

УДК 616.24-006.3-04:577.175]-092.9

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У КРЫС С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ В ЛЕГКОЕ КЛЕТКАМИ САРКОМЫ С-45

Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К., Каплиева И.В.,
Сергостьянц Г.З., Айрапетова Т.Г., Погорелова Ю.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

На экспериментальной модели злокачественного роста в легком, вызванного внутривенным введением клеток саркомы С-45, изучено состояние системного гормонального гомеостаза у самок крыс в ранние сроки после инвазии. На 7-й и 14-й дни на фоне морфологически подтвержденного отсутствия в органе опухолевых очагов в крови животных радиоиммунным и ИФА методами определяли содержание гормонов гипофиза, щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез. 7-дневный контакт с опухолевыми клетками сопровождался развитием широкого спектра разнонаправленных церебрально-периферических гормональных сбоев—повышением уровней в крови АКТГ, кортизола, прогестерона, пролактина и ЛГ, но снижением содержания ТТГ, общего T_4 и свободных форм T_4 и T_3 . Обнаружены значительные различия в степени нарушений продукции гипофизарных и периферических гормонов с наиболее выраженными сбоями их центральной инкреции (соответственно в 4,7–14,9 раз по сравнению с 1,3–1,7 раз относительно контроля). На 14-й день отмечена нормализация в крови уровней ЛГ, ТТГ и общего T_4 при снижении общего T_3 и повышении свободных форм обоих тиреоидных гормонов, но при этом было резко снижено содержание АКТГ с сохранением повышенной концентрации кортизола, недостаточной или избыточной продукции гипофизом ФСГ и пролактина и противоположно направленными сбоями в содержании эстрадиола и тестостерона. Полученные результаты свидетельствовали о быстро начавшейся на фоне присутствия в легком опухолевых клеток перестройке структуры системного гормонального гомеостаза с выраженными на всех уровнях нарушениями механизмов регуляции гормонообразования.

Ключевые слова: опухоль легкого, экспериментальная модель, крысы, ранние стадии, кровь, гормоны гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, половых желез

STATE OF HORMONAL HOMEOSTASIS SYSTEM IN RATS WITH S45 SARCOMA CELLS TRANSPLANTED TO LUNGS

Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Kaplieva I.V.,
Sergostyants G.Z., Ayrapetova T.G., Pogorelova Y.A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Systemic hormonal homeostasis in female rats in the early stages after the invasion was studied on an experimental model of malignant growth in lungs induced by intravenous introduction of S45 sarcoma cells. Levels of the pituitary, thyroid, adrenal cortex and gonadal hormones were determined in blood of the animals by radioimmune and ELISA methods on the 7th and 14th days in morphologically confirmed absence of tumor foci in the organ. The 7 day contact with tumor cells was accompanied by the development of a wide range of multidirectional cerebro-peripheral hormonal failures: increased levels of ACTH, cortisol, progesterone, prolactin and LH and reduced content of TSH, total T_4 and free T_4 and T_3 . Significant differences in the extent of abnormalities in production of pituitary and peripheral hormones were found, with the most noticeable failures in their central incretion (by 4,7–4,9 times respectively, in comparison with 1,3–1,7 times in the control). Normalization of LH, TSH and total T_4 levels, reduced total T_3 and increased free T_3 and T_4 were noted in blood on the 14th day, but ACTH content was sharply reduced with maintenance of the increased concentration of cortisol, insufficient or excessive production of FSH and prolactin by the pituitary and oppositely directed abnormalities in estradiol and testosterone levels. The results showed the rapid-onset restructuring of systemic hormonal homeostasis in the presence of tumor cells in the lung, with marked abnormalities in mechanisms of regulation of hormone formation at all levels.

Keywords: lung tumor, experimental model, rats, early stages, blood, pituitary, thyroid, adrenal cortex and gonadal hormones

Исследование влияния опухоли на системные и тканевые процессы в организме, начиная с наиболее ранних этапов злокачественного поражения органа, способно дать важную информацию о последовательности, направленности и характере возникающих на разных стадиях развития неоплазий паранеопластических сбоев в их статусе, выявить патогенетически значимые функциональные нарушения, коррекция кото-

рых могла бы улучшить результаты лечения больных. Однако изучение в клинике реакций, возникающих при взаимодействии опухоли, как первичной, так и метастатической, с организмом-опухоленосителем на начальных этапах её развития, практически невозможно, поскольку онкологам в подавляющем большинстве случаев приходится иметь дело с далеко зашедшими стадиями заболевания. В связи с этим одной

из задач экспериментальной онкологии является разработка моделей опухолевого роста, позволяющих выявить наиболее ранние реакции организма на злокачественный процесс и проследить их дальнейшую динамику на всем протяжении роста и прогрессии неоплазий. Особое значение имеет создание подобных моделей для изучения взаимодействия с организмом опухолей, занимающих ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости населения, к которым, в частности, относится первичный и метастатический рак легкого.

В нашем институте разработана модель роста опухоли в легком крыс после инфузии в подключичную вену взвеси клеток саркомы С-45 [8]. Гематогенный путь введения опухолевых клеток в легкое позволяет рассматривать данный способ развития патологии в качестве модели, приближенной к естественному метастатическому поражению органа клетками первичных опухолей разной локализации, попадающих в орган из кровяного русла.

Эндокринной системе принадлежит ведущая роль в регуляции метаболических процессов и в поддержании общего гомеостаза организма, в значительной степени определяющих его резистентность как в норме, так и при воздействии патологических факторов. Наряду с этим у многих гормонов обнаружена способность влиять на такие значимые при опухолевом росте события, как скорость пролиферации, ангиогенез, апоптоз и активность иммунокомпетентных клеток [3, 4, 9, 11]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о часто встречающихся у онкологических больных, в том числе и раком легкого, нейроэндокринных сбоях [2, 5, 6]. Исходя из этого, мы применили разработанную экспериментальную модель для изучения особенностей системного гормонального профиля, сопутствующего последовательным этапам развития опухоли в легком крыс.

Целью настоящей работы было исследование влияния введенных в легкое крыс клеток саркомы С-45 на системные уровни гормонов гипофиза, коры надпочечников, щитовидной и половых желез на этапах, предшествующих появлению опухолевых узлов.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на половозрелых самках беспородных белых крыс массой 180–250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Экспериментальная работа осуществлялась с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

В исследование были включены 30 самок: 10 интактных крыс составили контрольную группу,

у остальных 20 вызвали развитие опухоли в легком путем введения в подключичную вену взвеси клеток саркомы С-45 [8]. Шесть животных с трансплантированными опухолевыми клетками вошли в группу для определения продолжительности жизни (она составила $49 \pm 10,7$ дней), у остальных 14 крыс на 7-й ($n = 7$) и 14-й ($n = 7$) дни после введения опухолевой взвеси исследовали состояние системного гормонального гомеостаза. Обоснованием для выбора указанных сроков служили результаты гистологического анализа, не выявившие на данных этапах наличия в легких опухолевых узлов, что позволило рассматривать двухнедельный период после инвазии клеток в качестве ранней стадии развития неоплазий. При гистологическом исследовании легких погибших животных в группе определения продолжительности жизни в обоих органах были обнаружены многочисленные опухолевые узлы.

Определение уровней циркулирующих гормонов проводили в сыворотке и плазме туловищной крови крыс. Учитывая суточный ритм инкреции большинства гормонов, декапитацию животных осуществляли в утренние часы (9–11 ч). Радиоиммунным методом (стандартные тест-наборы фирмы Иммунотех – Чехия, анализатор «Ариан» – Россия) и методом иммуноферментного анализа (наборы фирм Brahms – Германия и DBC – Канада, анализатор «Тесан» – Австрия) исследовали содержание в крови АКТГ, ТТГ, СТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина, тиреоидных гормонов (T_4 и T_3 – общие и свободные формы), кортизола, альдостерона, прогестерона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНпрг), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАс), тестостерона и эстрадиола (Э₂).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 10.0). В таблицах и в тексте результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Достоверность различий показателей в сравниваемых группах оценивали по непараметрическому U-критерию Манна – Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Определение гормонов гипофиза (табл. 1) показало, что активность клеток, образующих разные гормоны, изменялась неоднозначно – на 7-й день она возрастала у кортикотрофов, лактотрофов и гонадотрофов, секретирующих ЛГ, но снижалась у тиротрофов и гонадотрофов, продуцирующих ФСГ, что сопровождалось резким повышением относительно контроля уровней в крови АКТГ (в 5,6 раза), пролактина (в 6,6 раза) и особенно ЛГ (в 14,9 раза), но резким снижением содержания ТТГ (в 8,2 раза) и ФСГ (в 4,7 раза). К 14-му дню концентрация в крови крыс ТТГ и ЛГ нормализовалась, однако сохранялись изменения в статусе пролактина и ФСГ, а в содержании АКТГ произошел наиболее резко выраженный сбой с его снижением до следовой концентрации.

Таблица 1

Содержание гормонов гипофиза в крови крыс после инвазии клеток саркомы С-45

Гормоны	На 7-й день	На 14-й день	Интактные крысы
АКТГ, пг/мл	168,39 ± 18,82 ¹	0,875 ± 0,20 ^{1,2}	30,22 ± 6,35
ТТГ, ммед/л	0,011 ± 0,002 ¹	0,10 ± 0,03 ²	0,09 ± 0,01
ФСГ, МЕ/л	1,39 ± 0,70 ¹	3,21 ± 0,78 ¹	6,48 ± 0,88
ЛГ, МЕ/л	0,55 ± 0,09 ¹	0,05 ± 0,007 ²	0,037 ± 0,005
Пролактин	1,29 ± 0,13 ¹	0,74 ± 0,09 ^{1,2}	0,20 ± 0,02

П р и м е ч а н и е . Статистически достоверное отличие ($p < 0,05-0,001$) от показателя 1 – у интактных крыс, 2 – на 7-й день.

Выявленные нарушения активности гипофиза указывали на вовлеченность в ответ организма на опухолевую трансплантацию также и функционального состояния гипоталамуса, релизинг-факторы которого являются основными регуляторами скорости гормонообразования в гипофизе. Наряду с этим, способностью влиять на данный процесс обладает и ряд других соединений, в частности интерферон- γ и катехоламины подавляют или усиливают образование АКТГ у крыс [10]. Учитывая перекрестное воздействие разных соединений на инкрецию гипофизарных гормонов можно рассматривать обнаруженные у животных сбои их системных уровней как следствие развившегося под воздействием опухолевых клеток глубокого дисбаланса в активности и соотношении разных регуляторных факторов.

Сбои в содержании тропных гормонов сопровождались нарушением функционального состояния находящихся под их контролем периферических желез (табл. 2). Для тиреоидного статуса животных на первом этапе исследования было характерно статистически достоверное снижение уровня циркулирующего $T_{4\text{общ}}$ в 1,3 раза по сравнению с контролем. Следует подчеркнуть, что выявленное изменение содержания гормона

оказалось далеко не столь значительным, как можно было ожидать на фоне более чем восьмикратно сниженной на 7-й день инкреции ТТГ. Одновременно со снижением уровня общего тироксина к 7-му дню в такой же степени (в 1,3 раза) уменьшилась концентрация и его биологически активной, свободной формы.

В отличие от этого, содержание на 7-й день $T_{3\text{общ}}$ уровень которого в крови поддерживается в основном (до 80%) за счет поступления из периферических тканей после ферментативного монодейодирования T_4 с образованием T_3 , не отличался от контроля, что указывало на отсутствие на данном этапе изменений тканевого метаболизма тироксина. В то же время уровень в крови активной формы $T_{3\text{своб}}$ на 7-й день также был снижен и даже в большей степени, чем $T_{4\text{своб}}$ (в 1,5 раза).

Принимая во внимание ведущую роль тиреоидных гормонов в регуляции белкового, липидного и углеводного метаболизма наряду с их другими многочисленными биохимическими и физиологическими эффектами, можно полагать, что происходившие на протяжении первой недели тиреоидные сбои сопровождались нарушением и зависящих от них процессов.

Таблица 2

Гормоны периферических желез в крови крыс после инвазии клеток саркомы С-45

Гормоны	На 7-й день	На 14-й день	Интактные крысы
$T_{4\text{общ}}$, нмоль/л	51,8 ± 5,5 ¹	74,84 ± 3,96 ²	68,34 ± 4,22
$T_{4\text{своб}}$, пмоль/л	10,2 ± 0,9 ¹	17,98 ± 1,20 ^{1,2}	13,44 ± 0,70
$T_{3\text{общ}}$, нмоль/л	0,76 ± 0,10	0,65 ± 0,06 ¹	0,86 ± 0,03
$T_{3\text{своб}}$, пмоль/л	2,56 ± 0,10 ¹	4,97 ± 0,50 ²	3,82 ± 0,25
Кортизол, нмоль/л	94,85 ± 11,40 ¹	100,37 ± 17,50 ¹	55,1 ± 6,46
Прогестерон, нг/мл	45,59 ± 1,58 ¹	46,93 ± 4,38 ¹	31,87 ± 3,92
Эстрадиол, нмоль/л	1,7 ± 0,23	0,28 ± 0,07 ²	1,90 ± 0,20
Тестостерон, нг/мл	0,116 ± 0,025	0,172 ± 0,025 ¹	0,083 ± 0,007

П р и м е ч а н и е . Статистически достоверное отличие ($p < 0,05-0,01$) от показателя 1 – у интактных крыс, 2 – на 7-й день.

К 14-му дню содержание $T_{4\text{общ}}$ в крови нормализовалось, сочетаясь с нормализацией к этому сроку и ТТГ-секретирующей функции гипофиза, однако уровень $T_{3\text{общ}}$ достоверно снизился относительно контроля в 1,3 раза, что можно рассматривать как результат более поздней по сравнению с гипофизом и щитовидной железой реакцией периферического метаболизма тироксина на влияние опухолевых клеток. При этом концентрация свободных форм T_4 и T_3 , напротив, возросла по сравнению с 7-м днем соответственно в 1,8 и в 1,9 раза, в результате чего их содержание превысило контроль в 1,3 раза (для $T_{3\text{своб}}$ – без достоверности).

Учитывая адаптивные свойства тиреоидных гормонов и тот факт, что именно биологически доступные формы, в основном свободный трийодтиронин, определяют весь спектр действия, характерный для этой группы соединений, повышение их уровня в крови к 14-му дню отражало, вероятно, развитие защитной реакции организма, направленной на коррекцию нарушений, вызванных воздействием опухолевых клеток.

При исследовании гормонов, как продуцируемых только корой надпочечников, так и тех, общий пул которых в крови складывается за счет поступления из надпочечников и половых желез, было установлено, что на 7-й день уровни кортизола и прогестерона достоверно, а уровень тестостерона без статистической достоверности превышали показатели в контроле в 1,7, в 1,4 и в 1,4 раза соответственно. Повышенное образование кортизола надпочечниками сочеталось с высоким уровнем циркулирующего АКТГ, что свидетельствовало об активирующем влиянии продуктов жизнедеятельности опухолевых клеток на состояние гипофизарно-адреналовой оси, стимуляция которой часто сопутствует стрессу разной этиологии, в том числе и связанному с канцерогенезом и ростом опухоли [1]. При этом, однако, необходимо подчеркнуть несоответствие, как и в случае с уровнями ТТГ и $T_{4\text{общ}}$, степени повышения концентрации в крови стимулирующего железу АКТГ (в 5,6 раза) и кортизола (в 1,7 раза), указывавшее и в данном случае на сбой основного центрально-периферического механизма регуляции гормонального гомеостаза, обеспечивающего в норме сбалансированную активность церебральной и исполнительской эндокринных структур.

В отличие от перечисленных гормонов концентрация эстрадиола на 7-й день оставалась на уровне контроля на фоне значительно сниженного содержания ФСГ и высокого ЛГ, что также указывало на раз-

балансируемость регуляторных механизмов и в звене гипофиз – половые железы.

К 14-му дню уровни кортизола и прогестерона в крови не изменились в сравнении с 7-м днем, оставаясь по-прежнему выше интактных, при этом содержание тестостерона от 7-го к 14-му дню продолжало нарастать, достоверно превысив норму в 2,1 раза, в это же время уровень эстрадиола резко снизился в 6,1 раза.

Известно, что эстрогенам, тестостерону и прогестерону принадлежит важная роль во многих процессах, при этом особое значение имеет их способность проникать через гематоэнцефалический барьер и влиять на активность нейронов и нейроглии, а также, увеличивая (эстрогены) или уменьшая (тестостерон) мозговой кровоток, модулировать переход в мозг и других соединений, изменяя тем самым его функциональное состояние [12, 13]. Эти данные указывают на то, что произошедшие у животных резкие изменения уровней циркулирующих половых гормонов можно отнести к числу факторов, способных усилить первичное негативное влияние секретируемых злокачественными клетками соединений на статус церебральных эндокринных структур.

При оценке содержания кортизола необходимо отметить постоянство повышенного уровня гормона на фоне как высокого содержания АКТГ на 7-й день, так и резко подавленной продукции АКТГ на 14-й день. Поскольку поступающий в кровь кортизол быстро инактивируется (период полураспада составляет 80–110 минут), его повышенное на 14-й день содержание не могло быть связано с ранее инкретированным гормоном, что свидетельствовало об изменении в условиях эксперимента механизма регуляции активности коры.

Наряду с изучением у животных на обоих этапах эксперимента особенностей системного гормонального профиля относительно интактной группы была прослежена также динамика содержания еще ряда гормонов к 14-му дню по сравнению только с 7-м днем. В этом разделе исследования установлено, что период между 7-м и 14-м днями характеризовался резким снижением активности соматотрофов гипофиза с падением в 3,6 раза уровня циркулирующего СТГ, являющегося одним из факторов защиты организма от стресс-ассоциированной иммуносупрессии (с $0,31 \pm 0,08$ до $0,085 \pm 0,016$ мЕ/л), а также падением 17-ОН-прогестеронсинтезирующей активности со снижением содержания гормона в 4,3 раза (с $5,11 \pm 0,20$ до $1,18 \pm 0,17$ нг/мл), но, в отличие от этого, повышением андрогенсекретирующей функции коры

с двукратным увеличением в крови уровня ее основного показателя ДГЭАс (с $9,68 \pm 1,39$ до $19,19 \pm 0,35$ мкг/дл) и отсутствием изменений в содержании альдостерона (соответственно $727,02 \pm 188,90$ и $733,83 \pm 150,47$ пг/мл).

В отношении надпочечников представленные результаты, в дополнение к описанным выше, свидетельствуют о том, что и клубочковая зона коры, продуцирующая альдостерон, и пучковая, синтезирующая глюкокортикоиды, на 14-й день стабильно сохраняли функциональный статус, сложившийся в течение первой недели контакта организма с опухолевыми клетками, тогда как активность зоны, секретирующей половые стероиды, в данный период, напротив, имела направленность к повышению продукции тестостерона (без достоверности) и к достоверному увеличению синтеза ДГЭАс. Что касается выявленной от 7-го к 14-му дню динамики СТГ, то на основании имеющихся в литературе данных о связи при активации гипофизарно-надпочечникового звена между содержанием СТГ и стрессорной напряженностью организма можно говорить о ее выраженном изменении на данном этапе действия опухолевых клеток [7].

Таким образом, обобщая в целом результаты исследования, можно заключить, что введение в легкое крыс клеток саркомы С-45 вызвало к 7-му дню развитие широкого спектра системных гормональных сбоев, обусловленных нарушением функционального состояния как церебральных, так и периферических звеньев нейроэндокринной системы, с неоднозначным в большинстве случаев изменением их активности – повышением инкреции гипофизом АКТГ, пролактина и ЛГ, но снижением ТТГ и ФСГ, стимуляцией образования кортизола и прогестерона, но подавлением T_4 -продуцирующей функции щитовидной железы и падением уровней в крови биологически активных форм тиреоидных гормонов. Обнаружены резкие различия в степени выраженности сбоев в содержании гормонов центральной и периферических желез – для гипофизарных гормонов разнонаправленные отклонения от контроля колебались в широких пределах – от 4,7 раз для ФСГ (снижение) до 14,9 раз для ЛГ (повышение), в то время как уровни циркулирующих периферических гормонов изменялись в узких границах – снижались от 1,3 до 1,5 раз (тиреоидная группа) и возрастали в 1,4–1,7 раз (прогестерон, кортизол), что свидетельствовало, вероятно, о переходе на фоне резко измененной функции гипофиза к иным механизмам регуляции активности щитовидной железы и коры надпочечников,

препятствующих возникновению не совместимых с жизнью изменений уровней продуцируемых ими гормонов.

Выявленные у животных разнонаправленные гормональные сбои указывали на то, что на протяжении исследованного периода, морфологически характеризовавшегося отсутствием в легких опухолевых очагов, у животных шло активное формирование новой структуры гормонального гомеостаза, обусловленное как воздействием злокачественных клеток, так и развитием на этом фоне адаптационных реакций организма. К числу таковых можно отнести нормализацию к 14-му дню ранее сниженной тироксинпродуцирующей функции щитовидной железы с повышением уровней в крови биологически активных форм обоих тиреоидных гормонов и, возможно, сохранение повышенной активности пучковой зоны коры надпочечников в связи с важной адаптогенной ролью также и глюкокортикоидных гормонов. Не исключено, однако, что стимулированное воздействием опухолевых клеток повышенное образование кортизола могло быть при этом и одним из первичных факторов, негативно влияющих на иммунный статус животных в связи со способностью гормона в высоких концентрациях подавлять активность иммунокомпетентных клеток [14].

Особое значение имело сопоставление статуса тиреоидных гормонов и кортизола у животных на фоне относительно недолгого присутствия в легком опухолевых клеток с результатами аналогичных исследований, проведенных нами у больных с далеко зашедшим первичным раком легкого (III st заболевания) [5]. Сравнительная оценка гормонального профиля крови у пациентов и у животных на 14-й день эксперимента выявила по большинству показателей их существенное сходство. Так, при обоих исследованиях для гормонального гомеостаза были характерны повышенные уровни свободного T_3 и кортизола с преимущественным отсутствием сбоев в содержании ТТГ и общих форм тиреоидных гормонов; исключение составило нормальное у пациентов содержание свободного T_4 при его повышенном в 1,3 раза уровне в эксперименте. Проведенный анализ позволил заключить, что введение в легкое крыс клеток саркомы С-45 и развитие у больных далеко зашедшего рака легкого, безусловно отличающихся по своим молекулярно-биологическим свойствам, сопровождалось после несопоставимо различной в том и другом случаях длительности воздействия на организм одинаковыми или очень близкими паранеопластическими нарушениями тиреоидного

и глюкокортикоидного гомеостаза. Это позволяет рассматривать данные звенья нейроэндокринной системы в качестве базовых и постоянных точек воздействия неоплазий на организм-опухоленоситель и свидетельствует о корректности применения разработанной модели для изучения особенностей гормонального гомеостаза, сопутствующих разным этапам роста злокачественных опухолей первичной и вторичной природы.

Дальнейшая экспериментальная работа будет связана с изучением паранеопластических нарушений системного гормонального гомеостаза, сопряженных с появлением и последующим развитием сформировавшихся в легких крыс очагов саркомы С-45, что позволит получить целостное представление о характере взаимодействия нейроэндокринной системы и опухоли от момента появления в органе злокачественных клеток.

Список литературы

1. Балицкий К.П., Воронцова А.Л., Лисняк И.А. Метастазирование опухолей: патогенетические аспекты. – Киев: Наукова Думка, 1991. – 226 с.
2. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность, перспективы. – СПб.: Наука, 2004. – 344 с.
3. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции // Клеточ. трансплантол. и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, № 10. – С. 26–33.
4. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Частота возникновения опухоли молочной железы при индуцированном гипертиреозе в эксперименте // БЭБМ. – Т. 156, № 8. – С. 212–214.
5. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. Особенности паранеопластических нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией опухоли // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. URL: 612/018http://www.science-educfion.ru/pdf/2012/6/680.pdf (дата публикации 28.12.2012).
6. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 80–86.
7. Нестерова А.А., Загребин В.Л., Агрыцков А.М., Демидович И.Л., Довгалева А.О., Нестерова К.И. Стресс-ассоциированные изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и соматотропного гормона у половозрелых белых крыс // Вестник Волг. ГМУ. – 2012. – Вып. 3(43). – С. 84–87.
8. Патент РФ № 2375758, 10.12.2009 / Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А., Шихлярова А.И. Способ получения экспериментальной злокачественной опухоли легких // Патент России № 2375758, 2009. Бюлл. № 34.
9. Полетаева А.В., Леванюк А.И., Сергеева Е.В. Влияние гормонов на иммунологическую реактивность // Экология человека. – 2009. – № 7. – С. 42–46.
10. Чернышова М.П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. – СПб.: ГЛАГОЛЬ, 1995. – 293 с.
11. Ярилин А.А. Иммунология – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
12. Finocchi C., Ferran M. Female reproductive steroids and neuronal excitability // *Neurol. Sci.* – 2011. – Vol. 32. Suppl 1. – P. S31–35.
13. Krause D., Duckles S., Pelligrino D. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function // *J. Applied Physiology.* – 2006. – Vol. 101. – № 4. – P. 1252–1261.
14. Lissoni P., Brivio F., Fumagalli L. Immune and endocrine mechanism of advanced cancer-related hypercortisolemia // *In vivo.* 2007. Vol. 21. # 4. P. 647–650.

References

1. Balitskiy K.P., Vorontsova A.L., Lisnyak I.A. Metastazirovanie opukholey: patogeneticheskie aspekty [Tumor metastasis: pathogenetic aspects]. Kiev, Naukova Dumka, 1991. 226 p.
2. Bershteyn L.M. Oncoendokrinologiya: traditsii, sovremennost, perspektivy [Oncoendocrinology: traditions, the present, perspectives]. SPb, Nauka, 2004. 344 p.
3. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapilskaya N.I. Kletoch.transplantol. i tkanevaya inzheneriya, 2011, vol. 6, no. 10, pp. 26–33.
4. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapilskaya N.I. Bull. Exp. Biol. Med., vol. 156, no. 8, pp. 212–214.
5. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M. Modern problems of science and education, 2012, no. 6, available at: www.science-education.ru/pdf/2012/6/680.pdf.
6. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A. Fundamental research, 2014, no. 7, pp. 80–86.
7. Nesterova A.A., Zagrebina V.L., Agrytskov A.M., Demidovich I.L., Dovgaleva A.O., Nesterova K.I. Vestnik Volg. GMU, 2012, no. 3(43), pp. 84–87.
8. Patent of RF № 2375758, 10.12.2009 / Sidorenko Ju.S., Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A., Shikljárova A.I. Method for simulation of experimental malignant tumors of lungs. Patent of Russia no. 2375758, 2009. Bull. no. 34.
9. Poletaeva A.V., Levanyuk A.I., Sergeeva E.V. Human ecology, 2009, no.7, pp. 42–46.
10. Chernyshova M.P. Gormony zhivotnykh. Vvedenie v fiziologicheskuyu endokrinologiyu [Hormones of animals. Introduction to physiological endocrinology]. SPb, GLAGOL, 1995. 293 p.
11. Yarilin A.A. Immunologiya [Immunology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
12. Finocchi C., Ferran M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neurol. Sci.* 2011. V.32. Suppl 1. pp. S31–35.
13. Krause D., Duckles S., Pelligrino D. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J.Applied Physiology.* 2006. Vol. 101. no. 4. P. 1252–1261.
14. Lissoni P., Brivio F., Fumagalli L. Immune and endocrine mechanism of advanced cancer-related hypercortisolemia. *In vivo.* 2007. Vol. 21. no. 4. pp. 647–650.

Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изыскания новых противоопухолевых средств и изучения механизма их действия, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.