

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 616-006.04-033.2:611.36]-092.9

Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А.

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА У САМЦОВ КРЫС НА ЭТАПАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ПЕЧЕНЬ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, 344037, г. Ростов-на-Дону, Россия

Метастатическая болезнь печени – частое осложнение злокачественных опухолей и трудная для ранней диагностики патология. Цель работы – изучение особенностей стероидного метаболизма в опухолях, метастазах (МТС), надпочечниках (НП) и сыворотке крови (СК) у крыс-самцов на этапах метастазирования в печень и выявление диагностических признаков метастазирования.

Материал и методы. Было задействовано 44 белых крысы-самца массой тела 180–250 г. С-45 перевивали интраплевально. Исследовали уровень эстрона, эстрадиола, свободного тестостерона ($T_{св}$), 17-ОНР, холестерина, кортизола (в тканях и СК), ДГЭАс (в тканях), ДГЭА и АКТГ (в СК) – стандартными тест-наборами для ИФА или РИА.

Результаты и обсуждение. Установлено, что процесс метастазирования в печень происходит без участия гипофиза (низкий АКТГ в СК). Регулирующую роль стероидогенеза в тканях берут на себя НП. Отличительные признаки МТС, локализованных в печени (МТСп): снижение уровня кортизола в перифокальной зоне (ПФЗ) и меньшее увеличение содержания эстрона в МТС. Отличительные признаки МТС печени, которые сочетаются с отдаленными МТС в легких, (МТСп + л), увеличение содержания кортизола в ПФЗ и большее увеличение эстрона в МТС. Гипоэстрадиолемиа и гиперестеронемия – диагностические критерии скорого метастазирования в печень; гиперэстрадиолемиа на фоне редукции $T_{св}$ – признаки сформированных МТСп; гиперкортизолемиа и гиперхолестеринемия – критерии МТСп; гипокортизолемиа и гипохолестеринемия – признаки МТСп + л у самцов крыс.

Заключение. Таким образом, один из выявленных патогенетических механизмов метастазирования в печень – выключение центральной гипофизарной регуляции стероидогенеза с передачей регулирующей функции НП, приводящее к формированию дисбаланса стероидов в организме с накоплением эстрона в МТС и разнонаправленными сдвигами кортизола в ПФЗ и СК в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных МТС.

Ключевые слова: метастазы в печень; стероиды; надпочечники; кровь; крысы.

Для цитирования: Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепятаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А. Особенности стероидного метаболизма у самцов крыс на этапах экспериментального метастазирования в печень. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (2): 93–100. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-93-100>

Для корреспонденции: Каплиева Ирина Викторовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-линия, д. 63. E-mail: kaplirina@yandex.ru.

Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Treptaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A.

CHARACTERISTICS OF STEROID METABOLISM IN MALE RATS AT STAGES OF EXPERIMENTAL LIVER METASTASIS

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

Metastatic liver disease is a frequent complication of cancer. However, the diagnosis of metastases, especially at early stages, is a challenge.

The aim of the study was to reveal characteristics of steroid metabolism in tumor, metastases, adrenal glands (AG) and blood serum (BS) in male rats in the course of liver metastasis, as well as diagnostic signs of metastases.

Material and methods. The study included 44 white male rats weighing 180–250 g. S-45 sarcoma was transplanted intrasplenically. Estrone, estradiol, free testosterone, 17-OHP, cholesterol, cortisol (in tissues and BS), DHEAS (in tissues), DHEA and ACTH (in BS) were studied by the using standard test kits for ELISA and RIA.

Results. We found that the pituitary gland does not participate in liver metastatic process (low ACTH in BS). AG are assumed to play a regulatory role of steroidogenesis in tissues. Characteristics of liver metastases that not re-metastasize – non-active metastases (NAM) are: decreased cortisol in the perifocal zone (PZ) and the less estrone increase in metastases. Characteristics of metastases that re-metastasize to lungs – active metastases (AM) are: increased cortisol in PZ and the greater estrone gain in metastases. Hypo-estradiolemia and hyper-testosteronemia were diagnostic criteria for the upcoming liver metastasis; hyper-estradiolemia along with the decline of free testosterone – signs of liver metastases; hyper-cortisolemia and hypercholesterolemia are for AM in experimental liver metastasis, hypo-cortisolemia and hypocholesterolemia are signs of NAM in the liver of male rats.

Conclusion. Consequently, one of the detected pathogenetic mechanisms of liver metastasis is presented by deactivation of the central pituitary regulation of steroidogenesis with regulating function passed to AG which results in steroid imbalance with accumulation of estrone in metastases and multidirectional changes in cortisol levels in PZ and BS, depending on the activity of metastases.

Key words: liver metastases; steroids; pituitary; adrenal glands; blood serum; rats.

For citation: Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Treptaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Characteristics of steroid metabolism in male rats during experimental liver metastasis. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2017; 22 (2): 93–100. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-93-100>

For correspondence: Irina V. Kaplieva, MD, PhD, Senior Researcher of Laboratory of Study of Pathogenesis of Malignant Tumors; Rostov, 344037, Russian Federation. E-mail: kaplirina@yandex.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 18 November 2016
Accepted 24 November 2016

Печень служит фильтром для всего организма. Здесь часто задерживаются циркулирующие в кровеносном русле опухолевые клетки, которые и дают начало развитию метастазов. Известно, что метастатические опухоли составляют от 70 до 95% среди всех форм злокачественных новообразований печени [1]. Большая часть больных, у которых возникает такая патология, узнают о ней поздно, когда шансы на выздоровление становятся минимальными. В то же время не у всех развиваются метастазы или они имеют внепеченочную локализацию. Следовательно, очень важно установить предпосылки для развития метастазов в печени и критерии их диагностики, возможно, путем изучения динамики тех или иных биологически активных веществ в организме.

Семейство стероидных гормонов разнообразно и включает в себя не только кортизол, альдостерон, группу половых стероидов, но и множество промежуточных продуктов их синтеза и метаболизма, которые в свою очередь обладают биологической активностью. Давно известно, что опухоли женской и мужской репродуктивных систем – гормонально зависимые, в качестве инициаторов и промоторов канцерогенеза которых выступают половые стероиды. В то же время установлено, что развитие, например, колоректального рака также сопровождается нарушением структуры системного гомеостаза половых гормонов: гиперэстрогенией, резко сниженным или высоким, в зависимости от варианта течения рака, уровнем циркулирующего тестостерона [2]. Кроме того, и при гормонально-зависимых опухолях (рак предстательной железы, молочной железы, тела матки), и при опухолях, привычно не относимых к гормоночувствительным (рак легкого, носоглотки, неходжкинские лимфомы) изменяется динамика другого стероидного гормона – кортизола [3, 4]. Колебания уровня кортизола в крови при той или иной злокачественной нозологии имеет свои особенности. Так, при раке тела матки, молочной железы, носоглотки, неходжкинских лимфомах у всех или большей части больных регистрируют гиперкортизолемию. При раке легких, почек и меланоме кожи динамика кортизола изменяется у меньшей части больных, причем сдвиги гормона у больных со злокачественной опухолью одной локализации могут иметь разную направленность. Особняком стоят больные с метастатической болезнью головного мозга – у них уровень кортизола в крови в той или иной степени снижается вне зависимости от места расположения первичной опухоли [5]. Мы не нашли работ, в которых была бы исследована динамика стероидных гормонов в организме при метастатической болезни печени.

Цель работы – изучить особенности стероидного метаболизма в первичной опухоли, метастазах печени, надпочечниках и сыворотке крови у крыс-самцов на этапах метастазирования в печень и выявить диагностические признаки метастазирования.

Материал и методы

Работа выполнена на 44 белых беспородных крысах-самцах массой 180–250 г. Крысы содержались на стандартном водно-пищевом режиме по 5 особей в клетке: 1-я группа – интактные крысы ($n = 7$), 2-я группа (контроль) – крысы с селезенкой, выведенной под кожу ($n = 7$), 3-я группа (МТС1) – крысы через 1 нед после введения клеток саркомы 45 (С-45) в селезенку ($n = 7$), 4-я группа (МТС2) – крысы через 2 нед после введения клеток С-45 в селезенку ($n = 7$), 5-я группа (МТС5) – крысы через 5 нед после введения клеток С-45 в селезенку ($n = 7$), 6-я группа (МТС7) – крысы через 7 нед после введения клеток С-45 в селезенку: она подразделяется на 2 подгруппы: МТС7А – крысы с регионарными метастазами в печень ($n = 6$) и МТС7Б – крысы с регионарными метастазами в печень и отдаленными метастазами в легких ($n = 3$). В эксперименте использован штамм С-45, полученный из Банка опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Метастазы в печень у крыс получены по методике, предложенной нами ранее [6]. Предварительно, не менее чем за 3 нед до гетеротопической интралиенальной трансплантации опухолевых клеток С-45, селезенку выводили под кожу по общепринятой методике. Через 7 нед после введения злокачественных клеток в селезенку опухолевый узел в ней морфологически состоял из плотно расположенных полиморфных веретенообразных клеток с умеренным количеством митозов. Это опухолевое образование было обозначено нами как первичная опухоль, поскольку оно первоначально появилось в организме и в последующем дало метастатические отсевы в печень и легкие. Метастатический узел в печени был представлен преимущественно округлыми клетками с гиперхромными большими ядрами с многочисленными фигурами митоза и малым содержанием стромальных элементов – незрелая круглоклеточная форма саркомы. Выбраны следующие сроки исследования: 1–2 нед – срок, предшествующий визуальному появлению первичного опухолевого узла в селезенке, 5 нед – срок, предшествующий визуальному появлению метастатических узлов в печени, 7 нед – сформированный метастатический узел в печени.

Через 1, 2, 5 и 7 нед от момента введения опухолевых клеток в селезенку крыс декапитировали, все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/EEC). Надпочечники (НП), селезенку и ее опухоль, печень и метастазы, расположенные в ней, выделяли на льду и готовили 2% цитозольную фракцию на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4. Туловищную кровь после декапитации крыс собирали в сухие стерильные пробирки без консерванта, путем центрифугирования в холодовой центрифуге при 2000 об/мин в течение 10 мин выделяли сыворотку (СК). Радиоиммунным методом в полученных образцах биологического материала исследовали уровни эстрадиола, кортизола,

17-ОНР, ДГЭА, ДГЭАс, АКГТГ (стандартные тест-наборы фирмы «Иммунотех», Чехия; анализатор «Ариан», Россия), холестерина (стандартные тест-наборы фирмы «Ольвекс-диагностикум», Россия; анализатор «Ариан», Россия), Т_{св} (ИФА, ХЕМА, Россия), эстрогена (ИФА, DBC, Канада). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере посредством программы Statistica 10.0 и непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Достоверными считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$.

Результаты

Первая неделя после перевивки С-45 в селезенку характеризовалась двукратным снижением в селезенке по сравнению с контролем содержания кортизола. Количество холестерина, Т_{св} и эстрогена увеличивалось соответственно в 2,4, 2,5 и 3,4 раза (табл. 1).

Количество кортизола в печени у крыс из группы МТС1 соответствовало контрольным и интактным значениям. В тоже время на фоне двукратного снижения уровня эстрогена в 2,9 раза увеличивалось содержание Т_{св}. Сохранялись высокие уровни 17-ОНР и ДГЭАс, характерные для крыс с выведенной под кожу селезенкой (табл. 2).

В НП низкий уровень кортизола и высокий уровень холестерина, появившиеся после выведения селезенки под кожу, сочетались с ростом в 2,5 раза ДГЭАс (табл. 3). Оговоримся, что нам известна точка зрения, что ДГЭАс у животных, не относящихся к отряду приматов, в НП не вырабатывается [7].

В СК АКГТГ был таким же низким, как и после выведения селезенки под кожу, и оставался таковым в течение всего периода исследования (табл. 4). При

этом содержание кортизола на 1-й неделе эксперимента колебалось разнонаправлено: у 60% – уменьшалось в 1,9 раза, у 40% – увеличивалось в 1,4 раза. Количество Т_{св} и эстрогена увеличивалось соответственно в 122 раза и 3,3 раза; в то время как уровень эстрадиола падал в 1,4 раза, но не достигал интактных значений (см. табл. 4).

Конец 2-й недели – период, предшествующий визуальному появлению первичного опухолевого узла в селезенке, был, на наш взгляд, первым критическим сроком в сбое работы эндокринных органов, в том числе и надпочечников. Данный этап сопровождался увеличением в 2,1 раза уровня кортизола в селезенке, в то время как содержание холестерина, Т_{св} и эстрогена уменьшалось в ней соответственно в 1,7, 3,4 и 3,6 раза до исходных значений (см. табл. 1). В печени на фоне высоких показателей 17-ОНР и ДГЭАс в 1,2 раза увеличивалось содержание холестерина и в 1,6 раза Т_{св} и эстрогена (см. табл. 2). Работа НП становилась резко разбалансированной: изменялись практически все исследуемые показатели. Кортизол снижался и становился в 1,7 раза ниже, чем у группы МТС1. ДГЭАс после предварительного увеличения на 1-й неделе уменьшался в 1,3 раза. Уровни холестерина и 17-ОНР изменялись впервые – уменьшались в 1,4 и 3 раза соответственно по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. При этом ДГЭАс оставался выше значений контрольных групп, а холестерин достигал интактных величин (см. табл. 3). В СК у всех крыс уровень кортизола снижался в 2,3 раза, Т_{св} – в 10,4 раза ДГЭА – в 1,9 раза относительно исходных величин. Количество эстрогенов, напротив, увеличивалось – эстрогена в 2 раза и эстрадиола в 1,2 раза больше относительно МТС1, но эстрадиол оставался ниже контрольных величин (см. табл. 4).

Таблица 1

Содержание стероидных гормонов на 1 грамм ткани в селезенке на этапах метастатического поражения печени

Гормон	Группа									
	интактные	контроль	МТС1	МТС2	МТС5		МТС7			
					ОП	ПТЗ	А		Б	
							ОП	ПТЗ	ОП	ПТЗ
Кортизол, нг	7,28 ± 0,33	25,48 ± 1,59	12,05 ± 4,55	25,15 ± 3,56	–	–	12,74 ± 2,12	6,73 ± 0,51	10,66 ± 1,56	13,87 ± 4,70
		*	+	*, 1			+, 2	+, 2, о	+, 2	+, 2, 7А
ДГЭАс, нмоль	–	1,70 ± 0,11	1,34 ± 0,28	–	1,94 ± 0,29	0,77 ± 0,20	1,70 ± 0,16	2,11 ± 0,22	1,89 ± 0,18	1,89 ± 0,20
						+, о		5, о		5п
Холестерин, моль • 10 ⁻²	0,24 ± 0,03	–	0,58 ± 0,10	0,34 ± 0,04	0,54 ± 0,20	0,35 ± 0,10	0,14 ± 0,02	0,31 ± 0,05	0,23 ± 0,03	0,23 ± 0,02
			*	1			*, 5	1, о	5о, 7А	5о, 7Ап
Эстрон, пг	173,22 ± 50,78	141,37 ± 1,0	478,80 ± 156,61	132,60 ± 10,92	1164,50 ± 108,76	166,20 ± 25,85	454,50 ± 65,18	586,84 ± 66,18	100,65 ± 34,16	642,11 ± 75,12
			*, +	1	*, +, 1, 2	*, +, 1, о	*, +, 2, 5о, 5п	*, +, 2, 5п, 5о	5о, 7А	*, +, 2, 5о, 5п, о
Эстрадиол, нг	1,39 ± 0,37	3,80 ± 0,47	8,80 ± 4,08	5,67 ± 3,37	3,96 ± 2,60	1,54 ± 0,23	1,60 ± 0,09	1,14 ± 0,16	1,88 ± 0,03	1,46 ± 0,14
		*			+	+	+	+, о	+, 7А	+, о
Т _{св} , пг	2,34 ± 0,11	6,58 ± 0,87	16,71 ± 5,85	4,90 ± 0,54	4,29 ± 2,23	12,09 ± 8,13	1,00 ± 0,15	1,04 ± 0,11	4,61 ± 0,21	0,97 ± 0,12
		*	*, +	*, 1	1	*	*, +, 1, 2, 5	*, +, 1, 2, 5	*, +, 1, 7А	*, +, 1, 2, 5, о

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – достоверные отличия от интактных крыс; + – достоверные отличия от контроля; 1 – достоверные отличия от крыс через 1 нед метастазирования; 2 – достоверные отличия от крыс через 2 нед метастазирования; о – достоверные отличия паратуморальной зоны от опухоли у крыс из одной группы (МТС5, МТС7А или Б); 5 – достоверные отличия и от паратуморальной зоны, и от опухоли у крыс через 5 нед метастазирования; 5о – достоверные отличия от опухолей крыс через 5 нед метастазирования; 5п – достоверные отличия от паратуморальной зоны крыс через 5 нед метастазирования; 7А – достоверные отличия и от паратуморальной зоны и от опухолей крыс из группы МТС7А; 7Ап – достоверные отличия от опухолей крыс из группы МТС7А; 7Ап – достоверные отличия от паратуморальной зоны крыс из группы МТС7А; ОП – опухоль, ПТЗ – паратуморальная зона.

Таблица 2

Содержание стероидных гормонов на 1 грамм ткани в печени на этапах ее метастатического поражения

Гормон	Группа								
	интактные	контроль	МТС1	МТС2	МТС5	МТС7			
						А		Б	
						МТС	ПФЗ	МТС	ПФЗ
Кортизол, нг	13,67 ± 4,7	9,45 ± 1,11	9,26 ± 0,94	8,2 ± 1,58	14,99 ± 2,63 +, 1, 2	11,79 ± 3,23	8,65 ± 0,92 5	11,79 ± 2,54	21,19 ± 5,44 *, +, 5, 7, Ап, м
17-ОНР, нг	0,11 ± 0,01	2,1 ± 0,06 *	2,05 ± 0,16 *	1,88 ± 0,03 *	2,05 ± 0,09 *	16,20 ± 2,03 *, +, 1, 2, 5	2,10 ± 0,01 *, м	28,07 ± 5,34 *, +, 1, 2, 5, 7А	2,11 ± 0,03 *, 7Ам, м
ДГЭАс, нмоль	0,61 ± 0,04	0,99 ± 0,19 *	0,82 ± 0,11	0,84 ± 0,07 *	1,06 ± 0,13 *	1,7 ± 0,2 *, +, 1, 2, 5	2 ± 0,3 *, +, 1, 2, 5	1,7 ± 0,05 *, +, 1, 2, 5	1,7 ± 0,03 *, +, 1, 2, 5
Холестерин, ммоль • 10 ⁻²	0,23 ± 0,03	0,3 ± 0,06	0,29 ± 0,04	0,35 ± 0,04 *, +, 1	0,17 ± 0,04 *, +, 1, 2	1,9 ± 0,11 *, +, 1, 2, 5	1,7 ± 0,05 *, +, 1, 2, 5	2,8 ± 0,25 *, +, 1, 2, 5, 7А	2,4 ± 0,16 *, +, 1, 2, 5, 7А
Эстрон, пг	84,59 ± 14,12	75,45 ± 9,59	37,43 ± 7,58 *, +	61,22 ± 0,92 *, 1	54,74 ± 4,84 *, 1	454,5 ± 53,21 *, +, 1, 2, 5	122,13 ± 8,23 *, +, 1, 2, 5, м	993,42 ± 70,25 *, +, 1, 2, 5, 7А	122,84 ± 13,45 *, +, 1, 2, 5, 7Ам, м
Эстрадиол, нг	1,77 ± 0,05	1,70 ± 0,1	1,47 ± 0,13	1,78 ± 0,1	1,92 ± 0,03 *, +, 1, 2	1,62 ± 0,05 *, 5	1,91 ± 0,05 *, +, 1, 2, м	1,62 ± 0,04 *, 5	1,52 ± 0,05 *, 5, 7Ап
Тсв, пг	1,67 ± 0,24	1,31 ± 0,1	3,85 ± 0,60 *, +	6,05 ± 1,9 *, +	4,45 ± 1,01 +	1,34 ± 0,21 1, 2, 5	1,18 ± 0,18 1, 2, 5	2,42 ± 0,28 2, 7А	2,34 ± 0,54 2, 7А

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: 5 – достоверные отличия от крыс через 5 нед метастазирования. 7А – достоверные отличия и от метастазов, и от перифокальной зоны крыс из группы МТС7А; 7Ам – достоверные отличия от метастазов крыс из группы МТС7А; 7Ап – достоверные отличия от перифокальной зоны у крыс из группы МТС7А; ПФЗ – перифокальная зона.

Таблица 3

Содержание стероидных гормонов в надпочечниках на 1 грамм ткани на этапах метастатического поражения печени.

Гормон	Группа							
	интактные	контроль	МТС1	МТС2	МТС5	МТС7		
						А	Б	
Кортизол, нг • 10 ³	2,33 ± 0,24	0,69 ± 0,08 *	0,81 ± 0,15 *	0,47 ± 0,08 *, 1	1,33 ± 0,15 *, +, 1, 2	0,06 ± 0,01 *, +, 1, 2, 5	1,07 ± 0,15 *, +, 2, 7	
17-ОНР, нг	21,75 ± 4,53	15,08 ± 1,89	15,67 ± 1,38	5,13 ± 0,38 *, +, 1	6,43 ± 0,64 *, +, 1	14 ± 0,52 *, 2, 5	5,55 ± 0,43 *, +, 1, 7	
ДГЭАс, нмоль	2,35 ± 0,04	3,57 ± 0,69	8,92 ± 0,85 *, +	6,92 ± 0,45 *, +, 1	3,14 ± 0,41 *, 1, 2	3,52 ± 0,25 *, 1, 2	3,53 ± 0,12 *, 1, 2	
Холестерин, мкмоль	56,81 ± 7,95	81,95 ± 4,52 *	79,29 ± 1,97 *	56,50 ± 6,20 +, 1	73,21 ± 3,73 *, 2	—	79,25 ± 0,12 *, 2	

Примечание. Здесь и в табл. 4: 7 – достоверные отличия от крыс через 7 нед метастазирования без отдаленных метастазов в легких.

Пятая неделя после перевивки С-45 в селезенку – период, характеризующийся наличием значительного по размеру первичного опухолевого узла в селезенке, предшествующий появлению метастатических узлов в печени, был ознаменован резким (в 8,8 раза) ростом уровня эстрогена в опухоли селезенки, на фоне исходного содержания Т_{св} (см. табл. 1). В паратуморальной зоне изменялось количество Т_{св} и ДГЭАс: уровень 1-го гормона увеличивался и становился в 2,8 раза выше, а уровень 2-го уменьшался и становился в 2,5 раза ниже, чем в опухоли. Количество эстрогена оставалось таким же, как при МТС2 и у контрольных крыс, а эстрадиола – уменьшалось в 2,6 раза, в результате уровень эстрогенов

в паратуморальной зоне был ниже, чем в опухоли (см. табл. 1).

В печени в 1,8 раза увеличивалось содержание кортизола и в 2 раза уменьшалось содержание холестерина. Уровень Т_{св} оставался по-прежнему высоким, в то время как количество 17-ОНР, ДГЭАс и эстрогена не отличалось от контрольных цифр. Содержание эстрадиола увеличивалось в 1,1 раза по сравнению с МТС 2 (см. табл. 2).

В НП увеличивалось количество кортизола в 2,8 раза и холестерина в 1,3 раза относительно МТС2. При этом кортизол не достигал интактных значений, а содержание холестерина становилось высоким, как у крыс с подкожно выведенной селезенкой (см. табл. 1).

Таблица 4

Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови на 1 мл на этапах метастатического поражения печени

Гормон	Группа						
	интактные	контроль	МТС1	МТС2	МТС5	МТС7	
						А	Б
АКТГ, пг	12,76 ± 1,5	6,65 ± 0,96 *	8,61 ± 1 *	6,28 ± 0,69 *	6,77 ± 0,74 *	6,38 ± 0,24 *	5,91 ± 0,48 *
Кортизол, нг	18,98 ± 1,82	18,41 ± 2,73	16,37 ± 4,48 ↙ ↘ 9,52±2,15 26,67±3,25 60%*+40%*+ *	7,86 ± 1,68 *, +	24,71 ± 2,88 1, 2	13,39 ± 1,94 2, 5	29 ± 3,19 *, +, 1, 2, 7
17-ОНР, нг	0,33 ± 0,06	0,42 ± 0,09	—	—	—	0,18 ± 0,01 *, +	0,19 ± 0,03 *, +
ДГЭА, нмоль	—	1,11 ± 0,39	1,12 ± 0,22	0,58 ± 0,34	1,54 ± 0,16 2	—	—
Холестерин, моль	55,58 ± 15,69	112,45 ± 3,75 *	—	—	—	96,50 ± 10,89 *, +	160,27 ± 18,21 *, +, 7
Эстрон, пг	10,10 ± 0,65	9,22 ± 0,29	30,58 ± 10,86 *, +	60,90 ± 0,30 *, +, 1	12,79 ± 1,34 1, 2	12,52 ± 1,05 1, 2	14,66 ± 1,69 +, 1, 2
Эстрадиол, пг	21,57 ± 0,92	61,78 ± 2,62 *	44,29 ± 5,28 *, +	55,00 ± 1,73 *, +, 1	43,60 ± 4,95 *, +, 2	100,10 ± 6,50 *, +, 1, 2, 5	155,05 ± 7,89 *, +, 1, 2, 5, 7
Тсв, пг	1,99 ± 0,60	0,04 ± 0,01 *	4,88 ± 0,34 *, +	0,47 ± 0,23 *, +, 1	1,85 ± 0,53 +, 1, 2	0,19 ± 0,02 *, +, 1, 2, 5	0,10 ± 0,01 *, +, 1, 2, 5, 7

17-ОНР оставался низким, как и на предыдущем сроке наблюдения. ДГЭАс уменьшался в 2,1 раза по сравнению с МТС2 и достигал исходных цифр (см. табл. 3).

В СК увеличивался уровень кортизола: он был в 3,1 раза больше, чем у крыс из МТС2, и не отличался от контрольных групп (см. табл. 2). ДГЭА увеличивался в 2,7 раза по сравнению с МТС2. Четырехкратное увеличение содержания $T_{св}$ сочеталось с уменьшением уровня эстрогенов: эстрона в 4,8 раза (до контрольных значений) и эстрадиола в 1,3 раза (см. табл. 4).

Период сформированных метастазов С-45 в печени по-разному протекал у крыс, имеющих и не имеющих отдаленные метастазы в легких. У крыс, не имеющих отдаленные метастазы в легких, в опухоли селезенки регистрировали двукратное снижение кортизола и почти четырехкратное снижение холестерина (в 3,9 раза). Содержание $T_{св}$ и эстрона также уменьшалось соответственно в 4,3 и 2,6 раза (см. табл. 1). В паратуморальной зоне уровень кортизола снижался в большей степени, чем в опухоли в 2,4 раза, при этом уровень холестерина достоверно не изменялся, в то время как содержание ДГЭАс увеличивалось в 2,7 раза. В результате в опухоли содержание кортизола было почти в 2 раза больше, а холестерина и ДГЭАс – соответственно в 2,2 и 1,2 раза меньше, чем в паратуморальной зоне. Степень снижения количества $T_{св}$ была такой же, как и в опухоли. Уровень эстрона увеличивался в 3,5 раза, в результате количество эстрона в опухолевой ткани и паратуморальной зоне выравнивалось. В то же

время содержание эстрадиола в опухоли оставалось большим, чем в паратуморальной зоне (см. табл. 1). И в метастатических узлах, и в их перифокальных зонах в печени резко – более чем в 10 раз увеличивался уровень холестерина и менее чем в 2 раза – ДГЭАс (см. табл. 2). Практически одинаково изменялся уровень $T_{св}$: в метастазах и перифокальных зонах он уменьшался соответственно в 3,3 и 3,8 раза. Количество кортизола становилось меньше только в перифокальных зонах, однако достоверной разницы между перифокальной зоной и метастазом по кортизолу не было. В отличие от перифокальных зон в метастазах резко – в 7,9 раза увеличивалось содержание 17-ОНР и в 1,2 раза уменьшалось количество эстрадиола (см. табл. 2). Уровень эстрона увеличивался в большей степени в метастазах – в 8,3 раза, в перифокальных зонах – лишь в 2,2 раза, в результате, количество эстрона в метастазах становилось в 3,7 раза больше, чем в их перифокальных зонах (см. табл. 2). В НП содержание кортизола снижалось в 22,2 раза, становилось в 11,5 раза меньше, чем у крыс с подкожно выведенной селезенкой. Уровень 17-ОНР, напротив, увеличивался в 2,2 раза и достигал контрольных значений (см. табл. 3). В СК уменьшалось содержание практически всех стероидных гормонов. Уровень кортизола уменьшался в 1,8 раза, $T_{св}$ – в 9,7 раза, эстрадиола – в 2,3 раза по сравнению с МТС5, при этом уровень эстрона сохранялся таким же, как и при МТС5 и у контрольных крыс. Содержание 17-ОНР и холестерина становилось ниже контроля: 17-ОНР в 2,3 раза, холестерина в 1,2 раза (см. табл. 4).

У крыс, имеющих наряду с регионарными метастазами в печени отдаленные метастазы в легких, в опухоли селезенки на фоне низкого эстрадиола уменьшалось содержание кортизола, холестерина и эстрогена в 2,4, 2,3 и 11,6 раза соответственно (см. табл. 1). Причем уровень кортизола в опухоли не отличался от МТС7А, содержание холестерина было в 1,6 раза больше, а эстрогена в 4,5 раза меньше, чем у крыс из группы МТС7А. Уровни ДГЭАс и $T_{св}$ не изменялись и, следовательно, содержание ДГЭАс было таким же, а $T_{св}$ – в 4,6 раза больше, чем у животных без отдаленных метастазов в легких (см. табл. 1). В паратуморальной зоне уменьшалось содержание кортизола и $T_{св}$ в 1,8 и 12,5 раза соответственно (см. табл. 1). При этом уровень кортизола достоверно не отличался от такового в опухолевой ткани и был в 2 раза выше, чем у крыс из МТС7А, а количество $T_{св}$ в паратуморальной зоне становилось в 4,8 раза меньше, чем в опухоли, и соответствовало МТС7А. ДГЭАс и эстрон, как и в группе МТС7А, увеличивались соответственно в 2,5 и 3,9 раза. Однако уровень ДГЭАс достоверно не отличался от такового в опухолевой ткани, в то время как количество эстрогена в паратуморальной зоне становилось в 6,4 раза больше (см. табл. 1). В метастазах печени отмечали значительный рост количества холестерина, 17-ОНР, ДГЭАс и эстрогена – в 16,5, 13,7, 1,6 и 18,1 раза соответственно (см. табл. 2). В результате содержание этих веществ в метастазах печени у крыс, имеющих отдаленные метастазы в легких, становилось больше, чем у крыс, их не имеющих: холестерина – в 1,5 раза, 17-ОНР в 1,7 раза и эстрогена в 2,2 раза. Уровень ДГЭАс был одинаково высоким в метастазах печени у всех крыс. Количество $T_{св}$ и эстрадиола в метастазах, напротив, уменьшалось соответственно в 1,8 и 1,2 раза, при этом уровень эстрадиола не отличался от такового в группе МТС7А, а $T_{св}$ был в 1,8 раза больше (см. табл. 2). В перифокальной зоне регистрировали увеличение содержания кортизола, холестерина, ДГЭАс и эстрогена в 1,4, 14,1, 1,6 и 2,2 раза соответственно (см. табл. 2). Уровень кортизола в перифокальной зоне был в 1,8 раза выше, чем в метастазе, уровни холестерина и ДГЭАс не отличались, а уровень эстрогена становился в 8,1 раза меньше, чем в метастатических узлах крыс из группы МТС7А. Содержание 17-ОНР не изменялось и не отличалось от МТС 5 и МТС 7А и было в 13,3 раза меньше, чем в метастатическом узле. Уровни $T_{св}$ и эстрадиола уменьшались, как и в метастазе, следовательно, не отличались от него. В то же время $T_{св}$ был в 2 раза больше, а эстрадиол – в 1,3 раза меньше, чем у крыс, не имеющих отдаленных метастазов в легких (см. табл. 2). Динамика стероидов в НП у крыс с отдаленными метастазами в легких практически не отличалась от МТС5: регистрировались высокие цифры кортизола, низкие цифры 17-ОНР и нормальные цифры ДГЭАс (см. табл. 3). В СК уровень кортизола оставался таким же высоким, как и на 5-й неделе метастазирования (см. табл. 4). Содержание 17-ОНР было ниже контроля в 2,2 раза и не отличалось от МТС7А. В 1,4 раза по сравнению с контролем увеличивался уровень холестерина, в результате он в 1,7 раза превышал значения холестерина в группе МТС7А. Количество $T_{св}$ уменьшалось в 18,5 раза и становилось в 1,9 раза меньше, чем при МТС7А. Уровень эстрогена был таким же, как и при МТС5, а

эстрадиола увеличивался в 3,6 раза и становился в 1,5 раза больше, чем при МТС7А (см. табл. 4).

Обсуждение

Через 1 нед после введения опухолевых клеток в селезенку в ее ткани регистрировали редукцию кортизола и значительное увеличение уровней эстрогена и $T_{св}$. Известно, что эстрогены и андрогены оказывают влияние через прямое взаимодействие со специфическими внутриядерными рецепторами, которые представлены практически во всех тканях организма [8]. При этом в онкогенезе участвуют не сами эстрогены, а их метаболиты. Например, известно, что 4-гидроксиэстрадиол увеличивает пролиферацию клеток и стимулирует образование активных форм кислорода, которые в свою очередь провоцируют мутации ДНК [9].

Причиной описанных выше сдвигов стероидных гормонов в ткани селезенки, по всей видимости, было изменение стероидогенеза в надпочечниках со смещением метаболизма в сторону синтеза ДГЭАс вследствие блокады ферментов, синтезирующих кортизол. Известно, что ДГЭА и ДГЭАс, производимые надпочечниками, служат в качестве исходных веществ для образования эстрогенов в периферических тканях у мужчин из-за отсутствия в тканях ферментов, способных синтезировать половые стероиды из холестерина [10]. Периферический синтез эстрогенов зависит, главным образом, от ферментов трех типов: ароматазы, эстрогенной 17-гидроксидегидрогеназы и эстронсульфатазы [11]. В результате внутритканевого синтеза биологически активные стероиды осуществляют присущее им действие, не покидая клетки и не попадая в общий кровоток [7].

Нарушения в надпочечниках, возникшие на 1-й неделе эксперимента, на 2-й неделе непосредственно перед появлением опухолевого узла в селезенке усугублялись: на фоне несколько сниженного, но все еще значительного уровня ДГЭАс – происходило истощение кортизолсинтетической функции надпочечников и, как следствие, гипокортизолемию. При этом в селезенке содержание половых стероидов и кортизола возвращалось к исходным значениям. Восстановление кортизола в селезенке осуществлялось скорее всего за счет усиления его синтеза в ткани.

В печени перед выходом в ней метастатических узлов уровень кортизола увеличивался как вследствие активации его синтеза в ткани (на фоне роста кортизола и исходно высокого уровня 17-ОНР – холестерина в печени уменьшался), так и за счет поступления кортизола из крови (повышение продукции кортизола надпочечниками сочеталась с увеличением его уровня в СК). Известно, что кортизол наряду с гормонами тиреоидной группы служит ведущим клеточным, тканевым и органным биорегулятором широкого спектра действия, включающего вместе с метаболическими процессами влияние на такие значимые при злокачественной патологии события, как скорость клеточной пролиферации, ангиогенез и др. [12]. Однако процессы метаболизма стероидных гормонов в надпочечниках все еще оставались нарушенными. Так, на фоне роста кортизола уровень 17-ОНР оставался низким, в то время как содержание холестерина увеличивалось, что, с одной стороны, могло свидетельствовать о торможении актив-

ности фермента, синтезирующего 17-ОНР, скорее всего 17 α -гидроксилазы, с другой стороны, могло указывать на активацию ферментов 21-гидроксилазы и/или 11 β -гидроксилазы, участвующих в синтезе кортизола. Уровень ДГЭАс в надпочечниках уменьшался еще больше. Как вследствие повышенного выброса в кровь (увеличение ДГЭА в крови), так и в результате торможения 17 α -гидроксилазы, которая обеспечивает превращение не только прогестерона в 17-ОНР, но и прегнолона в 17-гидроксипрегнолон, из которого в дальнейшем образуется ДГЭА.

В печени наряду с гиперкортизолергией еще больше активировался синтез половых стероидов за счет роста эстрадиола. Известно, что синтезируемые локально в тканях стероиды могут оказывать местный иммуносупрессивный эффект, тем самым способствуя инвазии опухолевых клеток и метастазированию [7, 13].

Динамика стероидных гормонов в организме у крыс с регионарными метастазами в печень зависела от наличия или отсутствия отдаленных метастазов в легких.

Надпочечники у крыс с отдаленными метастазами в легких продолжали работать практически также, как и у крыс, их не имеющих, – с увеличением продукции кортизола на фоне истощения 17-ОНР в ущерб синтеза ДГЭАс и еще большим поступлением кортизола в СК с развитием гиперкортизолемии. По всей видимости, высокая кортизолсинтетическая активность надпочечников поддерживалась в организме для создания высокого пула кортизола в перифокальных зонах метастазов печени у крыс этой группы. Внутритканевый синтез кортизола в печени, активацию которого мы наблюдали на предыдущем этапе, тормозился, о чем свидетельствовало накопление холестерина на фоне отсутствия динамики кортизола в метастазах или на фоне его разнонаправленной динамики, соответствующей сдвигам гормона в надпочечниках, перифокальных зонах при различных вариантах метастазирования. В перифокальной зоне печеночного метастаза у крыс без отдаленных метастазов в легких количество кортизола уменьшалось из-за торможения его синтеза в надпочечниках и как следствие меньшего поступления в кровь.

Высокий уровень холестерина, 17-ОНР, ДГЭАс и эстрогена на фоне редукции эстрадиола и $T_{св}$ в метастатических узлах печени в сочетании с уменьшением продукции ДГЭАс в надпочечниках наводит на мысль об активном синтезе половых стероидов в печеночном метастазе *de novo* из холестерина со сдвигом метаболизма в сторону накопления эстрогена в ущерб эстрадиолу и $T_{св}$. Кроме того, метастаз, по всей видимости, мог накапливать в себе эстрон путем его захвата из крови, что приводило к развитию гипоестрогенемии. Рост эстрогена на фоне редукции эстрадиола и $T_{св}$ свидетельствовал о негативной гиперэстрогенности, способствующей опухолевой прогрессии. С другой стороны, ДГЭАс мог превращаться и в Δ^5 -андростендиол, который, как известно, также обладает эстрогенной активностью [7].

Данные, полученные нами, о большем накоплении эстрогена и редукции тестостерона в печеночном метастазе и в его перифокальной зоне согласуются с данными других сотрудников нашей лаборатории, выявивших ту же закономерность на этапах разви-

тия перевивной меланомы у мышей [14]. Как уже отмечено, некоторые метаболиты эстрогенов наиболее агрессивны в плане канцерогенного эффекта. Так, известно, что 16 α -ОНЕ1 образует прочные ковалентные связи не только с ядерными эстрогеновыми рецепторами, но и с локусами эндоплазматической сети и тем самым значительно увеличивает продолжительность эстрогензависимого пролиферативного сигнала. Под влиянием 16 α -ОНЕ1 происходят незапланированный синтез ДНК, пролиферация и рост клеток. В культуре эстроген-рецептор-позитивных раковых клеток была показана персистенция пролиферации под влиянием 16 α -ОНЕ1. 4-Гидроксистерон (4-ОНЕ), являющийся другим метаболитом эстрогена, также как и 16 α -ОНЕ1, обладает эстрогенной активностью (79% активности эстрадиола). Канцерогенное мутагенное действие 4-гидроксистерона может объясняться влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией образования свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК клеток [15].

Выводы

1. Развитие метастазов в печени происходит на фоне выключения центральной гипоталамической регуляции стероидогенеза с передачей регулирующей функции НП.
2. Формированию опухолевых узлов – первичных (в селезенке) или метастатических (в печени) предшествует накопление кортизола и высокий уровень половых стероидов: $T_{св}$ и эстрогенов (эстрогена – перед выходом первичной опухоли, эстрадиола – перед выходом метастазов в печень) в тканях, в которых образуются неоплазмы.
3. К общим признакам сформированных метастазов в печени относится накопление эстрогена, больше в метастатическом узле (как за счет синтеза *de novo*, так и за счет захвата гормона из крови, в ущерб $T_{св}$).
4. В метастазах печени у крыс, имеющих отдаленные метастазы в легких, отмечается большее содержание эстрогена в метастатическом узле, рост уровня кортизола в перифокальной зоне и меньшая степень редукции $T_{св}$ и в метастазе, и в его перифокальной зоне. Признаками метастаза в печени у крыс, не имеющих отдаленные метастазы в легких: меньшее содержание эстрогена в метастатическом узле, снижение кортизола в перифокальной зоне и большая степень редукции $T_{св}$ и в метастазе, и в его перифокальной зоне.
5. Диагностические критерии (в СК у самцов крыс):
 - формирования злокачественной опухоли в организме: гиперэстрогенемия, гипертестостеронемия в сочетании с гипокортизолемией и гипоестролемией;
 - скорого метастазирования в печень: нормальный уровень эстрогена и кортизола в крови на фоне гипоестролемии и гипертестостеронемии;
 - сформированных метастатических узлов в печени: гиперэстролемиа на фоне редукции $T_{св}$;
 - без отдаленного метастазирования в легкие: гипокортизолемиа и гипохолестеринемия;
 - с отдаленным метастазированием в легкие: гипокортизолемиа и гиперхолестеринемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кунц Т.А., Ефремов А.В., Овсянко Е.В., Пустоветова М.Г. Оценка метастатического поражения печени крыс Wistar в условиях спонтанного развития карциномы Walker 256. *Вопросы онкологии*. 2014; 60(1): 80–3.
2. Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Донцов В.А., Аверкин М.А. и др. Колоректальный рак и половые гормоны: содержание в крови больных с одиночным, рецидивным и первично-множественным процессом. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7(3): 517–21. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34475> (дата обращения: 01.08.2016).
3. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. Особенности паранеопластических нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией опухоли. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; (6). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8016> (дата обращения: 01.08.2016).
4. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Швырев Д.А., Селезнев С.Г., Фаенсон А.В. и др. Состояние некоторых звеньев гормонального гомеостаза у больных раком простаты. *Фундаментальные исследования*. 2014; 7(5): 964–70. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34809> (дата обращения: 01.08.2016).
5. 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(1): 81–6. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34396> (дата обращения: 01.08.2016).
6. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепятики Л.К., Евстратова О.Ф. Способ получения метастазов печени в эксперименте. *Бюл. экпер. биол.* 2014; 157(6): 745–7.
7. Гончаров Н.П., Кацян Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; (1): 13–25.
8. Сметник В.П. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011; (3): 31–7.
9. Joubert A., Van Zyl H., Laurens J., Lottering M.L. C2- and C4-position 17betaestradiol metabolites and their relation to breast cancer. *Biocell*. 2009; 33(3): 137–40.
10. Rainey W.E., Nakamura Y. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. *J. Steroi. Biochem. Mol. Biol.* 2008; 108(3-5): 281–6.
11. Purohit A., Woo L.W. L., Potter B.V. L. Steroid sulfatase: a pivotal player in estrogen synthesis and metabolism. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011; 340(2): 154–60.
12. Xu Ming-Iuan, Fang Geno-En, Zin Yn-Sian. Effect of glucocorticoid on proliferation, differentiation, and glucocorticoid receptor in human ovarian carcinoma cell line 3AO. *Acta Pharmacol. Sci.* 2002; 23(9): 819–23.
13. Рукша Т.Г. Ферменты метаболизма стероидов при меланоцитарных новообразованиях кожи. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; (прил. № 2): 166–7.
14. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д. Особенности стероидогенеза в опухоли и окружающих тканях при экспериментальной меланоме B16. *Молекулы. мед.* 2015; (5): 47–51.
15. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. *Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика*. М.: Медпрактика-М; 2010.

REFERENCES

1. Kunts T.A., Efremov A.V., Ovsyanko E.V., Pustovetova M.G. The evaluation of metastatic damage of the liver of the Wistar rats under conditions of spontaneous development of the Walker 256 carcinosarcoma. *Voprosy onkologii*. 2014; 60(1): 80–3. (in Russian)
2. Kit O.I., Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A., Dontsov V.A., Averkina M.A. et al. Colorectal cancer and sex hormones: their content in blood of patients having single, recurrent and multifocal processes. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014; 7(3): 517–21. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34475> (Accessed August 1, 2016). (in Russian)
3. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M. Particularities of paraneoplastic disorders of thyroid and glucocorticoid status in patients having various tumor localization. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; (6). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=8016> (Accessed August 1, 2016). (in Russian)
4. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Shevchenko A.N., Shvyrev D.A., Seleznev S.G., Faenson A.V. et al. Status of certain links of hormonal homeostasis in patients having prostate cancer. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014; 7(5): 964–70. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34809> (Accessed August 1, 2016). (in Russian)
5. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A. Primary tumors and their metastases to the brain: particularities of influence on the systemic status of thyroid hormones and cortisol. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014; 7(1): 81–6. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34396> (Accessed August 1, 2016). (in Russian)
6. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Evstratova O.F. Method for reproduction of metastases in the liver. *Bull. eksper. biol.* 2014; 157(6): 745–7. (in Russian)
7. Goncharov N.P., Katsiya G.V. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2015; (1): 13–25. (in Russian)
8. Smetnik V.P. Estrogen receptors and their functions (a review). *Problemy reproduksii*. 2011; (3): 31–7. (in Russian)
9. Joubert A., Van Zyl H., Laurens J., Lottering M.L. C2- and C4-position 17betaestradiol metabolites and their relation to breast cancer. *Biocell*. 2009; 33(3): 137–40.
10. Rainey W.E., Nakamura Y. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008; 108(3–5): 281–6.
11. Purohit A., Woo L.W.L., Potter B.V.L. Steroid sulfatase: a pivotal player in estrogen synthesis and metabolism. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011; 340(2): 154–60.
12. Xu Ming-Iuan, Fang Geno-En, Zin Yn-Sian. Effect of glucocorticoid on proliferation, differentiation, and glucocorticoid receptor in human ovarian carcinoma cell line 3AO. *Acta Pharmacol. Sci.* 2002; 23(9): 819–23.
13. Ruksha T.G. Enzymes of metabolism of steroids in melanocytic skin tumors. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2009; (pril. 2): 166–7. (in Russian)
14. Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D. Characteristics of steroidogenesis in the tumor and surrounding tissue in experimental melanoma B16. *Molekul. med.* 2015; (5): 47–51. (in Russian)
15. Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muizhnek E.L. *Hyperplastic Processes of Female Reproductive System Organs: Theory and Practice*. Moscow: Medpraktika-M; 2010. (in Russian)

Поступила 18.11.16

Принята к печати 24.11.16