



РОЛЬ ФАКТОРОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ И КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ САМОСТОЯТЕЛЬНОМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОМ ВАРИАНТАХ РОСТА ОПУХОЛИ

Е. М. Франциянц¹, В. А. Бандовкина¹, И. В. Каплиева¹, Е. И. Сурикова¹✉, Ю. А. Погорелова¹, Н. Д. Черярина¹, Л. К. Трепитаки¹, И. В. Нескубина¹, А. А. Верескунова², И. М. Котиева¹, К. А. Шумарин¹, А. И. Шихлярова¹, И. А. Горошинская¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ sunsur2000@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить уровни факторов адrenaловой оси в гипоталамусе, надпочечниках и сыворотке крови мышей и катехоламинов в надпочечниках при самостоятельном росте меланомы B16 и карциномы легких Льюис (LLC) и сочетанном их росте у самок мышей, а у самцов – при самостоятельном росте B16 и сочетанном росте B16 и LLC.

Материалы и методы. Самцы и самки мышей Balb/c/Nude были разделены на группы по 7 штук: 1 – интактные; 2 – рост меланомы B16/F10, 3 – рост LLC, 4 – сочетанный рост меланомы и LLC. В гомогенатах гипоталамуса и надпочечников, в сыворотке крови животных всех групп методом ИФА определяли содержание кортикотропин-рилизинга, норадреналина и дофамина, методом РИА определяли уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-S) и кортизола. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. У самок мышей при всех вариантах роста опухоли имело место повышение уровня КТ-рилизинга в гипоталамусе, сопровождаемое подъемом всех показателей, характеризующих состояние стресса – кортизола, соотношения кортизол/ДГЭА-S и норадреналина. Однако в сыворотке крови повышение уровня кортизола блокировалось высоким уровнем ДГЭА-S, вследствие чего соотношение кортизол/ДГЭА-S было либо в пределах нормы (меланома B16 и сочетание B16 + LLC), либо сниженным (LLC). У самцов мышей при изученных вариантах роста опухоли имело место снижение уровня КТ-рилизинга в гипоталамусе, сопровождаемое разнонаправленными изменениями показателей, характеризующих состояние стресса, в надпочечниках уровень кортизола повышался, соотношение кортизол/ДГЭА-S не имело достоверных отличий от контрольных величин, а уровень норадреналина снижался. В сыворотке крови повышение уровня кортизола не блокировалось высоким уровнем ДГЭА-S, вследствие чего соотношение кортизол/ДГЭА-S было резко повышено при меланоме B16 и сочетании B16 + LLC.

Заключение. При самостоятельном и первично-множественном вариантах роста опухоли имеют место половые особенности функционирования адrenaловой оси на центральном и периферическом уровнях, что обуславливает более выраженное стрессовое состояние организма при сочетанном росте B16 + LLC, реализующееся различными механизмами.

Ключевые слова:

мыши Nude, меланома B16/F10, карцинома Льюиса, адrenaловые гормоны, катехоламины

Для корреспонденции:

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 53

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Трепитаки Л. К., Нескубина И. В., Верескунова А. А., Котиева И. М., Шумарин К. А., Шихлярова А. И., Горошинская И. А. Роль факторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и катехоламинов при самостоятельном и первично-множественном вариантах роста опухоли. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 52–62.

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5>

Статья поступила в редакцию 14.03.2022; одобрена после рецензирования 13.10.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., Трепитаки Л. К., Нескубина И. В., Верескунова А. А., Котиева И. М., Шумарин К. А., Шихлярова А. И., Горошинская И. А., 2022

ROLE OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS AND CATECHOLAMINE FACTORS IN INDEPENDENT AND PRIMARY MULTIPLE TYPES OF TUMOR GROWTH

E. M. Frantsiyants¹, V. A. Bandovkina¹, I. V. Kaplieva¹, E. I. Surikova^{1✉}, Yu. A. Pogorelova¹, N. D. Cheryarina¹, L. K. Trepitaki¹, I. V. Neskubina¹, A. A. Vereskunova², I. M. Kotieva¹, K. A. Shumarin¹, A. I. Shikhlyarova¹, I. A. Goroshinskaya¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the levels of adrenal axis factors in the hypothalamus, adrenal glands, blood serum of mice and catecholamines in the adrenal glands during the independent growth of B16 melanoma and Lewis lung carcinoma (LLC) and their combined growth in female mice, and in males – with independent growth of B16 and combined growth of B16 and LLC.

Materials and methods. Male and female BALB/c Nude mice were divided into groups, $n = 7$ each: group 1 involved intact animals, group 2 involved mice with B16/F10 melanoma, group 3 – mice with LLC, group 4 – synchronous growth of melanoma and LLC. Levels of corticotropin releasing, noradrenaline and dopamine were determined in homogenates of the hypothalamus and adrenal glands and in the blood serum of all animals by ELISA, and levels of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and cortisol were determined by RIA. Statistical processing of results was performed using the Statistica 10.0 program.

Results. All tumor-bearing females showed elevated corticotropin releasing in the hypothalamus together with an increase of all stress-characterizing parameters: cortisol, the cortisol/DHEA-S ratio, and noradrenaline. However, an increase in serum levels of cortisol was blocked by high levels of DHEA-S, and as a result, the cortisol/DHEA-S ratio was either within the normal range (B16 melanoma and B16+LLC combination) or reduced (LLC). Levels of corticotropin releasing in the hypothalamus of tumor-bearing males decreased, together with opposite changes in stress-characterizing parameters in the adrenal glands: cortisol increased, the cortisol/DHEA-S ratio did not differ significantly from the control values, and noradrenaline decreased. An increase in serum levels of cortisol was not blocked by high levels of DHEA-S, and as a result, the cortisol/DHEA-S ratio was sharply elevated in B16 melanoma and B16+LLC combination.

Conclusion. At independent and primary multiple types of tumor growth, the sex-specific features of the functioning of the adrenal axis at the central and peripheral levels are observed, which determines a more pronounced stressful state of the body with B16+LLC combination growth, realized by various mechanisms.

Keywords:

Nude mice, B16/F10 melanoma, Lewis lung carcinoma, adrenal hormones, catecholamines

For correspondence:

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: sunsur2000@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

ResearcherID: AAG-8748-2019

Scopus Author ID: 6507092816

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Pogorelova Yu. A., Cheryarina N. D., Trepitaki L. K., Neskubina I. V., Vereskunova A. A., Kotieva I. M., Shumarin K. A., Shikhlyarova A. I., Goroshinskaya I. A. Role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and catecholamine factors in independent and primary multiple types of tumor growth. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(4): 52-62. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5>

The article was submitted 14.03.2022; approved after reviewing 13.10.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Люди и животные реагируют на возмущения окружающей среды стрессовой реакцией, которая позволяет физиологически адаптироваться к стрессору для поддержания гомеостаза. Ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники (ГГН) состоит из каскада эндокринных путей, которые отвечают на специфические петли отрицательной обратной связи, вовлекающие гипоталамус, переднюю долю гипофиза и надпочечники [1]. Секретция кортизола строго контролируется ГГН осью. В ситуациях дисбаланса гомеостаза гипоталамус секретирует кортикотропин-высвобождающий гормон (КТГ), который через гипофизарно-портальную систему достигает аденогипофиза и стимулирует специализированные клетки для высвобождения адренокортикотропного гормона – АКТГ. Этот гормон действует на кору надпочечников, стимулируя выброс стероидов, особенно кортизола. Система модулируется механизмом отрицательной обратной связи, как на гипофизарном, так и на гипоталамическом уровнях [2].

Было показано, что высвобождение кортикостероидов надпочечниками у мужчин и женщин различается, особенно после стресса. Увеличение кортикостероидов после воздействия стрессора выше и дольше остается повышенным у самок крыс [3]. Как эстроген, так и тестостерон модулируют уровни кортикостероидов, и степень, в которой осуществляется активация оси ГГН, также зависит от обоих этих гормонов, что предполагает взаимодействие между осями ГГН и гипоталамус–гипофиз–гонады (ГГГ). Однако гонадные стероиды по-разному влияют на реактивность оси ГГН. Гонадэктомия у самцов крыс усиливает, в то время как замещение андрогенов притупляет реакцию кортикостероидов на стресс. Напротив, овариэктомия снижает реакцию кортикостероидов, тогда как лечение эстрадиолом активирует ось ГГН [4].

Катехоламины могут регулировать микросреду опухоли [5]. При раке простаты катехоламины в местных симпатических нервных волокнах и циркулирующие в крови катехоламины могут активировать β -адренергические рецепторы (β AR) на эндотелиальных клетках, изменяя клеточный метаболизм, тем самым подавляя их окислительное фосфорилирование и вызывая ангиогенез [6; 7]. Они также могут активировать β -адренорецепторы в ткани рака поджелудочной железы и стромальных клетках, чтобы увеличить экспрессию инвазивных генов, тем самым способствуя росту первичных опухолей и распространению опухолевых клеток в соседние ткани [8].

Коморбидные заболевания влияют на развитие рака [9; 10]. Рост заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями

(ПМЗО), сложности в их своевременной диагностике и лечении указывают на необходимость изучения патогенеза этой патологии [11; 12], а использование экспериментальных моделей позволило выявить особенности течения ПМЗО, связанные как с биологией опухолей, так и с полом организма-опухоленосителя [13].

Цель исследования: изучение уровня факторов адренальной оси в гипоталамусе, надпочечниках, сыворотке крови мышей и катехоламинов в надпочечниках при самостоятельном росте B16 и LLC и сочетанном их варианте у самок мышей, а у самцов – при самостоятельном росте B16 и сочетанном росте B16 и LLC.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве коморбидной патологии нами в настоящем исследовании выбран первичный иммунодефицит, моделью которого являются мыши Balbc/Nude. Работа выполнена на самках и самцах Balbc/Nude массой 16–18 г., полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Все животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 г., протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на группы по 7 особей: 1 – интактные; 2 – рост меланомы B16/F10, 3 – рост карциномы Льюиса (LLC), 4 – сочетанный рост меланомы и LLC. Мышам 4 группы под кожу спины чуть ниже правой лопатки вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:20, с другой стороны – чуть ниже левой лопатки подкожно вводили 0,5 мл опухолевой взвеси LLC, содержащей 0,5 млн. опухолевых клеток. Опухоли в самостоятельном варианте трансплантировали в аналогичном количестве, что и в 4 группе. Необходимо указать, что LLC в самостоятельном варианте у самцов не развивалась, но росла при сочетанном росте B16 + LLC.

В гомогенатах гипоталамуса и надпочечников, а также в сыворотке крови животных всех групп методом ИФА определяли содержание кортикотро-

пин-рилизинга (Peninsula Laboratories, LLC, США), норадреналина и дофамина (IBL International, Германия), методом РИА определяли уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-S) и кортизола (Иммунотех, Чехия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием параметрического критерия Т-теста Стьюдента. Данные таблиц представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение, критический уровень статистической значимости $p < 0,05$. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание показателей ГГН системы в гипоталамусе, надпочечниках и сыворотке крови и катехоламинов в надпочечниках самок мышей при различных вариантах роста опухоли представлены в таблице 1.

У самок мышей в гипоталамусе при всех вариантах роста опухоли уровень КТ-рилизинга был повышен относительно показателя у интактных животных: при самостоятельном росте меланомы В16 – в 2,3 раза, при самостоятельном росте LLC – в 1,4 раза ($p < 0,05$), при сочетанном варианте В16 + LLC – в 1,8 раза ($p < 0,05$).

В ткани надпочечников был повышен уровень кортизола в 3,2 раза, 3 раза и 3,6 раза соответственно. Повышенным был и уровень ДГЭА-S: при самостоятельном росте меланомы В16 и сочетанном варианте роста – в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$), а при самостоятельном росте LLC – в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Установлено, что в ткани надпочечников самок при всех вариантах роста опухоли соотношение кортизол / ДГЭА-S, отражающее уровень стресса, было повышенным: при меланоме В16 – в 2,3 раза, при LLC – в 1,9 раза ($p < 0,05$), при сочетанном варианте В16 + LLC – в 2,9 раза. Выявлены разнонаправленные изменения уровня 17-ОНР в ткани надпочечников: в группах с В16 и сочетанным вариантом В16 + LLC он был снижен в 3,2 раза и 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно, а в группе с LLC, напротив, повышен в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно значений у интактных самок. В ткани надпочечников у самок всех групп статистически значимо повышен был и уровень норадреналина: в 1,8 раза ($p < 0,05$) при росте В16, в 6,8 раза при росте LLC, в 4,4 раза

при сочетанном росте В16 + LLC. Уровень дофамина у самок с меланомой В16 не имел статистически значимых отличий от показателя у интактных животных, но был повышен в 1,4 раза ($p < 0,05$) в группе с LLC, и, напротив, снижен в 1,5 раза ($p < 0,05$) в группе В16 + LLC. Вследствие таких изменений соотношение норадреналин/дофамин, характеризующее состояние стрессорности, было повышено в группе с В16 в 1,5 раза ($p < 0,05$), в группе с LLC в 4,7 раза и в 6,8 раза при сочетанном варианте роста опухолей (относительно значений у интактных самок).

В сыворотке крови самок во всех группах уровни кортизола и ДГЭА-S были повышены: при меланоме В16 – в 3,5 раза и 4 раза соответственно, при LLC – в 1,5 раза ($p < 0,05$) и 6,7 раза, при В16 + LLC – в 3,2 раза и 3,6 раза соответственно. Соотношение кортизол / ДГЭА-S при меланоме и сочетанном росте не имело статистически значимых отличий от показателя у интактных самок, а при LLC было в 4,6 раза ниже. Уровень 17-ОНР в сыворотке крови был снижен во всех группах: при меланоме В16 – в 8,7 раза, при LLC – в 2,4 раза, при В16 + LLC – в 5 раз.

Таким образом, у самок мышей при всех вариантах роста опухоли имело место повышение уровня КТ-рилизинга в гипоталамусе, сопровождаемое подъемом всех показателей, характеризующих состояние стресса – кортизола, соотношения кортизол/ДГЭА-S и норадреналина – в надпочечниках. Однако в сыворотке крови повышение уровня кортизола блокировалось высоким уровнем ДГЭА-S, вследствие чего соотношение кортизол/ДГЭА-S было либо в пределах нормы (меланома В16 и сочетание В16 + LLC), либо сниженным (LLC).

У самцов мышей, в отличие от самок, уровень КТ-рилизинга в гипоталамусе был снижен во всех группах относительно показателя у интактных животных в среднем в 1,25 раза ($p < 0,05$).

В ткани надпочечников самцов, как и у самок, уровни кортизола и ДГЭА-S были повышены при меланоме В16 и при сочетанном росте в среднем в 1,4 раза ($p < 0,05$) и в 2,4 раза, соответственно. Вследствие этого величина соотношения кортизол/ДГЭА-S не имела статистически значимых отличий от показателя у интактных животных (таблица 2). Изменение уровня 17-ОНР у самцов также было разнонаправлено: в группе с меланомой В16 он был снижен в 1,3 раза ($p < 0,05$), но в группе В16 + LLC, в отличие от аналогичной группы самок – повышен в 2,1 раза относительно значений у интактных животных. Уровень норадреналина у самцов, в отличие от самок, был более низкий, чем в группе интактных мышей: при самостоятельном росте меланомы В16 – в 5 раз, при сочетанном варианте В16 + LLC – в 4,5 раза. Однако уровень дофамина у самцов изменялся аналогично

показателю у самок: при самостоятельном варианте В16 не имел значимых отличий от показателя у интактных животных, а при сочетанном варианте был снижен в 1,8 раза ($p < 0,05$). Вследствие таких изменений соотношение норадреналин / дофамин, характеризующее состояние стрессорности, у самцов, в отличие от самок, было снижено: при В16 – в 4,3 раза, при В16 + LLC – в 2,6 раза относительно контрольных величин (табл. 2).

В сыворотке крови самцов, как и у самок, отмечено увеличение уровней кортизола и ДГЭА-S: при меланоме В16 – в 25,9 и 2,2 раза, при В16 + LLC – в 24 и 1,9 раза, соответственно. Однако, в отличие

от самок, соотношение кортизол/ДГЭА-S у самцов повышалось в 19,8 и 12,5 раза, соответственно, выше величин в интактной группе вследствие гораздо более выраженного увеличения уровня кортизола. Уровень 17-ОНР у самцов был выше, в отличие от самок, при меланоме В16 в 3,3 раза, при В16 + LLC – в 2 раза.

Таким образом, у самцов мышей, в отличие от самок, при изученных вариантах роста опухоли имело место снижение уровня КТ-рилизинга в гипоталамусе, сопровождаемое разнонаправленными изменениями показателей, характеризующих состояние стресса, в надпочечниках: уровень кортизола повышался, соотношение кортизол / ДГЭА-S не имело значимых

Таблица 1. Содержание факторов надпочечниковой оси в гипоталамусе, надпочечниках и сыворотке крови самок мышей

Table 1. The content of adrenal axis factors in hypothalamus, adrenal glands and blood serum of female mice

Показатели / Indicators	Интактные мыши / Intact mice, $n = 7$	Мыши с В16 / Mice with В16, $n = 7$	Мыши с LLC / Mice with LLC, $n = 7$	Мыши с В16+ LLC / Mice with В16+LLC, $n = 7$
Гипоталамус / Hypothalamus				
КТ-рилизинг (нг/г тк) / CT-releasing hormone (ng/g t)	$0,4 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,08$ $p = 0,0000$	$0,56 \pm 0,07$ $p = 0,0028$	$0,73 \pm 0,09$ $p = 0,0000$
Надпочечники / Adrenal glands				
Кортизол (нМ/г тк) / Cortisol (nM/g t)	$8,5 \pm 0,9$	$27,3 \pm 3,1$ $p = 0,0001$	$25,4 \pm 2,7$ $p = 0,0000$	$30,8 \pm 3,3$ $p = 0,0000$
ДГЭА-S (мкМ/г тк) / DHEA-S (mcM/g t)	$0,13 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02$ $p = 0,0005$	$0,21 \pm 0,03$ $p = 0,0000$	$0,18 \pm 0,024$ $p = 0,0000$
Кортизол/ ДГЭА-S / Cortisol/DHEA-S	$65,4 \pm 7,2$	$151,7 \pm 14,8$ $p = 0,0000$	$121,0 \pm 13,6$ $p = 0,0000$	$192,5 \pm 21,4$ $p = 0,0000$
17-ОНР (нМ/г тк) / 17-ОНР (nM/g t)	$1,9 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,08$ $p = 0,0000$	$3,0 \pm 0,4$ $p = 0,0018$	$1,3 \pm 0,2$ $p = 0,0001$
Дофамин (нг/г тк) / Dopamine (ng/g t)	$42,7 \pm 4,5$	$49,0 \pm 5,2$	$61,1 \pm 5,9$ $p = 0,0000$	$27,7 \pm 2,4$ $p = 0,0000$
Норадреналин (нг/г тк) / Noradrenaline (ng/g t)	$221,8 \pm 19,4$	$392,5 \pm 41,6$ $p = 0,0000$	$1505,3 \pm 132,8$ $p = 0,0000$	$981,4 \pm 87,5$ $p = 0,0000$
Норадреналин/ дофамин / Noradrenaline/Dopamine	$5,2 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,9$ $p = 0,0000$	$24,6 \pm 2,3$ $p = 0,0000$	$35,4 \pm 3,8$ $p = 0,0000$
Сыворотка крови / Blood serum				
Кортизол (нМ/л) / Cortisol (nM/l)	$14,4 \pm 1,6$	$50,6 \pm 5,2$ $p = 0,0000$	$20,9 \pm 2,3$ $p = 0,0000$	$45,8 \pm 4,7$ $p = 0,0000$
ДГЭА-S (мкМ/л) / DHEA-S (mcM/l)	$0,1 \pm 0,01$	$0,4 \pm 0,05$ $p = 0,0000$	$0,67 \pm 0,08$ $p = 0,0000$	$0,36 \pm 0,06$ $p = 0,0000$
Кортизол/ ДГЭА-S / Cortisol/DHEA-S	$144,0 \pm 16,9$	$126,5 \pm 13,1$	$31,2 \pm 3,4$ $p = 0,0000$	$127,2 \pm 14,2$
17-ОНР (нМ/л) / 17-ОНР (nM/l)	$1,3 \pm 0,16$	$0,15 \pm 0,02$ $p = 0,0000$	$0,54 \pm 0,07$ $p = 0,0000$	$0,26 \pm 0,03$ $p = 0,0000$

Примечание: p – статистически значимо по отношению к показателю у интактных животных.

Note: p – value is statistically relevant in relation to the indicator in intact mice.

отличий от показателей у интактных мышей, а уровень норадреналина снижался. В сыворотке крови значительно выраженное увеличение уровня кортизола не блокировалось высоким уровнем ДГЭА-S, вследствие чего соотношение кортизол/ДГЭА-S было резко повышено при меланоме B16 и сочетании B16 + LLC.

Ассоциация хронического стресса с канцерогенезом вызывает все больший интерес в медицинском сообществе. Многие ученые исследовали взаимосвязи между стрессом и онкологической патологией, такой как рак предстательной железы, молочной железы [14], рак желудка [15], рак легкого [16], и обнаружили доказательства того, что хронический стресс может

индуцировать онкогенез и способствовать опухолевой прогрессии. Показано, что нейроэндокринные пути, составляющие ГН-ось и симпатическую нервную систему, тесно связаны со стрессом [17]. При хроническом стрессе нервные импульсы головного мозга могут непрерывно активировать гипоталамус, способствуя выработке фактора высвобождения кортикотропина. Последний, транспортируясь кровью в гипофиз, стимулирует клетки к высвобождению адренокортикотропного гормона, который попадает в кору надпочечников и стимулирует синтез кортикостероидов.

В настоящем исследовании показано, что у самок мышей при всех вариантах роста опухоли увеличение

Таблица 2. Содержание факторов надпочечниковой оси в гипоталамусе, надпочечниках и сыворотке крови самцов мышей

Table 2. The content of adrenal axis factors in hypothalamus, adrenal glands and blood serum of male mice

Показатели / Indicators	Интактные мыши / Intact mice, <i>n</i> = 7	Мыши с B16 / Mice with B16, <i>n</i> = 7	Мыши с B16+LLC / Mice with B16+LLC, <i>n</i> = 7
Гипоталамус / Hypothalamus			
КТ-рилизинг (нг/г тк) / CT-releasing hormone (ng/g t)	0,5 ± 0,04	0,4 ± 0,03 <i>p</i> = 0,0033	0,4 ± 0,031 <i>p</i> = 0,0034
Надпочечники / Adrenal glands			
Кортизол (нМ/г тк) / Cortisol (nM/g t)	4,4 ± 0,5	6,3 ± 0,7 <i>p</i> = 0,0000	10,4 ± 1,2 <i>p</i> = 0,0000
ДГЭА-S (мкМ/г тк) / DHEA-S (mcM/g t)	0,17 ± 0,02	0,24 ± 0,03 <i>p</i> = 0,0001	0,4 ± 0,06 <i>p</i> = 0,0000
Кортизол/ ДГЭА-S / Cortisol/DHEA-S	25,9 ± 2,7	26,3 ± 2,9	26,0 ± 3,1
17-ОНР (нМ/г тк) / 17-OHP (nM/g t)	0,6 ± 0,07	0,45 ± 0,05 <i>p</i> = 0,0232	1,23 ± 0,14 <i>p</i> = 0,0000
Дофамин (нг/г тк) / Dopamine (ng/g t)	35,2 ± 4,1	30,1 ± 3,2	20,1 ± 2,4 <i>p</i> = 0,0000
Норадреналин (нг/г тк) / Noradrenaline (ng/g t)	297,5 ± 32,4	59,8 ± 6,2 <i>p</i> = 0,0000	66,3 ± 7,4 <i>p</i> = 0,0000
Норадреналин/дофамин / Noradrenaline/dopamine	8,5 ± 0,9	2,0 ± 0,24 <i>p</i> = 0,0000	3,3 ± 0,38 <i>p</i> = 0,0000
Сыворотка крови / Blood serum			
Кортизол (нМ/л) / Cortisol (nM/l)	2,4 ± 0,4	62,2 ± 7,1 <i>p</i> = 0,0000	57,5 ± 5,6 <i>p</i> = 0,0000
ДГЭА-S (мкМ/л) / DHEA-S (mcM/l)	0,33 ± 0,05	0,73 ± 0,08 <i>p</i> = 0,0000	0,63 ± 0,06 <i>p</i> = 0,0000
Кортизол/ДГЭА-S / Cortisol/DHEA-S	7,3 ± 0,9	144,7 ± 16,2 <i>p</i> = 0,0000	91,2 ± 9,7 <i>p</i> = 0,0000
17-ОНР (нМ/л) / 17-OHP (nM/l)	0,33 ± 0,04	1,1 ± 0,2 <i>p</i> = 0,0000	0,67 ± 0,08 <i>p</i> = 0,0000

Примечание: *p* – статистически значимо по отношению к показателю у интактных животных.

Note: *p* – value is statistically relevant in relation to the indicator in intact mice.

уровня КТ-релизинга приводит к активному синтезу кортикостероидов в надпочечниках, не уравновешиваемых антагонистом – ДГЭА-S. На этом фоне отмечено повышение уровня норадреналина и соотношения норадреналин/дофамин, т.е. имеют место признаки стресса. В противоположность этому, у самцов падение уровня КТ-релизинга в гипоталамусе сопровождалось увеличением синтеза кортизола, что, однако, нивелировалось повышенным уровнем ДГЭА-S. И на этом фоне блокировался синтез норадреналина.

Известно, что по сравнению с самцами, самки мышей и крыс демонстрируют более устойчивую реакцию оси ГГН, связанную с циркулирующим уровнем эстрадиола, который повышает уровни гормонов стресса во время не угрожающих ситуаций, а также во время и после воздействия стрессоров. Колебания уровней гонадных стероидов у женщин в течение эстрального цикла являются основным фактором, влияющим на половые различия в устойчивости активности ГГН по сравнению с мужчинами [18].

Предшественник андрогенов надпочечников – дегидроэпиандростерон (ДГЭА) – и его сульфатный метаболит (ДГЭА-S) участвуют в краткосрочной и долгосрочной стрессовой реакции, а исследования на людях и лабораторных животных показали, что эти стероиды обладают эффектами, которые компенсируют эффекты кортизола или противостоят им [19]. Таким образом, ДГЭА и ДГЭА-S также могут рассматриваться как важные участники реакции на стресс и потенциальные биомаркеры стресса у животных. Однако разные виды животных могут иметь специфические особенности в синтезе, регуляции и биологической роли этих стероидов для удовлетворения своих физиологических потребностей [20].

На фоне гендерных различий состояния метаболизма надпочечников в сыворотке крови у самок и самцов также отмечалась разнонаправленность реакции на рост опухоли: резкое увеличение соотношения кортизол / ДГЭА-S у самцов и снижение его при LLC или отсутствие его изменений при B16 и сочетанном варианте роста у самок.

Интерес к изучению соотношения глюкокортикоидов и ДГЭА растет, что приводит к лучшему пониманию того, как функционирует ось ГГН [21]. В исследовании Kamin H. S. и Kertes D. A. [22], описывая «антагонистическую динамику» между кортизолом и ДГЭА-S, делают вывод о том, что, поскольку эти вещества «... опосредуют в значительной степени противоположные биологические, неврологические и иммунологические функции... одновременное измерение их уровней может быть важным индикатором чистой глюкокортикоидной активности». Фактически соотношение глюкокортикоидов / ДГЭА-S может быть полезным, хотя может быть невозможно иденти-

фицировать дисфункцию оси ГГН, исследуя только уровни глюкокортикоидов. Вместе с тем, необходимо отметить, что ДГЭА-S является предшественником половых стероидных гормонов.

Известно, что для поддержания гомеостаза организма нейроэндокринная система постоянно контролирует уровни гонадных стероидов, используя рецепторы эстрогена и андрогена, обнаруженные в гипоталамусе. Гипоталамические нейроны, экспрессирующие рецепторы гонадных стероидов, имеют большое значение для правильной регуляции осей ГГН и ГГГ. Нарушение регуляции одной или обеих этих осей может привести к нарушению реакции на стрессовые жизненные события. Колебания эстрадиола и прогестерона, вероятно, ответственны за большинство активационных эффектов в организме самок, тем самым регулируя поведенческие и физиологические реакции стресса [18].

17-ОНР является предшественником как кортизола, так и тестостерона. Нами показано разнонаправленное изменение уровня этого фактора в ткани надпочечников и сыворотке крови самок и самцов мышей при различных вариантах роста опухоли. В сыворотке самок уровень 17-ОНР был снижен при всех вариантах роста опухолей, в ткани надпочечников – только при самостоятельном росте B16 или в сочетании B16 + LLC, тогда как при самостоятельном росте LLC, напротив, отмечено повышение гормона. В сыворотке крови самцов уровень 17-ОНР при самостоятельном росте B16 и его сочетании B16 + LLC был повышен, в ткани надпочечников при самостоятельном росте B16 был снижен, а при сочетании B16 + LLC, напротив, повышен.

Очевидно, что и у самок, и у самцов имеет место половая специфичность дисфункции ГГН-оси в ответ на рост злокачественной опухоли. У самок выявлено повышение КТ-релизинга в гипоталамусе, сопровождаемое подъёмом в надпочечниках всех показателей, характеризующих стресс, блокируемое за счет высоких уровней ДГЭА-S в сыворотке, тогда как у самцов, напротив, снижение содержания КТ-релизинга в гипоталамусе, разнонаправленные изменения показателей в надпочечниках и отсутствие повышения уровня ДГЭА-S в сыворотке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что различия между самостоятельным и сочетанным ростом опухолей зависят от половых особенностей функционирования ГГН-оси. У самок мышей при сочетанном росте опухолей наблюдается снижение реактивности организма по сравнению с самостоятельным вариантом роста, а резкое снижение уровня

дофамина и превалирование норадреналина свидетельствуют об увеличении степени стрессированности организма. Эти изменения уровня компонентов ГГН-оси выявлены не только в надпочечниках, но и в крови. У самцов мышей с сочетанным ростом опухолей по сравнению с самостоятельным ростом меланомы B16 обнаружено увеличение уровня 17-ОНР, кортизола и ДГЭА-S и уменьшение уровня дофамина и норадреналина свидетельствует об активации синтетических процессов в коре и подавлении их в мозговом слое надпочечников, т.е. о наличии дисбаланса в функционировании надпочечников

также с преобладанием стрессорных факторов. Эти реакции в периферическом органе были обусловлены различными изменениями КТ-рилизинга в гипоталамусе – на центральном уровне регуляции ГГН-оси. Таким образом, выявленные факты свидетельствуют о более выраженном стрессовом состоянии организма мышей с сочетанным ростом опухолей, а обуславливающие его механизмы имеют половые особенности: у самок – активация мозгового слоя надпочечников, а у самцов – формирование дисбаланса между активностью кортикального и мозгового слоев надпочечников.

Список источников

- Sheng JA, Bales NJ, Myers SA, Bautista AI, Roueifar M, Hale TM, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. *Front Behav Neurosci*. 2021 Jan 13;14:601939. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939>
- Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Sep;30(3):695–728. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70208-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70208-5)
- Figueiredo HF, Dolgas CM, Herman JP. Stress activation of cortex and hippocampus is modulated by sex and stage of estrus. *Endocrinology*. 2002;143(7):2534–2540. <https://doi.org/10.1210/endo.143.7.8888>
- Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 2004;16(3):272–278. <https://doi.org/10.1111/j.0953-8194.2004.01167.x>
- Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2015 Sep;15(9):563–572. <https://doi.org/10.1038/nrc3978>
- Hondermarck H, Jobling P. The sympathetic nervous system drives tumor angiogenesis. *Trends Cancer*. 2018 Feb;4(2):93–94. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.11.008>
- Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, Nakahara F, Cruz CD, Finley LWS, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. *Science*. 2017 Oct 20;358(6361):321–326. <https://doi.org/10.1126/science.aah5072>
- Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, Shackelford D, Ferrari D, Angst E, et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. *Brain Behav Immun*. 2014 Aug;40:40–47. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.02.019>
- Кит О. И., Котиева И. М., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепятаки Л. К., Бандовкина В. А. и др. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы B16/F10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2019;1(201):106–111. <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1>
- Франциянц Е. М., Нескубина И. В., Черярина Н. Д., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Бандовкина В. А. и др. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(3):13–22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2>
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021, 252 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>, Дата обращения: 29.10.2022.
- Тихонова С. Н., Розенко Д. А., Ушакова Н. Д., Попова Н. Н., Скопинцев А. М., Шульга А. В. и др. Оптимизация анестезиологической тактики в хирургическом лечении первично-множественного немелкоклеточного рака лёгкого. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(2):42–49. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-5>
- Франциянц Е. М., Горошинская И. А., Трифанов В. С., Шумарин К. А., Каплиева И. В., Черярина Н. Д. и др. Содержание нейротрофинов в коре головного мозга мышей обоего пола с первично-множественными злокачественными новообразованиями. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;4:87. <https://doi.org/10.17513/spno.31867>
- Cui B, Luo Y, Tian P, Peng F, Lu J, Yang Y, et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells. *J Clin Invest*. 2019 Mar 1;129(3):1030–1046. <https://doi.org/10.1172/jci121685>
- Zhang X, Zhang Y, He Z, Yin K, Li B, Zhang L, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2. *Cell Death Dis*. 2019;10(11):788. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2030-2>

16. Chen H, Liu D, Guo L, Cheng X, Guo N, Shi M. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating β -adrenergic signaling. *J Pathol*. 2018 Jan;244(1):49–60. <https://doi.org/10.1002/path.4988>
17. Jackson M. The stress of life: a modern complaint? *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):300–301. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60093-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60093-3)
18. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017 Sep;20(5):476–494. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>
19. Sahu P, Gidwani B, Dhongade HJ. Pharmacological activities of dehydroepiandrosterone: A review. *Steroids*. 2020 Jan;153:108507. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108507>
20. Rege J, Garber S, Conley AJ, Elsey RM, Turcu AF, Auchus RJ, et al. Circulating 11-oxygenated androgens across species. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Jun;190:242–249. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.005>
21. Sollberger S, Ehler U. How to use and interpret hormone ratios. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jan;63:385–397. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.031>
22. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav*. 2017 Mar;89:69–85. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.018>

References

1. Sheng JA, Bales NJ, Myers SA, Bautista AI, Roueifar M, Hale TM, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. *Front Behav Neurosci*. 2021 Jan 13;14:601939. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.601939>
2. Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Sep;30(3):695–728. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70208-5](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70208-5)
3. Figueiredo HF, Dolgas CM, Herman JP. Stress activation of cortex and hippocampus is modulated by sex and stage of estrus. *Endocrinology*. 2002;143(7):2534–2540. <https://doi.org/10.1210/endo.143.7.8888>
4. Lund TD, Munson DJ, Haldy ME, Handa RJ. Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 2004;16(3):272–278. <https://doi.org/10.1111/j.0953-8194.2004.01167.x>
5. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2015 Sep;15(9):563–572. <https://doi.org/10.1038/nrc3978>
6. Hondermarck H, Jobling P. The sympathetic nervous system drives tumor angiogenesis. *Trends Cancer*. 2018 Feb;4(2):93–94. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.11.008>
7. Zahalka AH, Arnal-Estapé A, Maryanovich M, Nakahara F, Cruz CD, Finley LWS, et al. Adrenergic nerves activate an angio-metabolic switch in prostate cancer. *Science*. 2017 Oct 20;358(6361):321–326. <https://doi.org/10.1126/science.aah5072>
8. Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA, Shackelford D, Ferrari D, Angst E, et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. *Brain Behav Immun*. 2014 Aug;40:40–47. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.02.019>
9. Kit OI, Kotieva IM, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Bandovkina VA, et al. Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/F10 melanoma in male mice. *Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2019;1(201):106–111. (In Russ.). <https://doi.org/10.23683/0321-3005-2019-1>
10. Frantsiyants EM, Neskubina IV, Cheryarina ND, Surikova EI, Shikhlyarova AI, Bandovkina VA, et al. Functional state of cardiomyocyte mitochondria in malignant process in presence of comorbid pathology in experiment. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):13–22. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-2>
11. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 252 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf>, Accessed 29.10.2022
12. Tikhonova SN, Rozenko DA, Ushakova ND, Popova NN, Skopintsev AM, Shulga AV, et al. Optimization of anesthetic tactics in the surgical treatment of multiple primary non-small cell lung cancer. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(2):42–49. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-5>
13. Frantsiyants EM, Goroshinskaya IA, Trifanov VS, Shumarin KA, Kaplieva IV, Cheryarina ND, et al. Level of neurotrophins in the cerebral cortex of mice of both sexes with primary-multiple malignancies. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;4:87. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31867>
14. Cui B, Luo Y, Tian P, Peng F, Lu J, Yang Y, et al. Stress-induced epinephrine enhances lactate dehydrogenase A and promotes breast cancer stem-like cells. *J Clin Invest*. 2019 Mar 1;129(3):1030–1046. <https://doi.org/10.1172/jci121685>

15. Zhang X, Zhang Y, He Z, Yin K, Li B, Zhang L, et al. Chronic stress promotes gastric cancer progression and metastasis: an essential role for ADRB2. *Cell Death Dis.* 2019;10(11):788. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2030-2>
16. Chen H, Liu D, Guo L, Cheng X, Guo N, Shi M. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating β -adrenergic signaling. *J Pathol.* 2018 Jan;244(1):49–60. <https://doi.org/10.1002/path.4988>
17. Jackson M. The stress of life: a modern complaint? *Lancet.* 2014 Jan 25;383(9914):300–301. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60093-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60093-3)
18. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress.* 2017 Sep;20(5):476–494. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>
19. Sahu P, Gidwani B, Dhongade HJ. Pharmacological activities of dehydroepiandrosterone: A review. *Steroids.* 2020 Jan;153:108507. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.108507>
20. Rege J, Garber S, Conley AJ, Elsey RM, Turcu AF, Auchus RJ, et al. Circulating 11-oxygenated androgens across species. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 Jun;190:242–249. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.005>
21. Sollberger S, Ehlert U. How to use and interpret hormone ratios. *Psychoneuroendocrinology.* 2016 Jan;63:385–397. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.031>
22. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav.* 2017 Mar;89:69–85. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.11.018>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800

Сурикова Екатерина Игоревна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, ResearcherID: AAE-4168-2022, Scopus Author ID: 37026863400

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Трелитакис Лидия Константиновна – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 7343599, ResearcherID: AAG-9218-2019, Scopus Author ID: 55357624700

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, ResearcherID: AAG-8731-2019, Scopus Author ID: 6507509066

Верескунова Александра Алексеевна – студент, ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>

Котиева Инга Мовлиевна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665, ResearcherID: AAJ-8320-2021, Scopus Author ID: 56300093600

Шумарин Константин Александрович – аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4362-9303>, SPIN: 5042-4897, AuthorID: 1090463, ResearcherID: AAK-1213-2021

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, general director's substitute for science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, ResearcherID: AAE-3540-2019, Scopus Author ID: 23994000800.

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at laboratory of malignant tumor pathogenesis study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, ResearcherID: AAE-4168-2022, Scopus Author ID: 37026863400

Natalia D. Cheryarina – laboratory assistant at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Lidija K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biol.), researcher assistant at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359, ResearcherID: AAG-9218-2019, Scopus Author ID: 55357624700

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, ResearcherID: AAG-8731-2019, Scopus Author ID: 6507509066

Alexandra A. Vereskunova – student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>

Inga M. Kotieva – D.Sci. (Med.), senior researcher at the laboratory of malignant tumor pathogenesis study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>, SPIN: 3478-5811, AuthorID: 637665, ResearcherID: AAJ-8320-2021, Scopus Author ID: 56300093600

Konstantin A. Shumarin – PhD student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4362-9303>, SPIN: 5042-4897, AuthorID: 1090463, ResearcherID: AAK-1213-2021

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher, laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior research fellow at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, ResearcherID: Y-2277-2018, Scopus Author ID: 6602191458

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – идея, разработка методологии, дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации;

Бандовкина В. А. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание исходного текста, подбор литературы;

Каплиева И. В. – разработка методологии, дизайн исследования, анализ и интерпретация данных;

Сурикова Е. И. – техническое редактирование и подготовка рукописи к публикации;

Погорелова Ю. А. – выполнение ИФА-анализа, подбор литературы, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;

Черярина Н. Д. – выполнение ИФА-анализа, статистическая обработка результатов;

Трепитакки Л. К. – проведение эксперимента;

Нескубина И. В. – техническое редактирование и подготовка рукописи к публикации;

Верескунова А. А. – проведение эксперимента, подбор литературы, оформление библиографии;

Котиева И. М. – идея, дизайн исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации;

Шумарин К. А. – проведение эксперимента, статистическая обработка результатов;

Шихлярова А. И. – научное редактирование, доработка текста;

Горошинская И. А. – научное редактирование, доработка текста;

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contribution:

Frantsiyants E. M. – idea, methodology development, study design, final approval of the manuscript for publication;

Bandovkina V. A. – collection, analysis and interpretation of data, writing the original text, selection of literature;

Kaplieva I. V. – methodology development, study design, data analysis and interpretation;

Surikova E. I. – technical editing and preparation of the manuscript for publication;

Pogorelova Yu. A. – performing ELISA analysis, selection of literature, bibliography, preparation of illustrations;

Cheryarina N. D. – performing ELISA analysis, statistical processing of the results;

Trepitaki L. K. – conducting an experiment;

Neskubina I. V. – technical editing and preparation of the manuscript for publication;

Vereskunova A. A. – conducting an experiment, selecting literature, designing a bibliography;

Kotieva I. M. – idea, study design, final approval of the manuscript for publication;

Shumarin K. A. – conducting an experiment, statistical processing of the results;

Shikhlyarova A. I. – scientific editing, text revision;

Goroshinskaya I. A. – scientific editing, text revision;

The authors contributed equally to this article.