



УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ТКАНИ ЛЕГКОГО БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Д. А. Харагезов, В. А. Бандовкина[✉], А. И. Шихлярова, Н. Д. Черярина, Ю. А. Погорелова, Ю. Н. Лазутин, А. Г. Милакин, И. А. Лейман, О. Н. Статешный, Т. Г. Айрапетова, И. А. Горошинская

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение уровня половых гормонов и кортизола в ткани легкого больных раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

Пациенты и методы. Материалом для исследования послужили образцы легочной ткани, полученные в результате открытой биопсии при выполнении радикальных операций у 60 больных с морфологически верифицированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIА стадии ($cT_{1-3}N_xM_0$). Средний возраст больных составил $59,11 \pm 2,9$ года. При госпитализации все пациенты имели отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 из носоглотки. Основываясь на анамнестических данных, собранных с помощью специальной анкеты, в зависимости от тяжести клинического течения COVID-19 были сформированы основная и контрольная группы. В основную группу вошли 30 больных НМРЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести форме, потребовавшей госпитализации; контрольную группу аналогично составили 30 пациентов с НМРЛ, у которых инфекция SARS-CoV-2 протекала бессимптомно или в легкой форме. Все пациенты перенесли COVID-19 от 3 и более месяцев до начала лечения НМРЛ. Количественную оценку содержания эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), прогестерона (Р4) и кортизола (К) определяли методом РИА в 10 % гомогенатах образцов опухоли и линии резекции.

Результаты. В основной группе у женщин в линии резекции выявили повышение Е2 в 1,7 раза, кортизола – в 1,5 раза, Р4 – в 4,1 раза на фоне снижения в 1,3 раза Т, а у мужчин повышенный в среднем в 1,8 раза уровень Т и Р4 ($p < 0,05$). В образцах опухоли у женщин и мужчин основной группы установлено увеличение уровня Е2 в среднем в 1,7 раза и повышение кортизола в 1,8 раза ($p < 0,05$) только у женщин.

Заключение. Тяжелое течение COVID-19 способствовало изменению гормонального фона как непораженной ткани легкого, особенно выраженное у женщин, так и самой опухоли. Вероятней всего нам стоит ожидать не только рост заболеваемости раком легкого, особенно у женского пола, но и изменение его течения, ответа на противоопухолевую терапию и, возможно, увеличение осложнений и неблагоприятных исходов.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, COVID-19, эстрадиол, тестостерон, прогестерон, кортизол

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н., Айрапетова Т. Г., Горошинская И. А. Уровень половых стероидов в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(2): 10–20. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-1>, EDN: UQAAEN

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии». Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 21.11.2022; одобрена после рецензирования 12.04.2023; принята к публикации 23.05.2023.

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Харагезов Д. А., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Лазутин Ю. Н., Милакин А. Г., Лейман И. А., Статешный О. Н., Айрапетова Т. Г., Горошинская И. А., 2023

LEVELS OF SEX STEROIDS IN LUNG TISSUES OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER COVID-19 OF DIFFERENT SEVERITY

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, D. A. Haragezov, V. A. Bandovkina✉, A. I. Shikhlyarova, N. D. Cheryarina, Yu. A. Pogorelova, Yu. N. Lazutin, A. G. Milakin, I. A. Lejman, O. N. Stateshnyy, T. G. Ayrapetova, I. A. Goroshinskaya

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

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study. To analyze levels of sex hormones and cortisol in lung tissues of patients with lung cancer with previous COVID-19 of different severity.

Materials and methods. The material for the study included samples of lung tissues obtained after open biopsy at radical surgery from 60 patients with morphologically verified stage I–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) ($cT_{1-3}N_xM_0$). The mean age of patients was 59.11 ± 2.9 years. All patients had negative results of SARS-CoV-2 nasopharyngeal swab PCR testing at hospitalization. Based on the anamnestic data collected using a special questionnaire, the main and control groups were formed depending on COVID-19 severity. The main group included 30 NSCLC patients (15 men and 15 women) after severe or moderate COVID-19 who had required hospitalization; the control group included 30 patients with NSCLC after asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection. All patients underwent COVID-19 infection for 3 months or more before the start of NSCLC treatment. Quantitative assessment of estradiol (E2), testosterone (T), progesterone (P4) and cortisol (C) was performed by RIA in 10 % homogenates of the tumor and resection line tissues.

Results. Resection line tissues in women of the main group showed an increase of E2 by 1.7 times, C by 1.6 times, P4 by 4.1 times, and a decrease of T by 1.3 times; in men, levels of T and P4 were increased on average by 1.8 times ($p < 0.05$). Tumor samples in men and women of the main group demonstrated increased E2 by 1.7 times, and C by 1.8 times in women only ($p < 0.05$).

Conclusions. Severe COVID-19 changed the hormonal profile of unaffected lung tissues, especially in women, and the tumor itself. Most likely, we should expect the increase in the incidence of lung cancer, especially in females, and also changes in its course, response to antitumor therapy and, possibly, higher rates of complications and adverse outcomes.

Keywords:

non-small cell lung cancer, COVID-19, estradiol, testosterone, progesterone, cortisol

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Haragezov D. A., Bandovkina V. A., Shikhlyarova A. I., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A., Lazutin Yu. N., Milakin A. G., Lejman I. A., Stateshnyy O. N., Ayrapetova T. G., Goroshinskaya I. A. Levels of sex steroids in lung tissues of patients with non-small cell lung cancer after COVID-19 of different severity. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(2): 10-20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-2-1>, EDN: UQAAEN

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study was approved by the Ethics Council of the NMRC of Oncology. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 21.11.2022; approved after reviewing 12.04.2023; accepted for publication 23.05.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легких представляет собой ведущую причину смерти от рака в мире. Выявлены половые различия в показателях заболеваемости и смертности от различных видов рака легкого, но биологические и эндокринные механизмы, лежащие в основе этих различий, еще не определены. В то время как аденокарцинома легкого чаще встречается у женщин, чем у мужчин, плоскоклеточный рак демонстрируют противоположную картину или не имеет половых различий [1]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что как биологические (половые), так и социальные (гендерные) факторы могут влиять на уровень заболеваемости раком легких. Хотя заболеваемость карциномой легкого как у мужчин, так и у женщин в возрасте до 40 лет относительно низка, в большинстве групп населения она увеличивается с возрастом [2].

Рак легкого обладает различными гистологическими подтипами опухолей и специфическими генетическими мутациями, которые могут определять эффективность противоопухолевого лечения, а также риск побочных явлений, а, возможно, и течение вирусных инфекций [3, 4].

Симптомы и смертность от COVID-19 во многом связаны с его разрушительным воздействием на легкие. Пандемия COVID-19 потенциально имеет определенную гендерную специфичность с точки зрения уровня инфицирования и смертности. Таким образом, растет интерес к роли половых гормонов в биологии легких, механизмах инфекции и иммунологических реакциях. Исторически наиболее хорошо изученной из этих трех факторов была роль гормонов в иммунологических реакциях. Однако в ответ на пандемию COVID-19 увеличилось количество публикаций, в которых исследуется, как мужские и женские половые гормоны контролируют различные аспекты биологии и функции легких, а также их потенциальная роль в регуляции генов/белков внутри легких необходимая для реализации вирусной инфекции [5]. Выявленные гендерные различия в тяжести протекания COVID-19 предполагают возможность того, что половые гормоны и связанные с ними рецепторы играют роль в том, как организм реагирует на вирус SARS-CoV-2 (который вызывает COVID-19) [6]. Некоторые исследователи не находят половых различий в уровнях инфицирования SARS-CoV-2 [7]. Другие свидетельствуют о том, что тяжесть и заболеваемость COVID-19 значительно выше у мужчин [8]. Есть информация о половых различиях в реакции на вирусные инфекции, в частности, облысение по мужскому типу (андрогенная алопеция), связанное с повышенной активностью андрогенов, коррелировало с повышенным риском заражения

COVID-19, что указывает на причастность половых гормонов [9]. Потенциальная роль гормонов в механизмах развития заболевания была также показана в анализе с использованием приложения для отслеживания симптомов COVID-19, которое показало, что случаи инфицирования и госпитализации были значительно ниже у женщин в возрасте 18–45 лет, принимающих оральные контрацептивы, по сравнению с женщинами того же возраста, не использовавшими оральные контрацептивы [10]. Конечно, существуют социальные гендерные особенности, связанные с полом, которые могут повлиять на инфицирование и смертность от COVID-19, например, мужчины чаще курят, что увеличивает экспрессию рецепторов ангиотензин-превращающего фермента [11]. В целом, по-видимому, существует гендерная и гормональная предвзятость в тяжести инфекций COVID-19.

Исследования показали, что на протяжении эмбрионального развития и полового созревания на структуру и функциональную активность легких могут влиять лиганды рецепторов андрогенов и глюкокортикоидных рецепторов, а также рецепторов эстрогенов. Появляется все больше свидетельств гендерных различий с точки зрения тяжести COVID и потенциальной роли гормонов и их ядерных рецепторов-мишеней в опосредованной инфекции COVID-19. В частности, было показано, что инфицирование клеток легких вирусом SARS-CoV-2 (который вызывает COVID-19), а также родственными вирусами облегчается белками клетки-хозяина, регулируемые стероидными гормонами, особенно андрогенами [12].

В последние годы возрос интерес к изучению того, могут ли половые гормоны, такие как эстрогены, андрогены и прогестерон, способствовать канцерогенезу легких [12, 13]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что эстрогены играют значительную роль в развитии рака легкого, а также в неблагоприятном прогнозе у пациенток с этим заболеванием [14]. В то время как роль половых гормонов в других типах рака, поражающих женщин или мужчин, была определена и описана, мало что известно о влиянии половых гормонов на рак легких. Одним из выявленных на сегодняшний день потенциальных механизмов является синергизм между эстрогеном и некоторыми соединениями табака, а также мутации онкогенов, вызывающие экспрессию метаболических ферментов, что приводит к усиленному образованию активных форм кислорода и аддуктов ДНК и последующему канцерогенезу легких [1]. Хотя исследования, изучающие половые гормоны и их рецепторы в легких, достаточно ограничены, легкие являются гормоночувствительным органом, имеющим рецепторы для эстрогенов – ER α и ER β , а также рецептор прогестерона – PR, а также ряд ферментов,

участвующих в метаболизме стероидных гормонов. В развивающемся легком мышцы обнаруживаются андрогены тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ), основной циркулирующий эстроген эстрадиол (Е2) и предшественник андрогена/эстрогена, андростендион. ДГТ был обнаружен только в мужских легких, в то время как тестостерон и андростендион были выше у мужчин, чем у женщин, а Е2 выше у женщин по сравнению с мужчинами [11, 12].

На сегодняшний день механизмы, с помощью которых репродуктивные гормоны могут способствовать развитию, прогрессированию и/или тяжести рака легкого, особенно протекающего на фоне COVID-19, полностью не выяснены.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня половых гормонов и кортизола в ткани легкого больных раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы легочной ткани, полученные в результате открытой биопсии при выполнении радикальных операций у больных морфологически верифицированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) I–IIIA стадии (cT1–3NXM0): ткани опухоли и ткани вне зоны опухолевого роста. Проведение исследования одобрено советом по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии» г. Ростова-на-Дону Минздрава РФ. Участники исследования дали письменное информированное согласие на медицинское вмешательство, операцию, обработку персональных данных и забор биологического материала в соответствии с Хельсинкской декларацией.

В исследование включено 60 пациентов мужского и женского пола. До операции все больные прошли стандартное рентгенологическое обследование для исключения метастатического заболевания: компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости, а также КТ или МРТ головного мозга. Некоторым больным по их просьбе выполнена 1-ФДГ ПЭТ-КТ, но это исследование было не обязательным. По клиническим показаниям выполнялась остеосцинтиграфия. Клиническая стадия НМРЛ устанавливалась с использованием TNM классификации рака легкого Union for International Cancer Control / American Joint Committee on Cancer classification system, версия 8.

Включенными в исследование считались пациенты в возрасте 18 лет и старше с морфологически верифицированным НМРЛ, перенесшие инфекцию SARS-CoV-2, которым планировалось радикальное хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии, билобэктомии или пневмонэктомии с медиастиналь-

ной лимфодиссекцией. По шкале ECOG исходный статус больных был 0–2 балла, объем форсированного выдоха за 1 с более 1,5 л или более 70 % от должного и нормальные показатели стандартных лабораторных тестов, включая общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, коагулограмму, свидетельствующие об отсутствии функциональных расстройств органов и систем. В исследование не включались больные после неoadъювантной химиотерапии, с синхронным контралатеральным раком легкого, со злокачественными новообразованиями других локализаций, сахарным диабетом и с недавними менее 6 мес. тяжелыми сердечными, легочными или воспалительными заболеваниями, кроме COVID-19.

При госпитализации все пациенты имели отрицательный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 из носоглотки. Основываясь на анамнестических данных, собранных с помощью специальной анкеты, в зависимости от тяжести клинического течения COVID-19 были сформированы основная и контрольная группы. В основную группу вошли 30 больных НМРЛ (15 мужчин и 15 женщин), перенесших COVID-19 в тяжелой и средней тяжести форме, потребовавшей госпитализации, контрольную группу аналогично составили 30 пациентов с НМРЛ, у которых инфекция SARS-CoV-2 протекала бессимптомно или в легкой форме. Все пациенты перенесли COVID-19 от 3 и более месяцев до начала лечения НМРЛ. Средний возраст больных составил $59,11 \pm 2,9$ года, достоверных различий сравниваемых групп по антропометрическим и клиническим показателям не установлено.

Количественную оценку содержания эстрадиола, тестостерона, прогестерона и кортизола определяли методом РИА (Immunotech, Чехия).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10. Нормальность оценивали с помощью методов Колмогорова-Смирнова, различия между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как показатель статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных контрольной группы в линии резекции обнаружены половые различия в содержании эстрадиола, тестостерона и кортизола, причем уровень Е2 оказался выше у мужчин – в контрольной группе в 2 раза, а содержание тестостерона и кортизола выше у женщин – в контрольной группе в 2,6 раза и в 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$). У больных основной группы уровень прогестерона у женщин был выше, чем у мужчин в 2,3 раза, кортизола в 2 раза, Е2, на-

против, ниже в 1,4 раза ($p < 0,05$), концентрация тестостерона не имела значимых отличий (таблица).

Сравнительный анализ показателей стероидных гормонов в линии резекции у больных НМРЛ в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 показал, что у женщин основной группы, по сравнению с контрольной, уровень эстрадиола был выше в 1,7 раза, Р4 – в 4,1 раза, кортизола – в 1,5 раза, а тестостерона – ниже в 1,3 раза ($p < 0,05$).

У мужчин основной группы, по сравнению с контрольной уровень тестостерона и прогестерона оказался выше в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$), содержание Е2 и кортизола не имело значимых отличий.

У пациентов контрольной группы в образцах опухоли отмечены половые особенности содержания Е2, Р4 и кортизола, уровень данных гормонов был выше у мужчин в 1,3 раза, в 1,7 раза и в 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). У больных основной группы напротив, в образцах опухоли у женщин оказалась выше в 1,4 раза концентрация тестостерона,

но ниже в 1,6 раза уровень прогестерона ($p < 0,05$), тогда как содержание Е2 и кортизола не имело половых особенностей.

Следует отметить, что в основной группе в опухоли уровень Е2 отличался от показателей в группе контроля – у мужчин был выше в 1,6 раза, у женщин в 1,8 раза ($p < 0,05$). Кроме того, у женщин основной группы в опухоли был выше уровень прогестерона в 1,3 раза и кортизола в 1,8 раза ($p < 0,05$), остальные стероиды в образцах опухоли не имели различий в зависимости от тяжести COVID-19.

В образцах опухоли, по сравнению с линией резекции у мужчин контрольной и основной групп оказалось выше содержание Е2 в 1,4 раза и в 2 раза соответственно, Р4 в 3 раза и в 2 раза, но ниже уровень Т в 1,9 раза и в 3,7 раза ($p < 0,05$). Показатели кортизола не имели значимых различий только в основной группе, в контрольной оказались ниже в опухоли в 1,4 раза, по сравнению с образцами линии резекции.

Таблица. Содержание стероидных гормонов в опухоли и линии резекции у больных НМРЛ в зависимости от тяжести течения COVID-19

Table. Steroid hormone levels in tumor and resection line tissue samples taken from NSCLC patients, depending on the COVID-19 flow severity

Группы / Groups	Пол/ Sex	Эстрадиол, Пм/Г Тк / Estradiol pm/g t	Тестостерон, Пм/Г Тк / Testosterone pm/g t	Прогестерон, Пм/Г Тк / Progesterone, pm/g t	Кортизол, Нм/Г Тк / Cortisol nm/g t
Линия резекции / Resection line					
Контрольная / Control	Мужчины / Males	60,75 ± 3,19	770,7 ± 36,10	436,0 ± 16,96	59,33 ± 3,04
	Женщины / Females	30,25 ± 1,31 ²	1977,4 ± 55,45 ²	440,47 ± 19,19	77,97 ± 2,40 ²
Основная / Main	Мужчины / Males	70,14 ± 2,91	1366,37 ± 25,1 ¹	787,73 ± 27,1 ¹	58,32 ± 1,99
	Женщины / Females	51,41 ± 1,91 ^{1,2}	1559,9 ± 39,53 ¹	1799,0 ± 23,25 ^{1,2}	115,26 ± 5,76 ^{1,2}
Опухоль / Tumor					
Контрольная / Control	Мужчины / Males	87,73 ± 2,75 ³	401,30 ± 21,59 ³	1318,0 ± 60,4 ³	41,31 ± 2,37 ³
	Женщины / Females	65,10 ± 2,37 ^{2,3}	420,13 ± 25,94 ³	777,3 ± 30,57 ^{2,3}	26,83 ± 1,70 ^{2,3}
Основная / Main	Мужчины / Males	140,67 ± 3,26 ^{1,3}	365,80 ± 10,05 ³	1558,9 ± 47,84 ³	48,23 ± 1,79
	Женщины / Females	117,54 ± 4,81 ^{1,3}	520,13 ± 19,63 ^{2,3}	1002,97 ± 44,59 ^{1,2,3}	47,43 ± 2,06 ^{1,3}

Примечание: статистически значимо по отношению: ¹ – к соответствующему показателю в контрольной группе; ² – к показателю у мужчин в соответствующей группе; ³ – к соответствующему показателю в ткани линии резекции; г тк – грамм ткани ($p < 0,05$).

Note: considered statistically significant in relation to: ¹ – to the corresponding value in control group; ² – to the value in males of the corresponding group;

³ – to the values in the resection line of the corresponding group; g t – gram of tissue ($p < 0,05$).

В образцах опухоли, по сравнению с линией резекции у женщин контрольной и основной группы также, как и у мужчин оказалось выше содержание E2 в среднем в 2,3 раза, но ниже Т в 4,7 раза и в 3 раза соответственно, и ниже кортизол в 2,9 раза и в 2,4 раза соответственно. Что касается Р4, то в опухоли у женщин контрольной группы его значения были выше в 1,8 раза, чем в линии резекции, тогда как в основной группе напротив – ниже в 1,8 раза ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействие эндокринных факторов, связанных с полом, обеспечивает механизм, который хотя бы частично объясняет более тяжелую форму COVID-19 у мужчин по сравнению с женщинами. Различные концентрации эстрогена, прогестерона и андрогена у женщин и мужчин, вероятно, будут влиять на исходы COVID-19. Это важно по двум основным причинам: во-первых, потому что COVID-19 может изменять, пусть даже временно, функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, снижая секрецию гонадных гормонов, а также потому, что гонадные гормоны поддаются терапевтическому вмешательству [15].

В настоящее время известно, что половая специфичность в физиологии дыхания выражается двумя путями: гормональным балансом, половые стероиды локально синтезируются легкими, и анатомическими особенностями, при этом женщины характеризуются меньшими объемами на всех уровнях дыхательной системы [12, 16]. Также, половые гормоны оказывают влияние на иммунитет и восприимчивость к инфекционным заболеваниям [17], в частности исходы от инфекции гриппа, респираторного вируса, способного индуцировать фенотип цитокинового шторма, улучшаются при повышении уровня эстрогенов [18]. Баланс андрогенов и эстрогенов может модулировать взаимодействие вирус-хозяин и иммунный ответ, поскольку эстроген усиливает противовирусную защиту и иммунную активность, в то время как андроген проявляет иммунодепрессивное действие [19]. Во время эпидемии SARS-CoV2 инфицированные мужчины умирали в два раза чаще, чем женщины [7, 20]. Женщины в пременопаузе, у которых обычно наблюдается более высокая концентрация эстрогенов, чем у мужчин, имеют более низкий риск тяжелой коронавирусной инфекции [21].

Рак легкого также имеет половую специфичность и является первым по частоте встречаемости у мужчин. Кроме того, карцинома легкого считается ведущей причиной смертности от рака, как у мужчин, так и у женщин во всем мире [1]. На наш взгляд ткань вне зоны опухолевого роста (условно интактная) представляет особый интерес, так как с одной стороны она была подвержена воспалительному процессу, вызван-

ному коронавирусной инфекцией различной степени тяжести, а с другой стороны, эта ткань является частью легкого, в котором развивается злокачественная опухоль. Наше исследование показало, что тяжело перенесенный COVID-19 повлиял на гормональный фон непораженного опухолью легкого у больных НМРЛ, изменения имели половую специфику и были более выражены у женщин. Так, у женщин основной группы в непораженном опухолевом процессе линии резекции мы выявили гиперэстрогению, гиперкортизолемию, повышенное содержание прогестерона на фоне снижения тестостерона; а у мужчин повышенный уровень тестостерона и прогестерона. Общим моментом у мужчин и женщин основной группы оказалась более высокая концентрация прогестерона в линии резекции, но в зависимости от пола изменялись эстрадиол и тестостерон. То есть тяжелое течение COVID-19 способствовало накоплению эстрадиола в ткани легкого у женщин и тестостерона у мужчин с НМРЛ.

Имеется ряд исследований, которые указывают на то, что эстрогены, особенно 17β-эстрадиол, способствуют созреванию нескольких типов тканей, включая легкие. У женщин репродуктивного возраста риск развития НМРЛ ассоциирован с повышенным уровнем эстрогенов, а тяжесть протекания заболевания связывают с эстроген-активируемыми клеточными сигнальными путями, такими как ERs/GPERs/EGFRs/ERRs. Кроме того, общие связи между метаболизмом эстрогенов и употреблением табака усугубляют канцерогенное действие последнего в легких. Компоненты сигаретного дыма активируют цитохром P450 1B1 (CYP1B1), фермент, участвующий в метаболизме эстрогенов, наряду с синтезом соответствующих производных катехоламинов. Промежуточные продукты и продукты, образующиеся при этом, накапливаются в виде активных форм кислорода (АФК), одновременно преобладавая в виде аддукта ДНК, который коллективно искажает генетический материал [12].

Наши знания о влиянии тестостерона на контроль дыхания ограничены, что затрудняет определение его роли в патофизиологии рака легкого [22]. Однако имеются данные о том, что, ингибируя ароматизацию тестостерона в эстрогены, никотин повышает уровень тестостерона в легочной ткани [12]. Zhao Y. с соавторами обнаружили, что низкие концентрации тестостерона и оцененная активность ароматазы были обратно связаны с риском рака легких у никогда не курящих женщин в постменопаузе. А у женщин была предложена аналогичная обратная связь вероятности развития рака легких с содержанием эстрадиола [23]. Другая исследовательская группа обнаружила, что андрогены способствуют поляризации макрофагов M2, что усиливает рост опухоли и подавляет противоопухолевый иммунный ответ [24]. Совсем

недавно сообщалось, что рост опухоли НМРЛ частично запускался miR-224–5p, которая ингибирует рецепторы андрогенов и регулирует эпителиально-мезенхимальный переход [25].

Общим, не зависящим от пола изменением, оказалось повышение уровня прогестерона в линии резекции у больных основной группы. Несмотря на то, что регуляторные эффекты прогестерона на легочную ткань изучены мало, предполагают, что данный стероид регулирует сократительную способность гладких мышц бронхов, оказывает наиболее сильное сосудорасширяющее действие на легочные артерии. Рецепторы прогестерона экспрессируются в фиброзных участках в случае обычной интерстициальной пневмонии [16]. Некоторые данные указывают на активную роль прогестерона в канцерогенезе легких [26]. Исследования показали, что рецепторы прогестерона обычно присутствуют в неопухолевых тканях легких по сравнению с раковой тканью и локализуются, в основном, как в ядре, так и во внеядерных областях легкого. В других исследованиях было высказано предположение, что увеличение продукции VEGF и пролиферации эндотелиальных клеток связано с комбинацией эстрогена и прогестерона при НМРЛ [27].

Интересным оказалось то, что на гормональный статус опухоли тяжело перенесенный COVID-19 повлиял меньше, чем на линию резекции, повысив уровень E2 в среднем в 1,7 раза как у мужчин, так и у женщин и повысив уровень кортизола в 1,8 раза только у женщин. Было установлено, что эстрогены могут вызывать рак легких через прямое или косвенное воздействие на пре/неопластические клетки и фибробласты легких соответственно [26]. Эстро-

гены могут действовать как прямые или косвенные канцерогены, либо изменяя пролиферацию клеток, либо регулируя факторы роста клеток. Оба рецептора эстрогенов экспрессируются в нормальной и раковой легочной ткани и регулируют развитие легких, воспаление и рак [28].

Некоторые исследователи показали, что именно активация кортизолом минералокортикоидного рецептора играет ключевую роль в патогенезе COVID-19 и его осложнений, в том числе и стимуляцию цитокинового шторма [29]. Мы предполагаем, что повышение уровня кортизола у женщин основной группы как в линии резекции, так и в опухоли является неблагоприятным фактором, способным усугублять течение злокачественного процесса. Имеются сведения о том, что повышение уровня кортизола способствует церебральному метастазированию при РМЖ [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, из данного исследования можно сделать вывод о том, что тяжело перенесенное заболевание COVID-19 оказывает влияние на гормональный фон ткани легкого у пациентов обоего пола, это особенно выражено у женщин. Учитывая тот факт, что пандемия COVID-19 уже внесла свои коррективы в частоту возникновения и тяжесть различных злокачественных опухолей, вероятней всего, нам стоит ожидать не только рост заболеваемости раком легкого, особенно у лиц женского пола, но и изменение его течения, ответа на противоопухолевую терапию и, возможно, увеличение осложнений и неблагоприятных исходов.

Список источников

1. Fuentes N, Silva Rodriguez M, Silveyra P. Role of sex hormones in lung cancer. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021 Oct;246(19):2098–2110. <https://doi.org/10.1177/15353702211019697>
2. Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, Ferlay J, Jemal A. Lung cancer incidence in young women vs. young men: a systematic analysis in 40 countries. *Int J Cancer* 2020;147:811–819. <https://doi.org/10.1002/ijc.32809>
3. Kutilin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, Pyltsin SP, Leiman IA, Karnaukhov NS, Kit OI. Copy number variation in tumor cells and extracellular DNA in patients with lung adenocarcinoma *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(6):771–778. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04620-y>
4. Харегезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., и др. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки». *Южно-Российский онкологический журнал*. 2021;2(4):38–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>
5. Leach DA, Brooke GN, Bevan CL. Roles of steroid receptors in the lung and COVID-19. *Essays Biochem*. 2021 Dec 17;65(6):1025–1038. <https://doi.org/10.1042/ebc20210005>
6. Kocher K, Delot-Vilain A, Spencer D, LoTempio J, Delot EC. Paucity and Disparity of Publicly Available Sex-Disaggregated Data for the COVID-19 Epidemic Hamper Evidence-Based Decision-Making. *Arch Sex Behav*. 2021 Feb;50(2):407–426. <https://doi.org/10.1007/s10508-020-01882-w>
7. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>

8. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
9. Goren A, Cadegiani FA, Wambier CG, Vano-Galvan S, Tosti A, Shapiro J, et al. Androgenetic alopecia may be associated with weaker COVID-19 T-cell immune response: An insight into a potential COVID-19 vaccine booster. *Med Hypotheses.* 2021 Jan;146:110439. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110439>
10. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Ni Lochlainn M, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One.* 2021 Sep 10;16(9):e0257051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257051>
11. Wolfe J, Safdar B, Madsen TE, Sethuraman KN, Becker B, Greenberg MR, McGregor AJ. Sex- or Gender-specific Differences in the Clinical Presentation, Outcome, and Treatment of SARS-CoV-2. *Clin Ther.* 2021 Mar;43(3):557–571.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.015>
12. Maitra R, Malik P, Mukherjee TK. Targeting Estrogens and Various Estrogen-Related Receptors against Non-Small Cell Lung Cancers: A Perspective. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 24;14(1):80. <https://doi.org/10.3390/cancers14010080>
13. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, estrogen receptor and lung cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18:1713–1729. <https://doi.org/10.3390/ijms18081713>
14. Smida T, Bruno TC, Stabile LP. Influence of estrogen on the NSCLC microenvironment: a comprehensive picture and clinical implications. *Front Oncol* 2020;10:137. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00137>
15. Xu H, Wang Z, Feng C, Yu W, Chen Y, Zeng X, Liu C. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology.* 2021 Jan;9(1):107–114. <https://doi.org/10.1111/andr.12942>
16. LoMauro A, Aliverti A. Sex and gender in respiratory physiology. *Eur Respir Rev.* 2021 Nov 8;30(162):210038. <https://doi.org/10.1183/16000617.0038-2021>
17. Harding AT, Heaton NS. The Impact of Estrogens and Their Receptors on Immunity and Inflammation during Infection. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 12;14(4):909. <https://doi.org/10.3390/cancers14040909>
18. Vermillion MS, Ursin RL, Attreed SE, Klein SL. Estriol Reduces Pulmonary Immune Cell Recruitment and Inflammation to Protect Female Mice From Severe Influenza. *Endocrinology.* 2018 Sep 1;159(9):3306–3320. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00486>
19. Tramontana F, Battisti S, Napoli N, Strollo R. Immuno-Endocrinology of COVID-19: The Key Role of Sex Hormones. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 2;12:726696. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.726696>
20. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
21. Al-Raddadi RM, Shabouni OI, Alraddadi ZM, Alzalabani AH, Al-Asmari AM, Ibrahim A, et al. Burden of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in Saudi Arabia. *J Infect Public Health.* 2020 May;13(5):692–696. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.11.016>
22. Janes TA, Ambrozio-Marques D, Fournier S, Joseph V, Soliz J, Kinkead R. Testosterone Supplementation Induces Age-Dependent Augmentation of the Hypoxic Ventilatory Response in Male Rats With Contributions From the Carotid Bodies. *Front Physiol.* 2021 Dec 24;12:781662. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.781662> Erratum in: *Front Physiol.* 2022 Jul 08;13:964673
23. Zhao Y, Gao YT, Zhang X, Rockwood AL, Kushnir MM, Cai Q, et al. Endogenous sex hormones, aromatase activity and lung cancer risk in postmenopausal never-smoking women. *Int J Cancer.* 2022 Sep 1;151(5):699–707. <https://doi.org/10.1002/ijc.34005>
24. Becerra-Diaz M, Song M, Heller N. Androgen and Androgen Receptors as Regulators of Monocyte and Macrophage Biology in the Healthy and Diseased Lung. *Front Immunol.* 2020 Aug 7;11:1698. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01698>
25. Zhou J, Wang H, Sun Q, Liu X, Wu Z, Wang X, Fang W, Ma Z. miR-224-5p-enriched exosomes promote tumorigenesis by directly targeting androgen receptor in non-small cell lung cancer. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2021 Feb 3;23:1217–1228. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.01.028>
26. Siegfried JM, Stabile LP. Estrongen steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol.* 2014 Feb;41(1):5–16. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.12.009>
27. Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, Maresh EL, Chen HW, Bagryanova L, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids.* 2011 Aug;76(9):910–920. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.04.015>
28. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;116:135–170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
29. Edwards C, Klekot O, Halugan L, Korchev Y. Follow Your Nose: A Key Clue to Understanding and Treating COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Nov 18;12:747744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.747744> Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 16;12:830164.
30. Herrera RA, Deshpande K, Martirosian V, Saatian B, Julian A, Eisenbarth R, et al. Cortisol promotes breast-to-brain metastasis through the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Cancer Rep (Hoboken).* 2022 Apr;5(4):e1351. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1351>

References

1. Fuentes N, Silva Rodriguez M, Silveyra P. Role of sex hormones in lung cancer. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021 Oct;246(19):2098–2110. <https://doi.org/10.1177/15353702211019697>
2. Fidler-Benaoudia MM, Torre LA, Bray F, Ferlay J, Jemal A. Lung cancer incidence in young women vs. young men: a systematic analysis in 40 countries. *Int J Cancer* 2020;147:811–819. <https://doi.org/10.1002/ijc.32809>
3. Kutilin DS, Airapetova TG, Anistratov PA, Pyltin SP, Leiman IA, Karnaukhov NS, Kit OI. Copy number variation in tumor cells and extracellular DNA in patients with lung adenocarcinoma *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(6):771–778. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04620-y>
4. Kharagezov DA, Lazutin YuN, Mirzoyan EA, Milakin AG, Stateshny ON, Leiman IA, et al. Molecular targets of non-small cell lung cancer outside the “top three”. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(4):38–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>
5. Leach DA, Brooke GN, Bevan CL. Roles of steroid receptors in the lung and COVID-19. *Essays Biochem*. 2021 Dec 17;65(6):1025–1038. <https://doi.org/10.1042/ebc20210005>
6. Kocher K, Delot-Vilain A, Spencer D, LoTempio J, Délot EC. Paucity and Disparity of Publicly Available Sex-Disaggregated Data for the COVID-19 Epidemic Hamper Evidence-Based Decision-Making. *Arch Sex Behav*. 2021 Feb;50(2):407–426. <https://doi.org/10.1007/s10508-020-01882-w>
7. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
8. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):e16–e25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
9. Goren A, Cadegiani FA, Wambier CG, Vano-Galvan S, Tosti A, Shapiro J, et al. Androgenetic alopecia may be associated with weaker COVID-19 T-cell immune response: An insight into a potential COVID-19 vaccine booster. *Med Hypotheses*. 2021 Jan;146:110439. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110439>
10. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Ni Lochlainn M, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One*. 2021 Sep 10;16(9):e0257051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257051>
11. Wolfe J, Safdar B, Madsen TE, Sethuraman KN, Becker B, Greenberg MR, McGregor AJ. Sex- or Gender-specific Differences in the Clinical Presentation, Outcome, and Treatment of SARS-CoV-2. *Clin Ther*. 2021 Mar;43(3):557–571.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.015>
12. Maitra R, Malik P, Mukherjee TK. Targeting Estrogens and Various Estrogen-Related Receptors against Non-Small Cell Lung Cancers: A Perspective. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 24;14(1):80. <https://doi.org/10.3390/cancers14010080>
13. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, estrogen receptor and lung cancer. *Int J Mol Sci* 2017;18:1713–1729. <https://doi.org/10.3390/ijms18081713>
14. Smida T, Bruno TC, Stabile LP. Influence of estrogen on the NSCLC microenvironment: a comprehensive picture and clinical implications. *Front Oncol* 2020;10:137. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00137>
15. Xu H, Wang Z, Feng C, Yu W, Chen Y, Zeng X, Liu C. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):107–114. <https://doi.org/10.1111/andr.12942>
16. LoMauro A, Aliverti A. Sex and gender in respiratory physiology. *Eur Respir Rev*. 2021 Nov 8;30(162):210038. <https://doi.org/10.1183/16000617.0038-2021>
17. Harding AT, Heaton NS. The Impact of Estrogens and Their Receptors on Immunity and Inflammation during Infection. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 12;14(4):909. <https://doi.org/10.3390/cancers14040909>
18. Vermillion MS, Ursin RL, Attreed SE, Klein SL. Estriol Reduces Pulmonary Immune Cell Recruitment and Inflammation to Protect Female Mice From Severe Influenza. *Endocrinology*. 2018 Sep 1;159(9):3306–3320. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00486>
19. Tramontana F, Battisti S, Napoli N, Strollo R. Immuno-Endocrinology of COVID-19: The Key Role of Sex Hormones. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 2;12:726696. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.726696>
20. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul;20(7):442–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
21. Al-Raddadi RM, Shabouni OI, Alraddadi ZM, Alzalabani AH, Al-Asmari AM, Ibrahim A, et al. Burden of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2020 May;13(5):692–696. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.11.016>
22. Janes TA, Ambrozio-Marques D, Fournier S, Joseph V, Soliz J, Kinkead R. Testosterone Supplementation Induces Age-Dependent Augmentation of the Hypoxic Ventilatory Response in Male Rats With Contributions From the Carotid Bodies. *Front Physiol*. 2021 Dec 24;12:781662. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.781662> Erratum in: *Front Physiol*. 2022 Jul 08;13:964673

23. Zhao Y, Gao YT, Zhang X, Rockwood AL, Kushnir MM, Cai Q, et al. Endogenous sex hormones, aromatase activity and lung cancer risk in postmenopausal never-smoking women. *Int J Cancer*. 2022 Sep 1;151(5):699–707. <https://doi.org/10.1002/ijc.34005>
24. Becerra-Diaz M, Song M, Heller N. Androgen and Androgen Receptors as Regulators of Monocyte and Macrophage Biology in the Healthy and Diseased Lung. *Front Immunol*. 2020 Aug 7;11:1698. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01698>
25. Zhou J, Wang H, Sun Q, Liu X, Wu Z, Wang X, Fang W, Ma Z. miR-224-5p-enriched exosomes promote tumorigenesis by directly targeting androgen receptor in non-small cell lung cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2021 Feb 3;23:1217–1228. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.01.028>
26. Siegfried JM, Stabile LP. Estrongen steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol*. 2014 Feb;41(1):5–16. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.12.009>
27. Marquez-Garban DC, Mah V, Alavi M, Maresh EL, Chen HW, Bagryanova L, et al. Progesterone and estrogen receptor expression and activity in human non-small cell lung cancer. *Steroids*. 2011 Aug;76(9):910–920. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.04.015>
28. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2019;116:135–170. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
29. Edwards C, Klekot O, Halugan L, Korchev Y. Follow Your Nose: A Key Clue to Understanding and Treating COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 18;12:747744. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.747744> Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 16;12:830164.
30. Herrera RA, Deshpande K, Martirosian V, Saatian B, Julian A, Eisenbarth R, et al. Cortisol promotes breast-to-brain metastasis through the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 Apr;5(4):e1351. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1351>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, Scopus Author ID: 56626499300

Бандовкина Валерия Ахтямовна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 57312836900

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457, Scopus Author ID: 57225155591

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734, Scopus Author ID: 57192109933

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Айрапетова Тамара Георгиевна – к.м.н., хирург отделения торакальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

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

Information about authors:

Oleg I. Kit – Academician of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700

Dmitriy A. Haragezov – Cand. Sci. (Medicine), Head of Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, Scopus Author ID: 56626499300

Valerija A. Bandovkina ✉ – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 57312836900

Natalia D. Cheryarina – Laboratory Assistant at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher 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

Yuriy N. Lazutin – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457, Scopus Author ID: 57225155591

Anton G. Milakin – oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734, Scopus Author ID: 57192109933

Igor A. Lejman – Cand. Sci. (Medicine), oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Oleg N. Stateshnyy – oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4513-7548>, SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Tamara G. Ayrapetova – Cand. Sci. (Medicine), surgeon at the Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
SPIN: 8121-4039, AuthorID: 794672

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968, Scopus Author ID: 6602191458, ResearcherID: Y-2277-2018

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное руководство исследованием, итоговый анализ научной работы; Франциант Е. М. – научное руководство, концепция исследования, анализ материала, написание исходного текста, итоговые выводы; Харагезов Д. А. – ведение больных, хирургические этапы лечения, критический анализ материала; Бандовкина В. А. – подготовка и редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Шихлырова А. И. – редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Черярина Н. Д. – статистический анализ полученных результатов, редактирование рукописи; Погорелова Ю. А. – проведение РИА исследований, анализ данных; Лазутин Ю. Н. – анализ клинических данных больных; Милакин А. Г. – ведение больных, обзор публикаций, техническое редактирование статьи; Лейман И. А. – ведение больных, критический анализ данных; Стешный О. Н. – ведение больных, критический анализ данных; Айрапетова Т. Г. – ведение больных, хирургические этапы лечения; Горошинская И. А. – редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

Kit O. I. – scientific management of the research; final analysis of scientific work; Frantsiyants E. M. – scientific guidance; research concept; material analysis; manuscript writing; final conclusions. Haragezov D. A. – management of patients, surgical stages of treatment, critical analysis of the material; Bandovkina V. A. – preparation and editing of the manuscript, verification of critical intellectual content; Shikhlyarova A. I. – verification of critical intellectual content; Cheryarina N. D. – statistical analysis of the results obtained, editing of the manuscript; Pogorelova Yu. A. – RIA tests, data analysis; Lazutin Yu. N. – analysis of clinical data of patients; Milakin A. G. – management of patients, review of publications, technical editing of the article; Lejman I. A. – patient management, critical data analysis; Stateshnyy O. N. – patient management, critical data analysis; Ayrapetova T. G. – management of patients, performing the surgical stages of treatment; Goroshinskaya I. A. – manuscript editing, verification of critical intellectual content. All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.