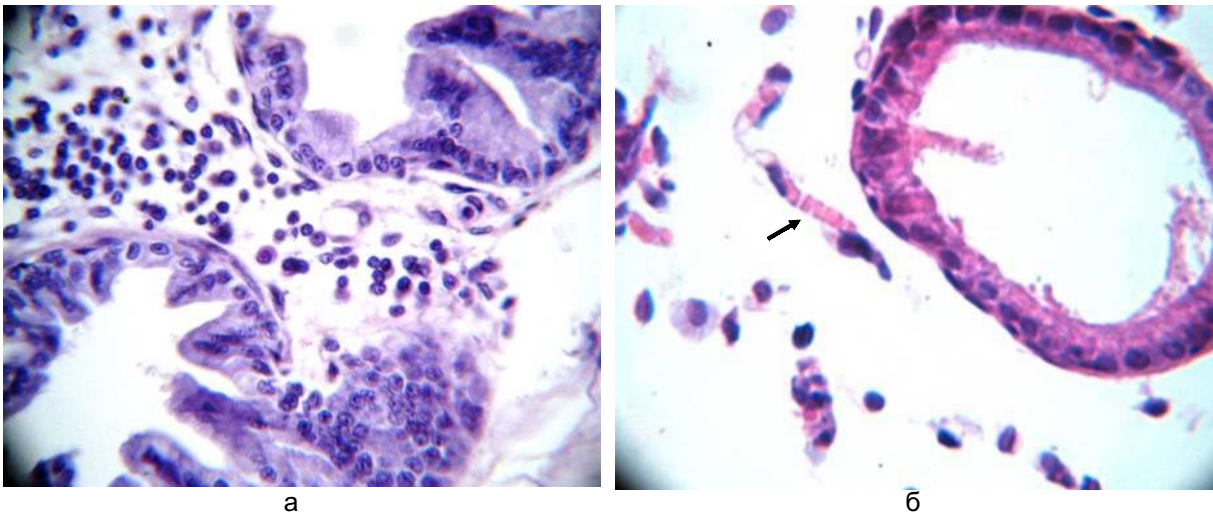


Рис. 4. Прозапальний та прокоагулянтний ефекти ЕМАР II у простаті кастрованих шурів, стимульованих тестостерону пропіонатом (ТП) при 6-добовому застосуванні: а – ЕМАР II (0,05 мг/кг) і ТП (0,1 мг/кг); масований вихід лейкоцитарних і гістіоцитарних елементів у строму вентральної простати. Об. х 40. Гематоксилін-еозин; б – ЕМАР II (0,1 мг/кг) і ТП (0,2 мг/кг); агрегація еритроцитів у капілярі (стрілка), значно менша інфільтрація стромы. Об. х 40. Гематоксилін-Шифф

ТП (2 мг/кг), ЕМАР II (0,05 та 0,1 мг/кг) проявляє антиангіогенні, прокоагуляційні та антипроліферативні ефекти через 3 доби введення препарату. Ці ефекти посилювалися при поєднаному застосуванні ЕМАР II і флутаміду, що підтверджується результатами гістологічного дослідження.

2. При 6-добовому застосуванні ЕМАР II (0,1 мг/кг) на фоні замісної гормонотерапії ТП (0,2 мг/кг) зменшувалася маса вентральної частки передміхурової залози (на 30 %), вміст білка, спостерігались атрофічні та деструктивні зміни епітелію простати.

3. Ефекти комбінованого 6-добового застосування ЕМАР II (0,1 мг/кг) та флутаміду у простаті кастрованих щурів, стимульованих ТП (0,2 мг/кг), були значно виразнішими і виявлялись у зменшенні маси додаткових статевих залоз, вмісту ДНК, РНК і білка, а також посиленні атрофічних змін епітелію та порушенні кровотоку в передміхуровій залозі, що свідчить про сумарну дію препаратів.

**А.Г. Резников, Л.В. Чайковская,
Л.И. Полякова, О.В. Сачинская**

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОПОДОБНОГО ПОЛИПЕПТИДА ЕМАР II И ФЛУТАМИДА НА ПРЕДСТАТЕЛЬНУЮ ЖЕЛЕЗУ КАСТРИРОВАННЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ СТИМУЛЯЦИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ

Изучали влияние раздельного и сочетанного применения цитокиноподобного полипептида ЕМАР II и нестероидного антиандрогена флутамида на морфофункциональное состояние добавочных половых желез кастрированных неполовозрелых самцов крыс, стимулированных тестостерона пропионатом. Обнаружены антиангиогенные, прокоагулянтные и проапоптотические эффекты ЕМАР II в вентральной простате. Комбинированное применение препаратов приводило к усилению антипростатических эффектов. Они способны тормозить андрогензависимые процессы в ткани предстательной железы, влиять на процессы пролиферации и апоптоза, содержание ДНК, РНК и белка. Комбинированное применение ЕМАР II и флутамида может быть полезно при разработке новых схем терапии рака простаты.

Ключевые слова: ЕМАР II, флутамид, апоптоз, пролиферация, предстательная железа крыс, кастрация, тестостерона пропионат.

**A.Reznikov, L.Chaykovskaya, L.Polyakova,
O.Sachynska**

EFFECTS OF CYTOKINE-LIKE POLYPEPTIDE EMAP II AND FLUTAMIDE ON TESTOSTERONE-STIMULATED PROSTATE OF CASTRATED RATS

The effects of separate and combined administration of cytokine-like polypeptide EMAP II and flutamide, a non-steroid antiandrogen, on morphology and function of the accessory sexual glands in castrated rats stimulated with testosterone propionate were studied. We found antiangiogenic, procoagulating and proapoptotic effects of EMAP II in the ventral prostate. Combined administration of the preparations enhanced their antiprostatic effects, which were manifested in inhibition of the androgen-dependent processes in prostate tissues, changes in proliferation and apoptosis, DNA, RNA and protein contents. We conclude that combined administration of EMAP II and flutamide can be used for development of new therapeutic modalities in prostate cancer.

Key words: EMAP II, flutamide, apoptosis, proliferation, rat prostate, castration, testosterone propionate.

*V.Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
Kyiv*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубровский А.Л., Браун Дж., Корнелюк А.И. Бактериальная экспрессия полноразмерных и усеченных форм цитокина ЕМАР II и цитокиноподобного домена тирозил-гРНК-синтетазы млекопитающих // Биополимеры и клетка. – 2000. – 16, № 3. – С. 229–235.
2. Шаткин А. Колориметрические методы определения ДНК, РНК и белка // Методы вирусологии и молекулярной биологии / Ред. К. Хабель, М.П. Зальцман. – М.: Мир, 1972. – С. 84–89.
3. Alam S., McNeel D.G. DNA vaccines for the treatment of prostate cancer // Expert Rev Vaccines. – 2010. – № 7. – P. 731–745.
4. Antonarakis E.S., Carducci M.A., Eisenberger M.A. Novel targeted therapeutics for metastatic castration-resistant prostate cancer // Cancer Lett. – 2010. – 291, № 1. – P. 1–13.
5. Aragon-Ching J.B., Dahut W.L. VEGF inhibitors and prostate cancer therapy // Curr Mol Pharmacol. – 2009. – 2, № 2. – P.161–168.
6. Awasthi N., Schwarz M.A., Verma V., Cappiello C., Schwarz R.E. Endothelial monocyte activating polypeptide II interferes with VEGF-induced proangiogenic signaling // Lab Invest. – 2009. – 89, № 1. – P. 38–46.
7. Chen Y., Clegg N.J., Scher H.I. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target // Lancet Oncol. – 2009. –

- 10, № 10. – P.981–991.
8. Folkman J. Is tissue mass regulated by vascular endothelial cells? Prostate as the first evidence // *Endocrinology*. – 1998. – **139**, № 2. – P. 441–442.
9. Franck-Lissbrant I., Ндggstrum S., Damber J.E., Bergh A. Testosterone stimulates angiogenesis and vascular regrowth in the ventral prostate in castrated adult rats // *Ibid.* – 1998. – **139**, № 2. – P. 451–456.
10. Ivakhno S. S., Kornelyuk A. I. Cytokine-like activities of some aminoacyl-tRNA synthetases and auxiliary p43 cofactor of aminoacylation reaction and their role in oncogenesis // *Exper. Oncol.* – 2004. – **26**, № 4. – P. 250–255.
11. Kao J., Houck K., Fan Y., Haehnel I., Libutti S.K., Kayton M.L., Grikscheit T., Chabot J., Nowygrod R., Greenberg S. Characterization of a novel tumor-derived cytokine Endothelia-monocyte activating polypeptide II // *J. Biol. Chem.* – 1994. – **9**, № 40. – P.25106–25119.
12. Kao J., Ryan J., Brett G., Chen J., Shen H., Fan Y.G., Godman G., Familletti P.C., Wang F., Pan Y.C. Endothelial monocyte-activating polypeptide II. A novel tumour-derived polypeptide that activates host-response mechanisms // *Ibid.* – 1992. – **267**, № 28. – P. 20239–20247.
13. Li Y., Cozzi P.J. Angiogenesis as a strategic target for prostate cancer therapy // *Med Res Rev.* – 2010. – **30**, № 1. – P. 23–66.
14. Shibata Y., Kashiwagi B., Arai S., Fukabori Y., Suzuki K., Honma S., Yamanaka H. Direct regulation of prostate blood flow by vascular endothelial growth factor and its participation in the androgenic regulation of prostate blood flow in vivo // *Endocrinology*. – 2004. – **145**, № 10. – P. 4507–4512.
15. Shibata Y., Ono Y., Kashiwagi B., Suzuki K., Fukabori Y., Honma S., Yamanaka H. Hormonal and morphologic evaluation of the effects of antiandrogens on the blood supply of the rat prostate // *Urology*. – 2003. – **62**, № 5. – P. 942–946.
16. Reddy G.P., Barrack E.R., Dou Q.P., Menon M., Pelley R., Sarkar F.H., Sheng S. Regulatory processes affecting androgen receptor expression, stability, and function: potential targets to treat hormone-refractory prostate cancer // *J. Cell Biochem.* – 2006. – **98**, № 6. – P. 1408–1423.
17. Vozianov A., Reznikov A., Klimenko I. Androgen deprivation strategy in prostate cancer – Kyiv: Naukova Dumka, 2001. – 240 p.

*ДУ «Ін-т едокринології і обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України», Київ
E-mail : reprod@i.com.ua*

Матеріал надійшов до редакції 06.04.2011