

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.133

Основні напрямки досліджень і досягнення відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
В.М. Пушкарьов,
Н.І. Левчук,
О.С. Лукашеня,
В.В. Пушкарьов

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Огляд літератури присвячено історії створення і науковим здобуткам відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Впродовж багатьох років проводилися дослідження, які були пов'язані з вивченням механізмів регуляції ендокринних залоз за умов норми та патології, пошуку нових шляхів стимуляції та гальмування їх функцій. Особлива увага приділялася виявленню агоністів, що регулюють стероїдогенез у надниркових залозах (НЗ) та з'ясуванню внутрішньоклітинних механізмів їх впливу. Застосування сучасних біохімічних та молекулярних методів дало змогу проаналізувати механізми реалізації стероїдогенного ефекту естрадіолу в корі НЗ. Отримані результати виконаних досліджень дозволили доповнити та розширити сучасні уявлення про біологічну роль естрогенів. Виконано цикл робіт, присвячених ролі пролактину (ПРЛ) в регуляції фундаментальних метаболічних процесів і стероїдогенезу в корі НЗ. З'ясовано основні етапи внутрішньоклітинного перенесення сигналу та визначено місце та значення цього гормону в системі регуляції функції кори НЗ. Вагомими є результати фундаментальних досліджень щодо вивчення впливу іонів калію на функцію НЗ. Була висунута та обґрунтована гіпотеза, за якою головним регулятором біосинтезу альдостерону є іони калію, тоді як адренкортикотропний гормон (АКТГ) контролює в клубочковій зоні переважно синтез глюкокортикоїдів та ростові процеси, а ангіотензин II (АII) головним чином регулює кров'яний тиск.

© М.Д. Тронько, О.І. Ковзун, В.М. Пушкарьов, Н.І. Левчук, О.С. Лукашеня, В.В. Пушкарьов

Лекції

Великий інтерес викликають роботи співробітників відділу щодо пошуку речовин, здатних цілеспрямовано пригнічувати синтез кортикостероїдів. Результати багаторічних експериментальних досліджень продемонстрували, що орто,пара'-дихлордифенілдіхлоретан (о,п'-ДДД) є сполукою з вираженою адренкортиколітичною дією. Особливе місце в роботі відділу приділялось вивченню молекулярно-генетичних механізмів тиреоїдного канцерогенезу та пошуку способів лікування раку. Виявлення специфічних біологічних мішеней злоякісної трансформації щитоподібної залози (ЩЗ), НЗ та метастатичної активності пухлин є перспективними напрямками наукових досліджень, які необхідно буде вирішити в найближчому майбутньому. Це дасть змогу забезпечити високу ефективність лікування, запобігати важким ускладненням та подовжити життя пацієнта.

Ключові слова: надниркові залози, стероїдогенез, естрогени, пролактин, іони калію, о,п'-ДДД, тиреоїдний канцерогенез.

Відділ фундаментальних та прикладних проблем ендокринології створено на базі лабораторії патофізіології, яка була організована ще в 1965 році та вперше очолена засновником Київського науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин — академіком АН УРСР Василем Павловичем Комісаренком (обраний 19 травня 1951 року) — відомим українським вченим-патофізіологом, ендокринологом, ініціатором і засновником української школи ендокринології. З 1986 року відділ очолює його учень, фахівець у галузі патофізіології ендокринної системи, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько — нині директор інституту, віцепрезидент НАМН України, член-кореспондент НАН України, академік НАМН України.

Основна наукова діяльність відділу була пов'язана з вивченням механізмів регуляції ендокринних залоз за умов норми та патології, пошуку нових шляхів стимуляції та гальмування їх функцій. Особливе місце в дослідженнях відводилось НЗ — життєво важливим органам внутрішньої секреції та їх гормонам — кортикостероїдам. Важко назвати біохімічний процес або фізіологічну функцію в організмі, які б не залежали від дії цих гормонів. Виявлення агоністів, що регулюють стероїдогенез і з'ясування внутрішньоклітинних механізмів їх впливу стало предметом досліджень відділу впродовж останніх років.

Відомо, що більшість гормонів у крові зв'язується зі специфічними білками плазми й кортикостероїди не є виключенням. Їх біологічна активність та швидкість обміну значною мірою залежить від зв'язування з білком, який

отримав назву кортикостероїд-зв'язуючий глобулін або транскортин. Була встановлена залежність рівня транскортину в плазмі крові від функціонального стану кори НЗ [1].

Тривалий час вважалося, що гормональна регуляція НЗ здійснюється АКТГ, який контролює синтез і секрецію глюкокортикоїдів та АП — основним регулятором мінералокортикоїдів. З часом накопичились дані, які продемонстрували існування інших, не менш важливих, агоністів адренкортикальної функції. Так, естрогени розглядали насамперед як сполуки, що регулюють роботу репродуктивної системи поки не було виявлено їх рецептори в корі НЗ різних видів тварин та людини [2-4]. Стало зрозуміло, що адренкортикальна тканина є органом-мішенню і для естрогенів.

Кортикостероїди та естрогени належать до гормонів стероїдного походження, які мають спільні етапи біосинтезу і механізм впливу на клітини. Їх регуляція відбувається однією залозою — гіпофізом та має ряд загальних рис. Раніше вплив естрогенів у різних типах клітин здебільшого вивчався на геномному рівні, проте внутрішньоклітинні механізми, що опосередковують їх дію в НЗ, залишались невідомими.

Співробітниками відділу було досліджено функціональні зміни в первинних культурах клітин НЗ новонароджених поросят та адренкортикоцитах людини за прямої дії 17β -естрадіолу. Продемонстровано, що синтез сумарних 11-гідроксикортикостероїдів вірогідно збільшувався зі зростанням концентрації гормону в середовищі культивування. Введення естрадіолу бензоату щурам *in vivo*

спричиняло істотне зростання рівня кортикостероїдів у плазмі крові та вмісту РНК і ДНК у корі НЗ, аденогіпофізі, гіпоталамусі, що свідчить про залучення центральних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи та опосередкований ефект гормону [5].

Застосування сучасних біохімічних і молекулярних методів дало змогу проаналізувати механізми реалізації стероїдогенного ефекту естрадіолу в корі НЗ. Було встановлено, що під впливом гормону в тканині залози відбувається накопичення цАМФ, активація протеїнкіназ А і С (ПКС), збільшення вмісту протеїнкіназ 1 і 2, що регулюються позаклітинними сигналами (ERK1/2), зростання рівня експресії білка-регулятора гострої фази стероїдогенезу, фактора транскрипції *c-fos* та десмолази, які регулюються на рівні мРНК [5, 6]. Отримані результати виконаних досліджень дозволили доповнити та розширити сучасні уявлення про біологічну роль естрогенів. Доведено їх стимулювальний вплив на кортикостероїдогенез і виявлено механізми активації. Ці ефекти можуть розглядатись як одна із можливостей посилення адаптаційних характеристик жіночого організму до несприятливих чинників зовнішнього середовища.

Відомо, що естрогени здатні забезпечувати диференціювання, проліферацію, а також генетично запрограмовану загибель різних типів клітин (апоптоз) [7-10]. Апоптоз відіграє вкрай важливу роль у нормальній життєдіяльності організму, визначаючи динамічну рівновагу між проліферацією та елімінацією клітин, регулюючи тим самим клітинну масу органів. Порушення цього процесу часто лежить в основі різних патологічних станів, включаючи злоякісні новоутворення. Важливим шляхом розвитку антиапоптотичного сигналу естрадіолу *in vivo* та *in vitro* є пригнічення активації проапоптотичного білка Вах, який, своєю чергою, може впливати на експресію білків-інгібіторів апоптозу IAP [7, 8]. Для з'ясування можливої участі 17 β -естрадіолу в розвитку апоптозу в адренкортикоцитах визначали експресію мРНК проапоптотичного білка Вах методом зворотної транскрипції/полімеразної ланцюгової реакції та аналізували фрагментацію ДНК, яка є свідченням переходу клітин до термінальної стадії апоптозу. Показано, що внесення 17 β -естрадіолу в концентрації

10⁻⁴ моль/л до середовища інкубації викликає зниження експресії мРНК проапоптотичного білка Вах та інтенсивності фрагментації ДНК в адренкортикоцитах людини [11]. Таким чином, вперше було показано, що 17 β -естрадіол проявляє антиапоптотичну дію в клітинах кори НЗ.

Серед потенційних регуляторів функції кори НЗ особливу увагу привернув ПРЛ. Виконано цикл робіт, присвячених ролі ПРЛ у регуляції фундаментальних метаболічних процесів і стероїдогенезу в корі НЗ. З'ясовано основні етапи внутрішньоклітинного перенесення сигналу та визначено місце й значення цього гормону в системі регуляції функції кори НЗ.

Поодинокі, але досить переконливі факти, накопичені до моменту розгортання даної роботи свідчили, що ПРЛ може бути стимулятором секреції кортикостероїдів та/або модулятором дії АКТГ. Результати експериментальних досліджень цілком виправдали припущення про можливість впливу ПРЛ на широкий спектр фундаментальних метаболічних процесів у корі НЗ. Одержані дані вказують на те, що ПРЛ, у першу чергу, є модулятором дії АКТГ і не має помітного самостійного впливу на біосинтез кортикостероїдів. Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* не зафіксували вірогідних змін впливу ПРЛ на секрецію глюко- та мінералокортикоїдів [12].

Найцікавішими, є результати тих експериментів, що вказують на існування трофічної, проліферативної функції ПРЛ у корі НЗ. Глибина прояву ефекту залежала від дози гормону та функціонального стану кори. В умовах гіпофункції та атрофії кори ПРЛ не тільки стимулював біосинтез ДНК, а й викликав зростання маси НЗ та вмісту ДНК в ній, тобто – збільшення кількості клітин [13].

На ізольованих та очищених адренкортикоцитах людини й морської свинки ми показали наявність специфічного зв'язування ПРЛ [14]. Як у людини, так і в морської свинки виявляється один тип зв'язування ПРЛ, характерний для рецепторів високої спорідненості з низькою ємністю. Нами було вперше знайдено специфічні рецептори ПРЛ в адренкортикальних клітинах морської свинки та людини. Враховуючи результати наших експериментальних досліджень, згідно

Лекції

з якими ПРЛ здатен, не змінюючи біосинтез кортикостероїдів, активізувати синтез ДНК, початкової фази проліферації тканин, можна припустити, що зміни в рецепторному апараті ПРЛ можуть бути ключовим етапом у розвитку деяких патологій НЗ, у першу чергу, новоутворень. Зміни в рецепції, а можливо й інших факторів, що регулюють функцію та проліферацію адренкортикальної тканини, заслуговують на серйозну увагу в подальшому вивченні патогенезу хвороб НЗ.

Поглиблення розуміння фізіологічного впливу ПРЛ на кору НЗ, продемонстрованого в досліджах як *in vivo*, так і *in vitro* неможливо без досліджень і перенесення на молекулярний рівень. Вивчення пострецепторних каскадів, по яких переноситься сигнал від активованого рецептора на внутрішньоклітинні процеси в адренкортикоцитах, продемонструвало, що в опосередкуванні дії ПРЛ у цих клітинах залучений сигнальний каскад, який починається з гідролізу фосфатидилхоліну фосфоліпазою С із вивільненням диацилгліцеринів, наступною активацією ПКС і фосфорилуванням ряду білків. Паралельно з диацилгліцеринами за дії ПРЛ внаслідок активації фосфатидилхолін-специфічної фосфоліпази А₂ вивільнюються й інші ліпідні месенджери — арахідонова кислота та лізофосфатидилхолін [12].

Отримані результати дають підстави стверджувати, що ПРЛ є плейотропним регулятором адренкортикальної функції, впливає на фундаментальні метаболічні процеси в клітинах, модулює ефекти основного стероїдогенного регулятора — АКТГ, взаємодіючи з ним на всіх внутрішньоклітинних етапах реалізації його дії.

Вагомими є результати фундаментальних досліджень щодо вивчення впливу іонів калію на функцію НЗ. К⁺ разом з іншими модуляторами функції НЗ — серотоніном, дофаміном, ПРЛ — відносили до другорядних регуляторів. На момент досліджень не було повної ясності щодо його впливу на процеси синтезу альдостерону адренкортикоцитами. Крім того, вивчення механізмів регуляції секреції альдостерону калієм мало важливе практичне значення для розробки нових терапевтичних підходів лікування хвороб, пов'язаних із серцево-судинною системою, гіпертензією і гіперальдостеронізмом при альдостеромах НЗ.

Виконані дослідження продемонстрували, що підвищення концентрації калію в інкубаційному середовищі призводить до зростання синтезу альдостерону в тканині НЗ морських свинок. Максимальний ефект спостерігали в діапазоні від 5 до 9 ммоль/л, а при подальшому зростанні його вмісту утворення гормону знижувалось. Включення мітки ³H-холестерину в альдостерон також зростало при підвищенні концентрації іонів калію. При цьому відмічено закономірність, що при низькому вмісті К⁺ в інкубаційному середовищі швидкість мічення альдостерону вірогідно знижувалась.

У дослідженнях із вивчення трансдукції сигналів іонів калію в адренкортикоцитах було виявлено, що його стероїдогенний ефект опосередкований через три основні месенджерні системи: Са²⁺/кальмодулін-залежну протеїнкіназу, цАМФ-залежну протеїнкіназу А та Са²⁺/фосфоліпід-залежну ПКС. Грунтуючись на одержаних нами даних було з'ясовано вагоме значення участі іона в загальній системі регуляції стероїдогенезу в корі НЗ, а підтримка на фізіологічному рівні концентрації К⁺ в плазмі крові регулюється, головним чином, самим іоном. Наступним завданням, що постає перед науковцями, є вивчення послідовності активації месенджерних систем в часі та взаємодія між ними [15]. Виходячи із залежності синтезу та мічення стероїдів, білка та РНК від концентрації калію в середовищі, було виділено 3 основних стани, в яких може перебувати нормальний адренкортикоцит. 1 — базальний стан, який спостерігається при фізіологічних концентраціях К⁺ і характеризується базальним, таким, що підтримує необхідну концентрацію гормону в крові, синтезом альдостерону і максимально спокійним, урівноваженим метаболізмом. 2 — стан збудження клітин, який виникає при підвищенні вмісту К⁺ і пов'язаний з активацією процесів, що забезпечують посилення секреції альдостерону. Тривале знаходження адренкортикоцитів у цьому стані, можливо, викликає глибші зміни метаболізму, які призводять до переходу клітин у S-фазу клітинного циклу і можуть бути основою проліферативних ефектів іона. 3 — стан збудження, який виникає при зниженні вмісту К⁺ і може бути пов'язаний з активацією процесів, що пригнічують утворення альдостерону.

Була висунута та обґрунтована гіпотеза, за якою головним регулятором біосинтезу альдостерону є іони калію, тоді як АКТГ контролює в клубочковій зоні переважно синтез глюкокортикоїдів і ростові процеси, а АП головним чином регулює кров'яний тиск. Одержані нами результати та дані літератури свідчать про те, що роль іонів калію в регуляції стероїдогенезу значною мірою недооцінювалась. Іони калію є головним, якщо не виключним, регулятором калієвого гомеостазу в організмі. Участь інших систем регуляції концентрації K^+ не є суттєвою. Іони калію також беруть участь у регуляції судинного тону, дублюючи ренін-ангіотензинову систему.

Доказами на користь цих положень можуть слугувати наступні факти [15, 16]:

1. Калій здійснює пряму (безпосередню) та швидко дію на адренкортикоцити, стимулюючи утворення гормону за простим і найнадійнішим механізмом, на відміну від інших основних регуляторів, активація яких пов'язана зі складною, багатоступеневою, а отже, більш тривалою низкою біохімічних перетворень та взаємодій.
2. Підвищення вмісту калію в плазмі крові призводить до негайної його екскреції дистальними нефронами. Це, так би мовити, «передова лінія захисту» організму від надлишку іона. У регуляції цієї екскреції, очевидно, може брати участь лише сам K^+ .
3. Зменшення концентрації K^+ , напевно, ініціює механізми, які забезпечують пригнічення синтезу альдостерону, що підкреслює універсальність дії іона. Таке гальмування важко уявити у випадку дії АП та АКТГ, які здатні в нормальних умовах лише стимулювати стероїдогенез.
4. Концентрація K^+ у плазмі крові слугує фоном, що визначає дію інших фізіологічних агоністів — АП та кортикотропіну. Часто ця залежність має абсолютний характер. K^+ також стимулює утворення ангіотензину в НЗ та регулює кількість рецепторів до АП.
5. Ефект K^+ опосередковується активацією універсальних месенджерних механізмів, характерних як для АКТГ, так і ангіотензину II.
6. Дія АП та АКТГ на адренкортикоцити опосередковується калієвими каналами, що викликає деполяризацію клітинної мембрани та ініціацію транспорту Ca^{2+} в клітину, що є, своєю чергою, необхідною умовою для стимуляції стероїдогенезу цими агоністами.
7. Про універсальність дії K^+ свідчить і той факт, що калій стимулює синтез не тільки альдостерону, але й глюкокортикоїдів.
8. Відповідь адренкортикоцитів на K^+ часто значно перевищує ефект АП.
9. Тривала дія АКТГ та АП, на відміну від K^+ , зазвичай призводить до пригнічення гормонотворення.
10. Дослідження на рівні транскрипції показали, що цАМФ-залежні механізми, властиві АКТГ, здійснюють переважний вплив на транскрипцію *CYP11B1*, а не *CYP11B2* (альдостеронсинтази). ПКС-залежні механізми, які опосередковують дію АП, не пов'язані з активацією транскрипції обох генів. Активация кальцієвих каналів, характерна для K^+ , стимулює синтез мРНК $P450_{11\beta}$. Тільки K^+ посилює транскрипцію гена $P450_{sc}$.
11. Нокаут генів ренін-ангіотензинової системи не призводить до зменшення кількості альдостерону.
12. Гіпофізектомія та нефректомія не призводять до серйозних порушень біосинтезу альдостерону.
13. Іони K^+ можуть дублювати дію ренін-ангіотензинової системи в організмі. Досліди з використанням адренкортикоцитів, мутантних за ангіотензиногенезом, показали, що існує потужний, незалежний від ангіотензину II, механізм регуляції тону судин, центральною ланкою якого є K^+ .

Встановлено, що збільшення кількості кінази глікогенсинтази-3 β в адренкортикоцитах може бути конкретним механізмом гальмування стероїдогенезу при низьких концентраціях іона [17], тоді як посилення цього процесу пов'язане з підвищеними рівнями експресії білка-регулятора гострої фази стероїдогенезу та цитохрому $P450_{sc}$ [18].

Серед основних метаболічних процесів, білковий синтез відіграє надзвичайно важливу роль у життєдіяльності клітини. Його активація є необхідною умовою для регуляції стероїдогенезу основними агоністами адренкортикальної тканини. Ми показали, що підвищення іонів калію в інкубаційному середовищі стимулює мічення білків, РНК і ДНК,

Лекції

що свідчить про можливі мітогенні та проліферативні ефекти K^+ у корі НЗ [15].

Велику зацікавленість викликають роботи співробітників відділу щодо пошуку речовин здатних цілеспрямовано пригнічувати синтез кортикостероїдів. Це мало важливе значення для покращення лікувальної тактики хворих на патологію НЗ, яка характеризується підвищеним рівнем кортикостероїдних гормонів.

Результати багаторічних експериментальних досліджень, виконаних на собаках, продемонстрували, що о,п'-ДДД є сполукою з вираженою адренкортиколітичною дією. У собак, які отримували о,п'-ДДД, спостерігались численні біохімічні зміни в адренкортикоцитах: змінювалась активність низки ферментів біосинтезу стероїдів, пригнічувалась продукція гормонів, підвищувалась зв'язувальна здатність транскортину, розвивалась атрофія тканини кори НЗ [19-22]. Але основною внутрішньоклітинною мішенню дії сполуки виявилися мітохондріальні мембрани та інші мембранні структури адренкортикоцитів [21, 22]. Після ретельного всебічного дослідження властивостей о,п'-ДДД, його було впроваджено у виробництво як лікарський препарат під фармацевтичною назвою «Хлодитан», який із часом почали застосовувати на практиці для лікування пацієнтів із неоперабельним раком кори НЗ, хворобою Іценка-Кушинга, а також для створення моделі експериментального гіпокортицизму [22]. Подальші дослідження були пов'язані з вивченням розчинної форми о,п'-ДДД для внутрішньовенного введення для підвищення його ефективності, зниження дозування та зменшення побічної дії [23, 24]. Також виявлені нові ефекти сполуки — його цитотоксичність, здатність викликати апоптоз [25-27].

Важливим напрямком було вивчення дії іонів літію та N-ацилетаноламінів на кору НЗ. Li^+ є інгібітором ПКС і кінази глікогенсинтази-3 β , здійснює негативний вплив на ЩЗ, тому дослідження його дії на НЗ мало не тільки теоретичне, але й практичне значення. Виявилось, що літій пригнічує стероїдогенез, а в низьких концентраціях імітує ефект іонів калію [28]. Крім того, Li^+ пригнічує в НЗ K^+ -залежну стимуляцію NO-синтаз [29].

У пухлинах НЗ N-ацилетаноламіни викликають апоптоз, а у високих концентраціях —

некроз і можуть бути перспективними для подальших доклінічних досліджень в якості канцеростатичних агентів [30-35].

Особливе місце в роботі відділу приділялось вивченню молекулярно-генетичних механізмів тиреоїдного канцерогенезу. Зацікавленість до цієї проблематики була пов'язана зі значним зростанням захворюваності на рак ЩЗ за дії іонізуючої радіації в результаті аварії на Чорнобильській АЕС [36-48].

Згідно із сучасними уявленнями процес канцерогенезу забезпечується надмірною активацією або пригніченням компонентів сигнальних мереж, зокрема, RET/RAS/RAF/MEK/ERK та PI3K/Akt, відповідальних за ріст і проліферацію клітин, виживання, метаболізм, ангиогенез тощо [40, 47, 48]. Для перевірки можливості їх залучення до патогенезу тиреоїдного раку та прогресії пухлинного росту виконали низку досліджень, метою яких було визначення активації та рівня експресії ключових протеїнкіназ проліферативних сигнальних шляхів — ERK і Akt, а також ядерного антигену клітин, що проліферують та ядерного ферменту полі(АДФ-рибозо)полімерази. За даними проведених експериментів було виявлено, що в тканині папілярних і фолікулярних карцином, на тлі суттєвого посилення інтенсивності проліферації та відсутності змін апоптозу, експресія, а також активність ERK і Akt виявилась зниженою. Це свідчить про існування механізмів, які пригнічують ці каскади та спрямовані на захист пухлини від апоптозу, сенесценції та зупинки клітинного циклу [49-54]. Виявилось, що надекспресія RET/RAS/RAF/MEK/ERK та PI3K/Akt у нормальній тканині ЩЗ може призвести до злоякісної трансформації, тоді як їх посилення експресія в трансформованій тканині викликає загибель пухлинних клітин, їх сенесценцію та зупинку мітозу. Це явище, яке було вперше встановлено в нашому відділі для папілярної та фолікулярної карцином, одержало назву «токсичності онкогенів» [51, 55].

Аналіз післяопераційного матеріалу хворих на папілярну та фолікулярну карциноми також виявив зміни експресії хромосомних транслокацій RET/PTC1, RET/PTC3 та мутацій BRAF ($BRAF_{V600E}$) у зразках тканини залози. Вищу інтенсивність експресії RET/PTC1 і RET/PTC3 спостерігали одночасно в тканині

неінкапсульованих папілярних карцином; одночасну перебудову RET/PTC1 і підвищену експресію немутованої протеїнкінази BRAF (BRAF_{WT}) — у тканині агресивної, мультифокальної, оксифільноклітинної папілярної карциноми [56].

Виявлені зміни рівня експресії ядерного антигену клітин, що проліферують, ERK, Akt, RET/PTC1, RET/PTC3 і BRAF (BRAF_{V600E}), які є додатковими молекулярними маркерами агресивності пухлини, також можуть слугувати діагностичним та прогностичним критеріями та бути корисними для точнішого розрахунку об'єму хірургічного втручання на ЩЗ за умов її патології та визначення подальших лікувальних процедур [56-59].

Як відомо, однією з причин виникнення та розвитку онкологічних захворювань є порушення регуляції апоптозу. Дослідження його механізмів і пошуку сполук, що здатні специфічно впливати на перебіг цього процесу в клітині, має вагоме значення для розробки та впровадження нових підходів до лікування пухлин. Це також повною мірою стосується новоутворень НЗ, які у зв'язку з впровадженням у практику новітніх методів діагностики, почали частіше виявляти в пацієнтів.

Одним із біохімічних методів виявлення апоптозу є міжнуклеосомна фрагментація ДНК, яку визначають методом електрофорезу в агарозному гелі. Застосування цього методу дало змогу з'ясувати, що інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК у тканині та пухлинах НЗ залежить від гормонального фону: у тканині гормонально неактивних пухлин кори НЗ фрагментація ДНК є нижчою порівняно з позапухлинною тканиною НЗ хворих із гормонально неактивними пухлинами, тоді як у тканині гормонально активних пухлин кори та мозкового шару НЗ, у гіперплазованій тканині кори НЗ хворих із хворобою Іценка-Кушинга та в позапухлинній тканині кори НЗ хворих із гормонально активними пухлинами інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК — підвищена [60].

Отримані нами дані експериментальних досліджень свідчать, що гормони, які секретуються пухлинами кори та мозкового шару НЗ, можуть модулювати апоптотичні процеси, що підтверджується посиленням міжнуклеосомної фрагментації ДНК. Певне зниження

інтенсивності апоптозу в тканині гормонально неактивних пухлин може сприяти її росту, а його підвищення в гормонально активних пухлинах не спроможне стримувати їх прогресування, у результаті незбалансованості проліферативних процесів у трансформованих клітинах.

Впродовж останніх років значна зацікавленість дослідників приділяється вивченню нових лікарських засобів, які можуть вибірково впливати на різні компоненти системи запрограмованої загибелі клітин. Деякі з них використовуються як монотерапія або в комбінації з традиційними протипухлинними препаратами.

Однією із таких речовин є паклітаксел (фармакологічна назва препарату «Таксол») — дитерпеноїд, який екстрагують із деревини деяких видів тису [61]. Цей препарат успішно використовували при раку молочної залози, легень, передміхурової залози, яєчників тощо [62-65]. Нашу увагу ця сполука привернула здатністю проявляти апоптотичні й антипроліферативні ефекти в агресивних типах раку [66-69].

У результаті виконаних досліджень було встановлено, що паклітаксел викликає апоптоз у тканині гормонально неактивних пухлин кори НЗ шляхом посилення фрагментації ДНК, експресії проапоптотичного білка Вах, активації ефекторної каспази-3 і, як наслідок, розщеплення субстрату останньої — полі(АДФ-рибозо)полімерази [70, 71]. Апоптотичні процеси індуковані в цих клітинах паклітакселем опосередковуються двома MAP-кіназами — ERK1/2 і p38MAPK. Вперше було з'ясовано, що ця сполука в гормонально неактивних пухлинах, у клітинах яких спостерігається невисокий рівень фонового апоптозу, викликає посилення апоптотичних процесів, модулюючи їх на мітохондріальних і постмітохондріальних етапах [71]. Уперше показано вплив таксолу на стероїдогенну функцію в доброякісній гормонально-неактивній пухлині та позапухлинній тканині кори НЗ, а також на рівень фосфоліпідів та мічення ДНК, РНК і білків у позапухлинній тканині та тканині пухлин кори НЗ людини [70, 72].

Ефекти паклітакселю щодо апоптотичних і проліферативних процесів також було продемонстровано на клітинах анапластичного раку ЩЗ ліній KTC-2/3 та ARO, які є похідними

Лекції

недиференційованої карциноми цього органу. Показано, що клітини анапластичної карциноми ЩЗ чутливіші до дії паклітакселу порівняно з нормальними тироцитами [73-75]. Водночас малі концентрації сполуки (0,1-25 нмоль/л) викликали характерні для апоптозу зміни в пухлинних клітинах — фрагментацію ДНК, інверсію фосфатидилсерину, активацію каспаз 3, 8 і 9, розщеплення полі(АДФ-рибозо)полімерази, а також пригнічували протеїнкіназу Akt і не впливали на інші компоненти сигнального каскаду RAS/PI3K/Akt, що відповідають за підготовку клітини до поділу [73, 76-80].

Одними з основних протеїнкіназ, які опосередковують цитотоксичні ефекти паклітакселу в пухлинних клітинах виявились кіназа глікогенсинтази-3 β та mTOR [78, 81]. Висловлено припущення, що активність останньої є необхідною умовою прогресування індукованого паклітакселем апоптозу. Причиною зупинки клітинного циклу при дії таксанів може бути активація чекпойнт-кінази CHK1 та зменшення кількості пептидилпроліл цис-/транс-ізомерази Pin1 [78, 79]. Ключовим механізмом, що пов'язує зупинку клітинного циклу таксанами з індукованим цими сполуками апоптозом є активація циклін-залежних кіназ [82-86]. Показана перспективність використання комбінації низьких концентрацій паклітакселу та специфічного інгібітора циклін-залежних кіназ — росковітину в подальших доклінічних дослідженнях [85, 87]. Важливим напрямком також було дослідження комбінації паклітакселу з іншими агентами, які б могли підсилити його токсичність щодо анапластичної карциноми ЩЗ. Перспективною виявилась комбінація з іонізуючою радіацією [88-91]. Разом із тим, при певних концентраціях паклітакселу останній демонстрував захисний ефект від радіації щодо пухлинних клітин [92, 93]. Ще однією вдалою комбінацією виявилось використання інгібітора NF- κ B [92, 94, 95] — фактора, який пов'язує хронічне запалення і рак та сприяє розвитку пухлини [96].

Отже, паклітаксел продемонстрував виразні проапоптотичні та антипроліферативні ефекти щодо новоутворень ЩЗ та НЗ.

Отримані дані дозволили зрозуміти внутрішньоклітинні механізми дії таксанів у клітинах анапластичної карциноми ЩЗ, розкрити

зв'язок між порушеннями клітинного циклу сполукою та індукованого ним апоптозу і запропонувати нову схему лікування цього типу раку [92, 97]. Подальшим завданням залишається продовження доклінічних досліджень із метою розробки та тестування нових хіміотерапевтичних засобів для лікування пацієнтів з онкопатологією цих залоз. Можливо використання низьких і наднизьких (метрономічних) концентрацій канцеростатичних препаратів (зокрема, таксанів) дозволить нам відкрити нові терапевтичні перспективи.

Підсумовуючи вищезазначене, слід зазначити, що сучасні підходи діагностики та лікування ендокринної онкопатології залишаються актуальною проблемою сьогодення і залежать насамперед від досягнень фундаментальних досліджень на різних її рівнях: молекулярному, клітинному, органному та в організмі в цілому. Успіх у лікуванні раку можливий завдяки розумінню процесів, що призводять до пухлинної трансформації та опановування методами впливу на їх прогресію.

Наразі молекулярно-генетичні механізми, що спричиняють канцерогенез і ріст пухлин ЩЗ і НЗ, ще до кінця не з'ясовані й тривалий час залишаються предметом дискусій серед науковців та лікарів-онкологів. Відповідно до сучасних уявлень про природу канцерогенезу, виникнення пухлини є тривалим багатоступеневим процесом.

Детальний аналіз даних літератури продемонстрував, що причиною розвитку злоякісних новоутворень є суттєві порушення механізмів програмованої загибелі та елімінації трансформованих клітин, нелімітований потенціал реплікації, аномальний ангиогенез, надмірна активація ключових білків сигнальних каскадів, накопичення множинних мутацій різних генів у геномі клітини, асоційованих із розвитком раку тощо [98-101].

Вдосконалення молекулярно-генетичних методів діагностики сприяло розвитку нового напрямку — таргетній терапії, яка передбачає визначити оптимальну тактику лікування онкозахворювання в конкретного пацієнта, що базується на результатах досліджень експресії молекулярно-біологічних маркерів [99-101]. Ця терапія націлена на знищення лише ракових клітин, залишаючи здорові — неушкодженими. Ще одним важливим напрямком

розвитку діагностики є вивчення мікрооточення пухлин, з'ясування метастатичної активності первинних пухлин, визначення умов, маркерів і механізмів, що призводять до утворення метастазів [102].

Таким чином, виявлення специфічних біологічних мішеней злоякісної трансформації ЩЗ, НЗ і метастатичної активності пухлин стане перспективним фундаментальним напрямком майбутніх досліджень відділу з метою впровадження в клінічну практику цільової терапії хворих на онкопатологію, що наразі погано піддаються або резистентні до стандартних схем лікування. Такий підхід забезпечить високу ефективність лікування, дозволить запобігти важким ускладненням та подовжить тривалість життя пацієнта.

Список використаної літератури

1. Кравченко ВИ. Гормональная регуляция содержания транскортина в крови [диссертация]. Киев, Украина; Институт физиологии им. А.А. Богомольца Академии наук УССР; 1969. 144 с. (Kravchenko VI. Hormonal regulation of transcortin content in the blood [dissertation]. Kiev, Ukraine; A.A. Bogomolets Institute of Physiology, Academy of Sciences of USSR; 1969. 144 p. Russian).
2. Albrecht ED, Babischkin JS, Davies WA, Leavitt MG, Pepe GJ. Identification and developmental expression of the estrogen receptor alpha and beta in the baboon fetal adrenal gland. *Endocrinology*. 1999 Dec;140(12):5953-61. doi: 10.1210/endo.140.12.7182.
3. Vaquedano MS, Saraco N, Berensztein E, Pepe C, Bianchini M, Levy E, et al. Identification and developmental changes of aromatase and estrogen receptor expression in prepubertal and pubertal human adrenal tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2215-22. doi: 10.1210/jc.2006-2329.
4. Barzon L, Masi G, Pacenti M, Trevisan M, Fallo F, Remo A, et al. Expression of aromatase and estrogen receptors in human adrenocortical tumors. *Virchows Arch*. 2008 Feb;452(2):181-91. doi: 10.1007/s00428-007-0542-0.
5. Тронько МД, Микоша ОС, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ. Регулятори функції кори надниркових залоз. Київ: ТОВ «Доктор-Медіа»; 2009. 244 с. (Tronko MD, Mikosha OS, Kovzun OI, Pushkarev VM. Regulators of adrenal cortex function. Kyiv: TOV «Doktor-Media»; 2009. 244 p. Ukrainian).
6. Ковзун ОІ, Костюченко НМ, Грінченко ЄМ, Микоша ОС. 17β-естрадіол *in vitro* збільшує експресію мРНК білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу та десмолази в корі надниркових залоз людини. *Ендокринологія*. 2009;14(1):120-5 (Kovzun OI, Kostuchenko NN, Grinchenko EM, Mykosha AS. Effect of 17β-estradiol on the mRNA expression of steroidogenic acute regulatory protein StAR and cytochrome P450_{sec} in human adrenal cortex. *Endokrynologia*. 2009;14(1):120-5. Ukrainian).
7. Tsukahara S, Hojo R, Kuroda Y, Fujimaki H. Estrogen modulates Bcl-2 family protein expression in the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area of postnatal rats. *Neurosci Lett*. 2008 Feb 13;432(1):58-63. doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.006.
8. Zeng Q, Chen GG, Vlantis AC, van Hasselt CA. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway. *Cell Prolif*. 2007 Dec;40(6):921-35. doi: 10.1111/j.1365-2184.2007.00471.x.
9. Jiang HP, Teng RY, Wang Q, Zhang X, Wang HH, Cao J, et al. Estrogen receptor alpha variant ERalpha46 mediates growth inhibition and apoptosis of human HT-29 colon adenocarcinoma cells in the presence of 17beta-oestradiol. *Chin Med J (Engl)*. 2008 Jun 5;121(11):1025-31.
10. Kanagaraj P, Vijayababu MR, Ilangoan R, Senthilkumar K, Venkataraman P, Aruldas MM, et al. Effect of 17beta-estradiol on apoptosis, IGF system components and gelatinases A and B in prostate cancer cells (PC-3). *Clin Chim Acta*. 2007 Feb;377(1-2):70-8. doi: 10.1016/j.cca.2006.07.030.
11. Тронько МД, Ковзун ОІ, Грінченко ЄМ, Микоша ОС. Вплив 17β-естрадіолу на експресію мРНК проапоптотичного протеїну Bax і рівень фрагментації. *Укр біохім журн*. 2009;81(2):80-4 (Tronko MD, Kovzun OI, Grinchenko EM, Mykosha AS. Effect of 17β-estradiol on mRNA expression of proapoptotic protein Bax and DNA fragmentation level in human adrenal cortex. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2009 Mar-Apr;81(2):80-4. Ukrainian).
12. Саутин ЮЮ. Дослідження ролі пролактину в регуляції функції кори надниркових залоз та біохімічні механізми його дії [дисертація]. Київ, Україна; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України; 1997. 297 с. (Sautin YuYu. Investigation of the prolactin role in the adrenal cortex function regulation and biochemical mechanisms of its action [dissertation]. Kyiv, Ukraine; V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine; 1997. 297 p. Ukrainian).
13. Саутин ЮЮ, Ковзун ЕІ, Тронько НД, Микоша АС. Эффекты пролактина на биосинтез ДНК, запасы холестерина и стероидогенез в коре надпочечников морских свинок, получавших дексаметазон. *Бюл эксперим биол мед*. 1997;123(1):18-21 (Sautin YuYu, Kovzun EI, Tronko ND, Mikosha AS. Effects of prolactin on DNA biosynthesis, cholesterol stores and steroidogenesis in the adrenal cortex of guinea pigs receiving dexamethasone. *Bull Exp Biol Med*. 1997;123(1):18-21. Russian).
14. Саутин ЮЮ, Микоша АС. Аутоstimуляція рецепторів пролактину в корі надпочечників морських свинок. *Бюл эксперим биол мед*. 1997;123(5):548-50 (Sautin YuYu, Mikosha AS. Autostimulation of prolactin receptors in the adrenal cortex of guinea pigs. *Bull Exp Biol Med*. 1997;123(5):548-50. Russian).
15. Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ. Механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз. Київ: Центр навчальної літератури; 2006. 304 с. (Tronko MD, Kovzun OI, Pushkarev VM. Mechanisms of regulation of steroidogenesis in the adrenal cortex. Kyiv: Center of educational literature; 2006. 304 p. Ukrainian).
16. Пушкар'єв ВМ. Біохімічні механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз іонами калію [дисертація]. Київ, Україна; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України; 2005. 329 с. (Pushkarev VM. Biochemical mechanisms of steroidogenesis regulation by potassium ions in the adrenal cortex [dissertation]. Kyiv, Ukraine; V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2005. 329 p. Ukrainian).
17. Ковзун ОІ, Левчук НІ, Пушкар'єв ВМ, Пушкар'єв ВВ, Тронько МД. Вплив іонів калію та літію на рівень експресії кінрази глікогенсинтази в аденокортикоцитах морських свинок. *Ендокринологія*. 2013;18(4):11-5 (Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko MD. Effect of potassium ions on the level of expression of glycogen synthase kinase in guinea pigs adrenocortical cells. *Endokrynologia*. 2013;18(4):11-5. Ukrainian).
18. Ковзун ОІ, Костюченко НМ, Пушкар'єв ВМ, Лукашеня ОС, Микоша ОС. Вплив різних концентрацій калію на експресію мРНК протеїну StAR та цитохрому P450_{sec} в аденокортикальній тканині людини. *Укр біохім журн*. 2011;83(4):104-7 (Kovzun OI, Kostuchenko NM, Pushkar'ov VM, Lukashenia OS, Mykosha OS. The effect of potassium different concentrations on mRNA expression of protein StAR and cytochrome P-450_{sec} in human adrenocortical tissue. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2011 Jul-Sep;83(4):104-7. Ukrainian).
19. Комісаренко ВП, Микоша ОС, Тронько МД. Вплив о,п'-ДДД на зв'язувальну здатність транскортину у собак. *Фізіол журн*. 1970;XVI(1):10-3 (Komisarenko VP, Mikosha AS, Tronko MD. Effect of o,p'-DDD on transcortin-binding ability in dogs. *Fiziol Zh*. 1970;XVI(1):10-3. Ukrainian).
20. Челнакова ИС. Изучение влияния о,п'-ДДД на минералокортикоидную функцию надпочечников и некоторые показатели водно-солевого обмена у животных и человека [диссертация]. Киев, Украина; Киевский научно-исследовательский институт фарма-

Лекції

- кології та токсикології Міністерства здравоохранення УССР; 1974. 161 с. (Chelnakova IS. Study of the effect of the o,p'-DDD on mineralocorticoids adrenal function and some indicators of water-salt metabolism in animals and humans [dissertation]. Kiev, Ukraine; Kiev Scientific Research Institute of Pharmacology and Toxicology of the Ministry of Health of USSR; 1974. 161 p. Russian).
21. Mikosha AS, Kovzun OI. Biochemical mechanism of the o,p'-DDD effect on the adrenal cortex. Ukr Biochem J. 2017;89(5):5-14. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.005>.
 22. Микоша АС, Ковзун ОІ, Тронько НД. Хлодитан, митотан, о,п'-ДДД – современные взгляды и оценки. Эндокринология. 2017;22(3):284-92 (Mikosha AS, Kovzun OI, Tronko ND. Chloditan, mitotan, o,p'-DDD – modern views and evaluations. Endokrynologia. 2017;22(3):284-92. Russian).
 23. Bal'on YG, Simurov AV, Paster IP, Vakulenko LI, Tochilkina LM, Kuzminskaya LA, et al. Adrenocorticolytic activity of o,p'-DDD (chloditan) solution *in vitro* and *in vivo* tests. Pharm Chem J. 2012 Dec 04;46(8):504-6. doi: 10.1007/s11094-012-0835-8.
 24. Бальон ЯГ, Коляса ОС, Ховака ВВ, Сімуров ОВ, Ковзун ОІ. Дослідження токсичності інгібітора функції надниркових залоз – розчину для ін'єкцій о,п'-ДДД (хлодитану). Ендокринологія. 2014;19(4):272 (Balyon YaG, Koliasa OS, Novaka VV, Simurov OV, Kovzun OI. Toxicity study of adrenal function inhibitor – solution for injection o,p'-DDD (chloditan). Endokrynologia. 2014;19(4):272. Ukrainian).
 25. Mikosha AS, Kostyuchenko NN, Pushkarev VM. *In vitro* effects of adrenocorticolytic drug, mitotane on the responses of guinea pig adrenal tissue to different K⁺ concentrations. Exp Oncol. 1999;21(1):64-9.
 26. Pushkarev VM, Tronko ND, Kostyuchenko NN, Mikosha AS. Effect of o,p'-DDD and Li⁺ on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumour tissues of human adrenal cortex. Ukr Biokhim Zh (1999). 2007 Mar-Apr;79(2):44-9.
 27. Лукашеня ОС, Левчук НІ, Ковзун ОІ. Дослідження механізмів цитотоксичної дії аденокортиколітичних та антимітотичних препаратів в аденокортикоцитах людини. Ендокринологія. 2019;24(4):331-5 (Lukashenia OS, Levchuk NI, Kovzun OI. Study of the mechanisms for cytotoxic effects of adrenocorticolytic and antimetabolic drugs in human adrenocortical cells. Endokrynologia. 2019;24(4):331-5. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.332.
 28. Mikosha AS, Pushkarev VM, Tronko ND, Yarovaya LV. Lithium ions effect *in vitro* on K⁺-dependent stimulation of RNA and protein biosynthesis in adrenal cortex of guinea pig. Lithium. 1994;5:47-52.
 29. Kovzun OI, Lukashenia OS, Pushkarev VM, Mikosha AS, Tronko ND. Effect of ions of potassium and lithium on NO synthase expression in the human adrenal cortex. Bull Exp Biol Med. 2014 Jan;156(3):332-4. doi: 10.1007/s10517-014-2342-2.
 30. Tronko N, Pushkarev V, Kostyuchenko N, Kovalenko A, Mikosha A. Modulation by N-stearoylethanolamine of K⁺ and mitotane effects on steroid hormones labelling in human adrenocortical tissue. Biomedical Res. 2001;22(4):191-5.
 31. Kostyuchenko N, Pushkarev V, Kashevarov G, Tronko M, Komisarenko I, Mikosha O. Effects of N-acylethanolamines and various antimetabolic agents on apoptotic DNA fragmentation in conventionally normal and tumor tissue of human adrenals. Exp Oncol. 2005 Sep;27(3):215-9.
 32. Левчук НІ, Ковзун ОІ, Тронько МД, Пушкар'єв ВМ. Вплив N-стеароїлетаноламіну на інтенсивність апоптозу в пухлинних тканинах надниркових залоз людини. Ендокринологія. 2007;12(1):121-5 (Levchuk NI, Kovzun OI, Tronko MD, Pushkarev VM. Effect of N-stearoylethanolamine on the apoptosis intensity in tumor tissues of human adrenals. Endokrynologia. 2007;12(1):121-5. Ukrainian).
 33. Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Antineoplastic and apoptotic effects of cannabinoids. N-acylethanolamines: protectors or killers. Exp Oncol. 2008;30(1):6-21.
 34. Левчук НІ, Пушкар'єв ВМ, Тронько МД. Вплив N-стеароїлетаноламіну на апоптотичні процеси в гормонально активних пухлинних тканинах кори надниркових залоз людини. Допов Нац акад наук Укр. 2010;(4):189-92 (Levchuk NI, Pushkarev VM, Tronko MD. The effect of N-stearoylethanolamine on the apoptotic processes in hormonally active tumor tissues of human adrenal cortex. Dopov Nac akad nauk Ukr. 2010;(4):189-92. Ukrainian).
 35. Левчук НІ, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Микоша ОС, Гула НМ, Тронько МД. Вплив N-стеароїлетаноламіну на інтенсивність фрагментації ДНК у пухлинній та позапухлинній тканинах кори надниркових залоз людини. Укр біохім журн. 2012;84(4):49-53 (Levchuk NI, Pushkarev VM, Kovzun OI, Mykosha AS, Gula NM, Tronko MD. Effect of N-stearoylethanolamine on the DNA fragmentation intensity in tumour and extratumoral tissues of the human adrenal cortex. Ukr Biokhim Zh (1999). 2012 Jul-Aug;84(4):49-53. Ukrainian).
 36. Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Молекулярно-генетичні механізми утворення злоякісних пухлин щитоподібної залози. Журнал АМН України. 2009;15(1):116-27 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of thyroid malignancies. Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2009;15(1):116-27. Ukrainian).
 37. Воскобойник ЛІ, Костюченко НМ, Пушкар'єв ВМ, Богданова ТІ, Тронько МД. Аналіз експресії онкогенів RET/PTC в постчорнобильських папілярних карциномах щитоподібної залози пацієнтів різних вікових груп. Укр біохім журн. 2010;82(5):79-84 (Voskoboynyk LG, Kostyuchenko NM, Pushkarev VM, Bogdanova TI, Tronko MD. Analysis of the expression of RET/PTC oncogenes in post-chernobyl papillary thyroid carcinomas of patients from different age groups. Ukr Biokhim Zh (1999). 2010 Sep-Oct;82(5):79-84. Ukrainian).
 38. Тронько МД, Пушкар'єв ВМ, Попадюк ІД, Ковзун ОІ. Низькодиференційовані карциноми щитоподібної залози: молекулярно-генетичні механізми злоякісної трансформації (огляд літератури). Ендокринологія. 2010;15(1):122-32 (Tronko MD, Pushkarev VM, Popadiuk ID, Kovzun OI. Poorly differentiated thyroid carcinomas: molecular-genetic mechanisms of malignant transformation (review of literature). Endokrynologia. 2010;15(1):122-32. Ukrainian).
 39. Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Гуда ББ, Тронько МД. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF-κB (огляд літератури та власних досліджень). Журнал НАМН України. 2015;21(3-4):287-98 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda BB, Tronko MD. Chronic inflammation and cancer. Role of nuclear factor NF-κB (review of literature and own data). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2015;21(3-4):287-98. Ukrainian).
 40. Tronko ND, Pushkarev VM. 30 years of the Chernobyl accident. Molecular genetic mechanisms of carcinogenesis of thyroid gland. Tsitol Genet. 2016 Nov-Dec;50(6):15-22.
 41. Tronko M, Brenner A, Olijnyk V, Robbins J, Epstein O, McConnell R, et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998-2000). J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov;91(11):4344-51. doi: 10.1210/jc.2006-0498.
 42. Tronko M, Bogdanova T, Voskoboynyk L, Zurnadzy L, Shpak V, Gulak L. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects. Exp Oncol. 2010 Sep;32(3):200-4.
 43. Tronko M, Bogdanova T, Komisarenko I, Kovalenko A, Olijnyk V, Zurnadzy L, et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl catastrophe: 25-year experience of follow-up. A challenge of radiation health risk management. In: Nakashima M, Takamura N, Suzuki K, Yamashita S, editors. A challenge of radiation health risk management. Nagasaki: Newspaper Publish; 2012:239-44.
 44. Tronko M, Shpak V, Bogdanova T, Saenko V, Yamashita S. Chapter 3. Epidemiology of thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl. In: Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas G, Likhtarov I, Yamashita S, editors. Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl: dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology. Nagasaki: IN-TEX; 2014:39-64.
 45. Tronko M, Bogdanova T, Shpak V, Gulak L. Chapter 5. Thyroid cancer in Ukraine during 1986-2014. In: Bazyka D, Sushko V, Chumak A, Chumak V, Yanovych I, editors. Health effects of the Chernobyl accident thirty years aftermath. Kyiv: DIA; 2016:85-103.
 46. Tronko M, Brenner A, Bogdanova T, Shpak V, Olijnyk V, Cahoon E, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. Int J Cancer. 2017 Oct 15;141(8):1585-8. doi: 10.1002/ijc.30857.
 47. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Коваленко АС, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Молекулярно-генетичні меха-

- нізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (Огляд літератури та власні дані, частина 1). *Ендокринологія*. 2019;24(1):53-65 (Guda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (review of literature and own data, part 1). *Endokrynologia*. 2019;24(1):53-65. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.53.
48. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Коваленко АЄ, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Молекулярно-генетичні механізми патогенезу злоякісних пухлин щитоподібної залози (Огляд літератури та власні дані). Ч.2. *Ендокринологія*. 2019;24(2):159-70 (Guda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (part 2). *Endokrynologia*. 2019;24(2):159-70. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-2.159.
 49. Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Пушкар'єв ВМ, Журнаджі ЛЮ, та ін. Експресія ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних (з наявністю метастатичного ураження та без метастазів) пухлинах щитоподібної залози людини. *Допов Нац акад наук Укр*. 2015;(10):94-8 (Guda BB, Pushkarev VV, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Pushkarev VM, Zurnadzhii LYu, et al. Proliferating cells nuclear antigen (PCNA) expression in normal tissues, benign and malignant (metastatic and not metastatic) differentiated human thyroid tumors. *Dopov Nac akad nauk Ukr*. 2015;(10):94-8. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2015.10.093.
 50. Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ, Тронько МД. Експресія PCNA як маркера проліферації у доброякісних та високодиференційованих злоякісних пухлинах щитоподібної залози людини (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019;15(4):339-43 (Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. PCNA expression as a marker of proliferation in benign and highly differentiated malignant tumors of the human thyroid gland (literature review and clinical case). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(4):339-43. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174822.
 51. Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ, Тронько МД. Токсичність MAPK у карциномах щитоподібної залози. Механізми пригнічення сигнального каскаду (огляд літератури та власних даних). *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2019;(3):84-96 (Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. Toxicity of MAPK in thyroid carcinoma. Mechanisms of suppression of signal cascade (review of literature and own data). *Hospital Surgery. Journal named after L.Ya. Kovalchuk*. 2019;(3):84-96. Ukrainian). doi: 10.11603/2414-4533.2019.3.10551.
 52. Guda B, Pushkarev V, Tronko M, Kovalenko A, Taraschenko Y, Pushkarev V, et al. The expression and activity of extracellular signal-regulated kinase-1/2(ERK1/2) and proliferating cell nuclear antigen content in normal tissue and human thyroid tumors. *SM J Endocrinol Metab*. 2015;1(1):1002.
 53. Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko AYe, Taraschenko YM, Zhuravel OV, et al. Role of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in processes of proliferation in human thyroid tumors. *Endokrynologia*. 2016;21(1):5-9.
 54. Guda BB, Pushkarev VV, Zhuravel OV, Kovalenko AY, Pushkarev VM, Taraschenko YM, et al. Protein kinase Akt activity in human thyroid tumors. *Ukr Biochem J*. 2016 Sep-Oct;88(5):90-5. doi: 10.15407/ubj88.05.090.
 55. Pushkarev V, Guda B, Pushkarev V, Tronko N. Oncogene toxicity in thyroid carcinomas and other types of tumors. *Cytol Genet*. 2018;52(1):54-61. doi: 10.3103/S0095452718010103.
 56. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Тарасенко ЮМ, Тронько МД. Експресія мРНК RET/PTC1/3 та BRAF^{WT/V600E} у пухлинах щитоподібної залози людини. Проблеми ендокринної патології. 2017;(2):31-7 (Guda BB, Pushkarev VM, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Taraschenko YM, Tronko MD. RET/PTC1/3 and BRAF^{WT/V600E} mRNA expression in tumors of the human thyroid. *Problems of Endocrine Pathology*. 2017;(2):31-7. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.05.
 57. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Пушкар'єв ВВ, Тарасенко ЮМ, та ін. Експресія та активність позаклітинної сигнал-регульованої-1/2 (ERK1/2) в нормальних тканинах та пухлинах щитоподібної залози людини. *Допов Нац акад наук Укр*. 2016;(1):105-9 (Guda BB, Pushkarev VM, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Pushkarev VV, Taraschenko YuM, et al. Expression and activity of extracellular signal-regulated kinase-1/2 (ERK1/2) in normal tissues and human thyroid tumors. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2016;(1):105-9. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2016.01.105.
 58. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Журавель ОВ, Пушкар'єв ВВ, Коваленко АЄ, Тарасенко ЮМ, та ін. Експресія та активація протеїнкінази Akt/PKB в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних пухлинах щитоподібної залози людини. *Допов Нац акад наук Укр*. 2016;(7):120-4 (Guda BB, Pushkarev VM, Zhuravel OV, Pushkarev VV, Kovalenko AYe, Taraschenko YuM, et al. The expression and the activation of protein kinase Akt/PKB in normal tissues, benign and highly differentiated malignant human thyroid tumors. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2016;(7):120-4. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2016.07.120.
 59. Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Журавель ОВ, Пушкар'єв ВВ, Коваленко АЄ, Тарасенко ЮМ, та ін. RET/PTC перебудови та BRAF мутації у високодиференційованих злоякісних та доброякісних пухлинах щитоподібної залози людини. *Журнал НАМН України*. 2016;22(3-4):435-9 (Guda BB, Pushkarev VM, Zhuravel OV, Pushkarev VV, Kovalenko AYe, Taraschenko YM, et al. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in highly differentiated malignant and benign tumors of the human thyroid. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2016;22(3-4):435-9. Ukrainian).
 60. Левчук НІ. Інтенсивність міжнуклеосомної фрагментації ДНК у тканині надниркових залоз хворих із гормонально активними та гормонально неактивними пухлинами. *Укр біохім журн*. 2010;82(5):98-103 (Levchuk NI. Intensity of internucleosome DNA fragmentation in tissues of the adrenal glands in patients with hormonally inactive tumours. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2010 Sep-Oct;82(5):98-103. Ukrainian).
 61. Тронько МД, Пушкар'єв ВМ. Механізм дії таксолу та перспективи його використання для лікування злоякісних пухлин щитоподібної залози (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2003;8(2):228-42 (Tronko MD, Pushkarev VM. The mechanism of taxol action and perspectives of its use for treatment of thyroid tumours (review of literature). *Endokrynologia*. 2003;8(2):228-42. Ukrainian).
 62. Saloustros E, Mavroudis D, Georgoulas V. Paclitaxel and docetaxel in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Oct;9(15):2603-16. doi: 10.1517/14656566.9.15.2603.
 63. Ramalingam S, Barstis J, Perry MC, La Rocca RV, Nattam SR, Rinaldi D, et al. Treatment of elderly non-small cell lung cancer patients with three different schedules of weekly paclitaxel in combination with carboplatin: subanalysis of a randomized trial. *J Thorac Oncol*. 2006 Mar;1(3):240-4. doi: 10.1016/s1556-0864(15)31574-4.
 64. Berry W, Friedland D, Fleagle J, Jackson D, Ilegbodun D, Boehm KA, et al. A phase II study of weekly paclitaxel/estramustine/carboplatin in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2006 Sep;5(2):131-7. doi: 10.3816/CGC.2006.n.029.
 65. Baird RD, Tan DS, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Oct;7(10):575-82. doi: 10.1038/nrclinonc.2010.120.
 66. Li R, Moudgil T, Ross HJ, Hu HM. Apoptosis of non-small-cell lung cancer cell lines after paclitaxel treatment involves the BH3-only proapoptotic protein Bim. *Cell Death Differ*. 2005 Mar;12(3):292-303. doi: 10.1038/sj.cdd.4401554.
 67. Mielgo A, Torres VA, Clair K, Barbero S, Stupack DG. Paclitaxel promotes a caspase 8-mediated apoptosis through death effector domain association with microtubules. *Oncogene*. 2009 Oct 8;28(40):3551-62. doi: 10.1038/onc.2009.210.
 68. Choi YH, Yoo YH. Taxol-induced growth arrest and apoptosis is associated with the upregulation of the Cdk inhibitor, p21WAF1/CIP1, in human breast cancer cells. *Oncol Rep*. 2012 Dec;28(6):2163-9. doi: 10.3892/or.2012.2060.
 69. Shafer A, Zhou C, Gehrig PA, Boggess JF, Bae-Jump VL. Rapamycin potentiates the effects of paclitaxel in endometrial cancer cells

Лекції

- through inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. *Int J Cancer*. 2010 Mar 1;126(5):1144-54. doi: 10.1002/ijc.24837.
70. Левчук НІ, Пушкарєв ВМ. Вплив таксолу на рівень фрагментації ДНК і стероїдогенну функцію в доброякісній гормонально-неактивній пухлині та позапухлинній тканині кори надниркових залоз людини. *Ендокринологія*. 2008;13(1):98-103 (Levchuk NI, Pushkarev VM. Effect taxol upon DNA laddering extent and steroidogenesis in benign hormonally inactive tumour tissue and extratumoral tissue of human adrenal cortex. *Endokrynologia*. 2008;13(1):98-103. Ukrainian).
 71. Левчук НІ, Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Шестакова ТС. Вплив таксолу на розвиток апоптотичних процесів в тканинах гормонально неактивних пухлин кори надниркових залоз людини. *Ендокринологія*. 2010;15(1):115-21 (Levchuk NI, Pushkarev VM, Kovzun OI, Shestakova TS. Effect of taxol on the development of apoptotic processes in the tissues of hormonally inactive tumors of human adrenal cortex. *Endokrynologia*. 2010;15(1):115-21. Ukrainian).
 72. Левчук НІ, Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Хмель ТО, Тронько МД. Вплив таксолу на рівень фосфоліпідів та мічення ДНК, РНК і білків в позапухлинній тканині та тканині пухлин кори надниркових залоз людини. *Ендокринологія*. 2009;14(2):247-52 (Levchuk NI, Pushkarev VM, Kovzun OI, Khmel TO, Tronko MD. The effect of Taxol on level of phospholipids and DNA, RNA and proteins labeling in extratumoral and tumor tissues of human adrenal cortex. *Endokrynologia*. 2009;14(2):247-52. Ukrainian).
 73. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Namba H, Kurebayashi J, Tronko MD, et al. Molecular mechanisms of the effects of low concentrations of taxol in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology*. 2004 Jul;145(7):3143-52. doi: 10.1210/en.2004-0127.
 74. Тронько МД, Левчук НІ, Попадюк ІД, Гончарук ВМ, Пушкарєв ВМ. Дія протипухлинного препарату таксолу на клітини анапластичного раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2006;8:204-6 (Tronko MD, Levchuk NI, Popadiuk ID, Goncharuk VM, Pushkarev VM. The effect of the antitumor drug taxol on anaplastic thyroid cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2006;8:204-6. Ukrainian).
 75. Тронько МД, Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Попадюк ІД. Вплив низьких та високих концентрацій протипухлинного препарату таксолу на клітини анапластичного раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2008;4:172-5 (Tronko MD, Pushkarev VM, Starenki DV, Pushkarev VV, Kovzun OI, Popadiuk ID. Effect of low and high concentrations of the antitumor drug taxol on anaplastic thyroid cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2008;4:172-5. Ukrainian).
 76. Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Попадюк ІД, Пушкарєв ВМ, Тронько МД. Роль сигнального каскаду Ras/PI3K/Akt у формуванні стійкості клітин анапластичного раку щитоподібної залози до паклітакселу. *Допов Нац акад наук Укр*. 2011;3:169-71 (Pushkarev VV, Kovzun OI, Popadiuk ID, Pushkarev VM, Tronko MD. The role of the signal cascade Ras/PI3K/Akt in the formation of the resistance of thyroid anaplastic cancer cells to paclitaxel. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2011;3:169-71).
 77. Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВМ, Стаценко ОА, Тронько МД. Дія паклітакселу на стійку до препарату лінію клітин анапластичного раку щитоподібної залози КТС-3. *Допов Нац акад наук Укр*. 2012;7:176-9 (Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Statsenko OA, Tronko MD. Paclitaxel action on thyroid anaplastic cancer cell line KTC-3 stable to drug. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2012;7:176-9).
 78. Пушкарєв ВВ. Регуляція механізмів клітинного циклу при анапластичній карциномі щитоподібної залози за дії таксанів [дисертація]. Київ, Україна; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»; 2013. 131 с. (Pushkarev VV. Taxanes effect upon cell cycle regulatory mechanisms in anaplastic thyroid carcinoma [dissertation]. Kyiv, Ukraine; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 2013. 131 p. Ukrainian).
 79. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD, et al. Differential effects of low and high doses of taxol in anaplastic thyroid cancer cells: possible implication of the Pin1 prolyl isomerase. *Exp Oncol*. 2008 Sep;30(3):190-4.
 80. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VA, Yamashita S, Kovzun OI, Popadiuk ID, et al. Effects of low and high concentrations of antitumor drug taxol in anaplastic thyroid cancer cells. *Exp Oncol*. 2009 Mar;31(1):16-21.
 81. Пушкарєв ВМ, Левчук НІ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Роль кінзи глікогенсинтази-3 β в опосередкуванні індукованого паклітакселем апоптозу в клітинах анапластичного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2011;16(2):217-20 (Pushkarev VM, Levchuk NI, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Role of glycogen synthase kinase-3 β in mediation of paclitaxel-induced apoptosis in anaplastic cancer cells. *Endokrynologia*. 2011;16(2):217-20. Ukrainian).
 82. Пушкарєв ВМ, Пушкарєв ВВ, Тронько МД. Вплив таксолу на активність регуляторів клітинного циклу в клітинах анапластичного раку щитоподібної залози. *Буковинський медичний вісник*. 2005;9(2):216-7 (Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko MD. Effect of taxol upon cell cycle regulators activity in anaplastic thyroid cancer cells. *Bukovinian Medical Herald*. 2005;9(2):216-7. Ukrainian).
 83. Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Саєнко ВО, Попадюк ІД, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, та ін. Характеристика змін клітинного циклу залежно від концентрації та часу дії таксолу на клітини раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2009;7:182-6 (Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VO, Popadiuk ID, Kovzun OI, Pushkarev VV, et al. The characteristic of the cell cycle changes depending on the concentration and the duration of Taxol action on thyroid anaplastic cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2009;7:182-6. Ukrainian).
 84. Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Пушкарєв ВВ, Тронько МД. Вплив паклітакселу на клітинний цикл клітин анапластичного раку щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2010;15(2):342-3 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Effect of paclitaxel upon cell cycle of anaplastic thyroid cancer cells. *Endokrynologia*. 2010;15(2):342-3. Ukrainian).
 85. Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Пушкарєв ВВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Ефект паклітакселу на клітинний цикл та ініціація апоптозу в клітинах раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2011;2:163-5 (Pushkarev VM, Starenki DV, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Effect of paclitaxel upon cell cycle and apoptosis initiation in thyroid anaplastic cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2011;2:163-5. Ukrainian).
 86. Тронько МД, Пушкарєв ВМ, Попадюк ІД, Ковзун ОІ. Внутрішньоклітинні сигнальні механізми, що опосередковують дію таксанів у пухлинній клітині. *Журнал АМН України*. 2010;16(3):408-23 (Tronko MD, Pushkarev VM, Popadiuk ID, Kovzun OI. The intracellular signal mechanisms mediating action of taxanes in tumor cell. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2010;16(3):408-23. Ukrainian).
 87. Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. The effect of the combined action of roscovitine and Paclitaxel on the apoptotic and cell cycle regulatory mechanisms in colon and anaplastic thyroid cancer cells. *ISRN Biochem*. 2012 Aug 30;2012:826305. doi: 10.5402/2012/826305.
 88. Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Попадюк ІД, Ямашита С, Саєнко ВО, Тронько МД. Ефект комбінованої дії таксолу та іонізуючої радіації на клітини анапластичного раку щитоподібної залози. *Допов Нац акад наук Укр*. 2009;5:209-12 (Pushkarev VM, Starenki DV, Popadiuk ID, Yamashita S, Saenko VO, Tronko MD. The effect of combined action of Taxol and ionizing radiation on thyroid anaplastic cancer cells. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2009;5:209-12. Ukrainian).
 89. Пушкарєв ВМ, Старенький ДВ, Саєнко ВО, Тронько МД. Посилення цитотоксичної дії таксолу щодо анапластичного раку щитоподібної залози γ -опроміненням. *Допов Нац акад наук Укр*. 2010;3:190-3 (Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VO, Tronko MD. The enhancement of cytotoxic action of Taxol on thyroid anaplastic cancer by γ -irradiation. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2010;3:190-3. Ukrainian).
 90. Pushkarev VM, Starenki DV, Saenko VO, Tronko MD, Yamashita S. Effects of Paclitaxel and combination of the drug with radiation therapy in an *in vivo* model of anaplastic thyroid carcinoma. *Exp Oncol*. 2011 Mar;33(1):24-7.
 91. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Biochemical effects of combined action of gamma-irradiation and paclitaxel on anaplastic thyroid cancer cells. *Ukr Biokhim Zh* (1999). 2013 Jan-Feb;85(1):51-61. doi: 10.15407/ubj85.01.051.

92. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda BB, Tronko MD. Biochemical aspects of the combined use of taxanes, irradiation and other antineoplastic agents for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Ukr Biochem J*. 2018 Sep-Oct;90(5):5-19.
93. Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Пушкар'єв ВМ, Гуда ББ, Тронько МД. Захисна дія паклітакселу від гама-випромінювання у клітинах анапластичної карциноми щитоподібної залози. *УРЖ*. 2015;XXIII(3):75-7 (Kovzun OI, Pushkarev VV, Pushkarev VM, Guda BB, Tronko MD. Protective effects of paclitaxel on γ -irradiation action on anaplastic thyroid cancer cells. *UJR*. 2015;XXIII(3):75-7. Ukrainian).
94. Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Тронько МД. Дія паклітакселу та інгібітора ядерного фактора NF- κ B на пухлини раку щитоподібної залози *in vivo*. *Допов Нац акад наук Укр*. 2014;5:164-7 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Tronko MD. Effects of paclitaxel and nuclear factor NF- κ B inhibitor in thyroid cancer tumors *in vivo*. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr*. 2014;5:164-7. Ukrainian).
95. Pushkarev VV, Starenki DV, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Inhibitor of the transcription factor NF- κ B, DHMEQ, enhances the effect of paclitaxel on cells of anaplastic thyroid carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Ukr Biochem J*. 2015 May-Jun;87(3):63-74. doi: 10.15407/ubj87.03.063.
96. Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВВ, Гуда ББ, Тронько МД. Хронічне запалення і рак. Значення ядерного фактора NF- κ B (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал НАМН України*. 2015;21(3-4):287-98 (Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Huda BB, Tronko MD. Chronic inflammation and cancer. Role of nuclear factor NF- κ B (review of literature and own data). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2015;21(3-4):287-98. Ukrainian).
97. Тронько МД, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Пушкар'єв ВМ. Анапластична карцинома щитоподібної залози: нові підходи до її лікування (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2013;18(2):78-91 (Tronko MD, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland: new approaches for its treatment (review). *Endokrynologia*. 2013;18(2):78-91 Ukrainian).
98. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines*. 2017 Jun 21;5(2):34. doi: 10.3390/biomedicines5020034.
99. Jin J, Wu X, Yin J, Li M, Shen J, Li J, et al. Identification of genetic mutations in cancer: challenge and opportunity in the new era of targeted therapy. *Front Oncol*. 2019 Apr 16;9:263. doi: 10.3389/fonc.2019.00263.
100. Yip HYK, Papa A. Signaling pathways in cancer: therapeutic targets, combinatorial treatments, and new developments. *Cells*. 2021 Mar 16;10(3):659. doi: 10.3390/cells10030659.
101. Gökbayrak Atay IN, Gezer AH, Kasap E. The importance of apoptosis in cancer development and treatment. *Turk J Oncol*. 2021 June 16;36(3):381-88. doi: 10.5505/tjo.2021.2574.
102. Зініч ПП, Пушкар'єв ВМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд власних та літературних даних. *Ендокринологія*. 2020;25(3):227-42 (Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, Guda BB, Pushkarev VV. Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary). *Endokrynologia*. 2020;25(3):227-42. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227.

Список скорочень

АП – ангіотензин-ІІ
АКТГ – адренокортикотропний гормон
НЗ – надниркові залози
о,п'-ДДД – орто,пара'-дихлордифенілдихлоретан
ПКС – протеїнкіназа С
ПРЛ – пролактин
ЩЗ – щитоподібна залоза
ЕРК – extracellular signal-regulated kinase, протеїнкіназа, що регулюється позаклітинними сигналами

Main research directions and achievements of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of state institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, O.S. Lukashenia, V.V. Pushkarev

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The literature review is devoted to the history of creation and scientific achievements of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». For many years, studies have been carried out related to the study of the mechanisms of regulation of the endocrine glands under normal and pathological conditions, the search for new ways to stimulate and inhibit their functions. Particular attention was paid to the identification of agonists that regulate steroidogenesis in the adrenal glands (AG) and the elucidation of the intracellular mechanisms of their action. The use of modern biochemical and molecular methods made it possible to analyze the mechanisms of realization of the steroidogenic effect of estradiol in the adrenal cortex. The obtained results of the conducted research allowed to supplement and expand the modern understanding of the biological role of estrogens. A series of works devoted to the role of prolactin (PRL) in the regulation of fundamental metabolic processes and steroidogenesis in the adrenal cortex has been carried out. The main pathways of intracellular signal transduction have been clarified, and the place and significance of this hormone in the system of regulation of adrenal cortical function have been determined. The results of fundamental research on the study of the effect of potassium ions on the AG function are significant. It has been hypothesized and substantiated that potassium ions are the main regulator of aldosterone biosynthesis, as well as adrenocorticotropic hormone (ACTH) control mainly the synthesis of glucocorticoids and growth processes in the glomerular zone, and angiotensin (All) mainly regulates blood pressure. Of great interest are the works of the staff of the Department on the search for substances that can purposefully suppress the synthesis of corticosteroids. The results of many years of experimental studies have shown that ortho-,para'-dichlorodiphenyldichloroethane (o,p'-DDD) is a compound with a pronounced adrenocorticolytic effect. A special place in the work of the department was given to the study of molecular genetic mechanisms of thyroid carcinogenesis and the search for ways to treat cancer. The detection of specific biological targets of malignant transformation of the thyroid gland (TG), AG and metastatic activity of tumors are promising directions of research that will need to be addressed in the near future. This will ensure high efficiency of treatment, prevent serious complications and prolong the life of the patient.

Лекції

Keywords: adrenal glands, steroidogenesis, estrogens, prolactin, potassium ions, o,p'-DDD, thyroid cancer.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Пушкарьов ВМ, Левчук НІ, Лукашеня ОС, Пушкарьов ВВ. Основні напрямки досліджень і досягнення відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Ендокринологія. 2022;27(2):133-146. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.133.

Адреса для листування: Левчук Наталія Іванівна, levnaty@meta.ua; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Пушкарьов Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Лукашеня Оксана Сергіївна, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0088-4099; Пушкарьов Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи та консультація під час редагування статті; Ковзун О.І., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І. та Лукашеня О.С. — аналіз літературних джерел, написання і редагування тексту; Пушкарьов В.В. — оформлення статті та переклад.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 27.04.2022 р.; перероблена 04.05.2022 р.; прийнята до друку 21.06.2022 р.; надрукована 30.06.2022 р.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Pushkarev VM, Levchuk NI, Lukashenia OS, Pushkarev VV. Main research directions and achievements of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of state institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Endokrynologia. 2022;27(2):133-146. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.133.

Correspondence address: Levchuk Nataliia Ivanivna, levnaty@meta.ua; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Lukashenia Oksana Serhiivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0088-4099; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Personal contribution: Tronko M.D. — idea of work and consultation when editing an article; Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Levchuk N.I. and Lukashenia O.S. — analysis of literary sources, writing and editing text; Pushkarev V.V. — article preparation and translation.

Funding: the article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received April 27, 2022; revised May 04, 2022; accepted June 21, 2022; published June 30, 2022.