ПРОФИЛЬ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ САРКОМЫ 45 В ПЕЧЕНЬ У САМЦОВ КРЫС

Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:
Каплиева Ирина Викторовна
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
14-я линия, д.63,
Ростов-на-Дону, Россия, 344037
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2017
и принята к печати 12.03.2017.

Резюме

Актуальность. Половые гормоны участвуют в патогенезе рака репродуктивных органов, однако их роль в развитии других злокачественных нозологий практически не изучена. **Цель.** Изучение метаболизма половых гормонов в семенниках, простате, опухоли (ОП), метастазах (МТС) и сыворотке крови (СК) на ранних этапах метастазирования в печень. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 28 белых крысах-самцах. В печени методом РИА определяли содержание эстрадиола (E_2), общего тестостерона (Тобщ), пролактина (ПРЛ), прогестерона (P_4), методом ИФА — свободного тестостерона (Тсв), эстрогена (E_1), секс-стероид связывающего глобулина (ССГ) через 1–2 недели (до появления ОП в селезенке) и через 5 недель (до появления МТС в печени) после введения клеток ОП в селезенку. **Результаты.** Появлению ОП в селезенке предшествовало на 1-й неделе — увеличение E_1 (в 3,4 раза), Тсв (в 2,5 раза) и уменьшение P_4 (в 4,5 раза); на 2-й неделе — увеличение ПРЛ (в 1,7 раза), уменьшение — Тсв (в 3,4 раза). В сформированной ОП отмечалось увеличение E_1 (в 8,8 раза). Появлению МТС предшествовало увеличение E_2 (в 1,2 раза) и уменьшение P_4 (в 3,1 раза) в печени. **Выводы.** E_1 — основной элемент гормонального профиля первичной ОП. E_2 создает условия для формирования метастатического поля в печени, в рамках которого в последующем развиваются МТС.

Ключевые слова: метастазирование в печень, половые гормоны, крысы-самцы.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (1): 55–62.

PROFILE OF SEX STEROIDS AT EARLY STAGES OF LIVER METASTASIS FROM SARCOMA 45 IN MALE RATS

Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki I.K., Cheryarina N.D.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Irina V. Kaplieva
Rostov Research Institute of Oncology
14 line, 63,
Rostov-on-Don, Russia, 344037
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Received 20 February 2017 ; accepted 12 March 2017.

Abstract

Background. Sex hormones are involved in pathogenesis of cancer of the reproductive organs; however, their role in the development of other cancers is poorly studied. **Objectives.** Study of metabolism of sex hormones in the testes, prostate, tumor (TR), metastases (MTS) and blood serum (BS) at the early stages of liver metastasis. **Material and methods.** The study included 28 white out bred male rats. Levels of estradiol (E_2), total testosterone (T), prolactin (PRL) and progesterone (P_4) were studied in the liver by radioimmunoassay, and free testosterone (fT), estrone (E_1) and sex steroid-binding globulin (SSBG) were studied by ELISA 1-2 weeks (before TR occurrence in the spleen) and 5 weeks (before MTS occurrence in the liver) after the injection of TR cells into the spleen. **Results.** Appearance of TR in the spleen was preceded by increased E_1 (by 3.4 times) and fT (by 2.5 times) and decreased P_4 (by 4.5 times) in week 1 and increased PRL (by 1.7 times) and decreased fT (by 3.4 times) in week 2. Already formed TR showed E_1 increase (by 8.8 times). Occurrence of MTS was preceded by increased E_2 (by 1.2 times) and decreased P_4 (by 3.1 times) in the liver. **Conclusions.** E_1 is the main element of the hormonal profile of primary TR. E_2 creates conditions for the formation of the metastatic field in the liver where later MTS develop.

Key words: liver metastasis, sex hormones, male rats.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (1): 55–62.

Список сокращений:

МТС — метастазы, ОП — опухоль, ПЖ — предстательная железа, ПЗМ — параметастатическая зона, ПЗо — паратуморальная зона, P_4 — прогестерон, ПРЛ — пролактин, СК — сыворотка крови, ССГ — секс-стероид связывающий глобулин, Т — тестостерон, Тобщ — общий тестостерон, Тсв — свободный тестостерон, E_2 — эстрадиол, E_1 — эстрон.

Введение

Несмотря на то, что накоплен огромный клинический и экспериментальный материал, патогенез злокачественной патологии всё ещё до конца неясен. В последнее время акцент в его изучении делается на выявлении генетических мутаций, вызывающих развитие злокачественного процесса

в организме, и нахождении онкомаркеров. В этом направлении сделаны серьёзные шаги. Найдены «сигнальные точки» диагностики семейных типов злокачественных опухолей (ОП), при которых генетические поломки передаются по наследству. В то же время не для всех ненаследственных онкопатологий обнаружены специфические генетические метки или уже известные на сегодняшний день онкомаркеры «срабатывают» не в 100% случаев в плане диагностики того или иного онкологического заболевания. Хотя, несомненно, исследование геномных мутаций помогают в плане выбора тактики лечения и оценке прогноза заболевания пациентов с онкопатологией. Вместе с тем поломка генетического аппарата, способствующая развитию онкологического процесса, когда речь идет не о наследственной предрасположенности,

на наш взгляд, является вторичной причиной злокачественного перерождения, «почву» для которого создают определенные изменения обмена веществ, возникающие в организме в силу тех или иных причин. Гормональная система одной из первых начинает «реагировать» при воздействии различных неблагоприятных факторов на организм.

Участие половых гормонов в возникновении злокачественных опухолей органов репродуктивной системы и молочной железы было доказано давно. В настоящее время информация о механизме действия и метаболизме половых стероидов при злокачественной патологии расширена и дополнена. Найдены неопровержимые свидетельства того, что половые гормоны имеют ядерные рецепторы, то есть могут влиять непосредственно на ДНК клеток (генетический аппарат). Установлено, что наиболее опасными в плане канцерогенеза являются не сами эстрогены, а их метаболиты — эстраметы, особенно — 16α -ОНЕ1 [1]. В клинических исследованиях выявлены изменения динамики половых гормонов в сыворотке крови (СК) при ОП, привычно не относящихся к гормоночувствительным, например, при колоректальном раке [2]. В этом плане особый интерес представляют процессы прогрессирования рака, сопровождающиеся метастазированием, например, метастазированием в печень.

Целью работы явилось изучение динамики половых гормонов в семенниках, предстательной железе (ПЖ), первичной ОП, локализованной в селезенке, метастазах (МТС) печени и СК на начальном этапе метастазирования в печень.

Материал и методы

Работа выполнена на 28 белых беспородных крысах-самцах массой 180–250 грамм. Крысы содержались на стандартном водно-пищевом режиме. Первая группа (контроль) — крысы с селезенкой, выведенной под кожу (7 штук), вторая группа (МТС1) — крысы через 1 неделю после введения клеток саркомы 45 (С-45) в селезенку (7 штук), третья группа (МТС2) — крысы через 2 недели после введения клеток С-45 в селезенку (7 штук), четвертая группа (МТС5) — крысы через 5 недель после введения клеток С-45 в селезенку (7 штук). МТС в печени у крыс получены по методике предложенной нами ранее [3]. Сроки исследования: 1–2 недели — предшествуют визуальному появлению ОП в селезенке, 5 недель — предшествует визуальному появлению МТС в печени. Крыс декапитировали на гильотине, все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/ЕЕС). Семенники, ПЖ, печень, селезенку

(при отсутствии визуализации в ней ОП), ОП и паранормальную зону (ПЗо) при визуализации выделяли на льду и готовили цитозольную фракцию на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4. Туловищную кровь собирали в сухие стерильные пробирки без консерванта и путем центрифугирования в холодовой центрифуге выделяли СК. Используя стандартные тест-наборы, исследовали радиоиммунным методом в тканях уровни эстрадиола (E_2), общего тестостерона (Тобщ), пролактина (ПРЛ) и прогестерона (P_4) (Иммунотех, Чехия); методом ИФА — содержание свободного тестостерона (Тсв) (ХЕМА, Россия), эстрона (E_1) (DBC, Канада), секс-стероид связывающего глобулина (ССГ) (Алкор-Био, Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере посредством программы STATISTICA 10.0 и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Достоверными считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через 1 неделю после интралиенального введения клеток С-45 в семенниках, селезенке, печени и СК увеличивался уровень Тсв соответственно в 1,4 раза, 2,5 раза, 2,9 раза и в 122 раза. При этом в семенниках в 1,9 раза увеличивалось и количество Тобщ (табл. 1–3). Концентрация E_1 в селезенке, ПЖ и у 50% животных в СК возрастала в 3,4 раза, в 4,2 раза и в 5,3 раза соответственно; в печени, напротив — уменьшалась в 2,0 раза (табл. 1–3). В селезенке, на фоне роста E_1 , в 2,6 раза уменьшалось количество E_2 (табл. 2). В селезенке и печени практически равнозначно снижалось содержание P_4 — в 4,5 раза и в 4,4 раза соответственно, в то время как в семенниках количество P_4 увеличивалось в 16,6 раза относительно контроля (табл. 1, 2). В ПЖ в 1,5 раза увеличивался уровень ССГ (табл. 1). В СК уменьшалось количество ПРЛ и E_2 соответственно в 1,9 и 1,4 раза (табл. 3).

На 2-й неделе злокачественного роста в селезенке (перед выходом в ней ОП) на фоне сохраняющихся низких уровней P_4 и E_2 , уменьшалось содержание Тсв и E_1 в 3,4 раза и в 3,6 раза соответственно, при этом количество Тсв становилось в 1,3 раза ниже контроля, а E_1 — достигало контрольных величин; в 1,7 раза относительно значений контрольной группы увеличивалось содержание ПРЛ (табл. 2). В печени, напротив, содержание ПРЛ уменьшалось — в 1,4 раза, а содержание P_4 и E_1 — увеличивалось в 4,3 раза и 1,6 раза соответственно относительно группы МТС1 и, тем самым, возвращалось к контрольному уровню. На фоне высокой концен-

трации Тсв в 13,0 раз, относительно контроля, увеличивалось количество Тобщ (табл. 2). В органах репродуктивной системы уменьшались уровни P_4 : в ПЖ — в 4,9 раза, в семенниках — в 5,4 раза, относительно группы МТС1; и E_2 : в ПЖ — в 1,5 раза, в семенниках — в 1,7 раза относительно контроля (табл. 1). В семенниках в 1,3 раза уменьшались концентрации всех форм тестостерона (Т), в то время как в ПЖ уровень Тобщ увеличивался и становился в 9,7 раза больше контрольных показателей и в 25,3 раза больше показателей крыс из группы МТС1. В ПЖ, на фоне увеличения Тобщ, в 1,1 раза уменьшался уровень ССГ (табл. 1). В СК количество Тсв уменьшалось в 10,4 раза, но оставалось в 11,8 раза больше контроля; уровни E_1 и E_2 увеличивались в 1,9 раза и в 1,2 раза соответственно, при этом E_1 становился в 6,6 раза больше контроля, а E_2 оставался в 1,1 меньше контроля (табл. 3).

Через 5 недель злокачественного роста в селезенке определялась сформированная ОП, гормональный спектр которой практически полностью соответствовал ткани селезенки на 2 неделе эксперимента, кроме E_1 , уровень которого был значительно — в 8,8 раза, выше и Тсв, уровень которого был в 1,2 раза ниже, чем у крыс из группы МТС2 (табл. 2). В ПЗО концентрации E_1 , E_2 и ПРЛ не отличались от предыдущего срока исследования и контрольных значений, в то время как содержание P_4 и Тсв уменьшалось: P_4 — в 2,8 раза, Тсв — в 2,1 раза, по сравнению с группой МТС2. В результате, количество P_4 , Тсв и E_1 в ПЗО было соответственно в 3,4 раза, в 1,7 раза и в 7,0 раза меньше, чем в ОП (табл. 2). В печени — перед выходом в ней МТС, в 3,1 раза уменьшалось содержание P_4 и в 1,1 раза увеличивалось количество E_2 . Концентрация обоих форм Т оставалась выше контроля (табл. 2). В семенниках и у части животных в ПЖ (60%) уменьшалось содержание P_4 соответственно в 1,9 раза и в 6,8 раза относительно предыдущего периода наблюдения, у другой части крыс (40%) уровень P_4 в ПЖ, напротив, увеличивался в 7,9 раз (табл. 1). В репродуктивных органах, на фоне низкого уровня E_2 — в 2,5 раза увеличивалось содержание E_1 , до контрольных значений уменьшалось содержание Т и ССГ (табл. 1).

В СК увеличивались концентрации ПРЛ, P_4 и Тсв в 2,0 раза, в 2,2 раза и в 3,9 раза соответственно, при этом уровень ПРЛ оставался в 1,7 раза ниже контроля, а уровень Тсв становился в 46,3 раза выше контрольных значений (табл. 3). Содержание эстрогенов, напротив, уменьшалось: E_1 — в 4,8 раза — до контрольных значений, E_2 — в 1,3 раза, но, при этом, оставалось в 1,4 раза ниже контроля (табл. 3).

Обсуждение результатов

Через 1 неделю после интралиенального введения клеток С45 (МТС1) в селезенке нарастал уровень E_1 , что могло быть обусловлено двумя механизмами: синтезом гормона *de novo* дислоцированными в селезенку опухолевыми клетками саркомы 45 или непосредственно спленоцитами (редукция P_4 на фоне роста E_1) и активацией процесса интралиенальной ароматизации Т, синтезированного как местно — в селезенке, так и в семенниках и поступившего в селезенку с током крови. Увеличенный уровень Тсв в печени мог пополняться и из селезенки, и из семенников. Однако, в отличие от селезенки, процесс ароматизации андрогенов в E_1 в печени тормозился (количество E_1 уменьшалось). Таким образом, основным отличием ткани, содержащей злокачественные клетки (на начальном этапе развития ОП), от ткани, их не содержащей — стал процесс ароматизации андрогенов с накоплением агрессивного в плане канцерогенеза E_1 .

К особенностям функционирования репродуктивных органов в этот период можно отнести: усиление синтеза Т в семенниках и его приоритетное связывание с альбумином (на фоне роста Тобщ — концентрация ССГ не изменялась) и накопление ССГ и E_1 в ПЖ. С одной стороны известно, что уровень ССГ влияет на биодоступность тканей к половым гормонам и увеличение содержания ССГ в ПЖ могло способствовать «подготовке» ткани органа к более эффективному использованию Т. Установлено, что ССГ может модифицировать активность Т [5]. Нарастание концентрации ССГ в ПЖ могло происходить за счёт усиления его местного синтеза [6]. С другой стороны обнаружено, что эстрогены способны усиливать чувствительность железистого эпителия ПЖ к андрогенам. Увеличение уровня E_1 в ПЖ также могло быть обусловлено усилением его местного синтеза, вследствие стимуляции ароматазной активности в ПЖ низким уровнем E_2 в крови [7]. Известно, что ароматаза содержится преимущественно в клетках стромы ПЖ и обеспечивает локальный синтез эстрогенов (эстрадиола, эстрона, эстриола) из локальных форм андрогенов (5 α -андростендиона, 5 α -дигидротестостерона и 17-гидроксигидротестостерона) [8]. Оказывать влияние на функционирование ПЖ могла не только гипо- E_2 -емия, но и гипо-ПРЛ-емия и гипер-Тсв-емия, так как известно, что ПРЛ и E_2 , наряду с гормонами щитовидной железы, оказывают положительную модуляцию, а Т демонстрирует ингибирующий эффект на активность дейодиназы 1 типа, расположенной в ПЖ [9].

Через 2 недели эксперимента (МТС2) в селезенке, перед выходом в ней ОП, регистрировались низкие уровни Тсв (уменьшался), P_4 (низкие значения)

Таблица 1. Содержание половых гормонов (на гр. тк.) в репродуктивных органах на начальных этапах метастатического поражения печени

	Семенник					Предстательная железа			
	К	MTC1	MTC2	MTC5		К	MTC1	MTC2	MTC5
P_4 (нг)	0,88 $\pm 0,26$	14,60⁺ $\pm 2,50$	2,72^{+,1} $\pm 0,63$	1,44^{1,2} $\pm 0,24$	P_4 (нг)	1,76 $\pm 0,70$	2,64 $\pm 0,73$	0,54¹ $\pm 0,19$	1,87$\pm 0,87$ 0,08^{+,1,2} 4,27^{+,1,2} $\pm 0,05 \pm 0,48$ 60% 40%
E_1 (нг)	0,71 $\pm 0,12$	0,46 $\pm 0,15$	0,45 $\pm 0,16$	1,15^{1,2} $\pm 0,22$	E_1 (нг)	0,33 $\pm 0,09$	1,39⁺ $\pm 0,37$	0,67 $\pm 0,11$	1,65^{+,2} $\pm 0,15$
E_2 (нг)	1,99 $\pm 0,10$	1,76 $\pm 0,16$	1,14⁺ $\pm 0,26$	1,49⁺ $\pm 0,14$	E_2 (нг)	1,84 $\pm 0,08$	1,64 $\pm 0,08$	1,21⁺ $\pm 0,33$	1,56⁺ $\pm 0,08$
Тсв (нг)	0,72 $\pm 0,02$	0,98⁺ $\pm 0,07$	0,75¹ $\pm 0,07$	0,67¹ $\pm 0,07$	Тсв (нг)	31,95 $\pm 9,55$	32,96 $\pm 6,51$	42,69 $\pm 2,64$	17,16² $\pm 4,90$
Тобщ (нг)	17,64 $\pm 3,22$	33,58⁺ $\pm 5,59$	26,46¹ $\pm 3,34$	10,77^{1,2} $\pm 1,13$	Тобщ (нг)	0,26 $\pm 0,07$	0,10 $\pm 0,04$	2,53^{+,1} $\pm 0,32$	0,13² $\pm 0,04$
ССГ (нмоль)	5,36 $\pm 0,80$	7,29 $\pm 0,36$	6,83 $\pm 0,31$	5,00^{1,2} $\pm 0,26$	ССГ (нмоль)	5,36 $\pm 0,80$	8,09⁺ $\pm 0,29$	7,20^{+,1} $\pm 0,18$	5,75^{1,2} $\pm 0,46$

Таблица 2. Содержание половых гормонов (на гр. тк.) в органах-реципиентах и/— донорах опухолевых клеток на начальных этапах метастатического поражения печени

	Селезенка					Печень			
	К	MTC1	MTC2	MTC5		К	MTC1	MTC2	MTC5
				ОП	ПЗо				
ПРЛ (нг)	4,38 $\pm 0,40$	5,39 $\pm 0,43$	7,31⁺ $\pm 0,91$	8,30 $\pm 2,33$	6,86 $\pm 1,05$	5,57 $\pm 0,72$	7,26 $\pm 1,38$	5,30¹ $\pm 0,79$	6,62 $\pm 1,05$
P_4 (нг)	12,51 $\pm 2,60$	2,80⁺ $\pm 0,61$	1,85⁺ $\pm 0,27$	2,30 $\pm 0,76$	0,67^{+,1,2,о} $\pm 0,20$	2,31 $\pm 0,30$	0,53⁺ $\pm 0,14$	2,28¹ $\pm 0,73$	0,73^{+,2} $\pm 0,15$
E_1 (нг)	141,37 $\pm 1,00$	478,80⁺ $\pm 156,61$	132,60¹ $\pm 10,92$	1164,5^{+,1,2} $\pm 108,76$	166,20^{1,о} $\pm 25,85$	75,45 $\pm 9,59$	37,43⁺ $\pm 7,58$	61,22¹ $\pm 0,92$	54,74¹ $\pm 4,84$
E_2 (нг)	3,80 $\pm 0,47$	1,47⁺ $\pm 0,44$	2,00⁺ $\pm 0,47$	1,63⁺ $\pm 0,27$	1,54⁺ $\pm 0,23$	1,70 $\pm 0,10$	1,47 $\pm 0,13$	1,78 $\pm 0,10$	1,92^{+,1,2} $\pm 0,03$
Тсв (нг)	6,58 $\pm 0,87$	16,71⁺ $\pm 5,85$	4,90^{+,1} $\pm 0,54$	3,99^{+,1,2} $\pm 0,20$	2,29^{+,1,2,о} $\pm 0,24$	1,31 $\pm 0,10$	3,85⁺ $\pm 0,60$	6,05⁺ $\pm 1,90$	4,45⁺ $\pm 1,01$
Тобщ (нг)	0,28 $\pm 0,09$	-	-	0,50 $\pm 0,05$	-	0,01 $\pm 0,00$	0,06 $\pm 0,04$	0,13⁺ $\pm 0,02$	0,15⁺ $\pm 0,03$

Примечание: + — достоверные отличия от контроля, 1 — достоверные отличия от группы MTC1, 2 — достоверные отличия от группы MTC2, о — достоверные отличия паратуморальной зоны от опухоли. К — контроль.

и увеличивалось содержание ПРЛ. Аналогичная динамика исследуемых гормонов была определена в нашей лаборатории в легких у самцов крыс на более раннем этапе опухолевого роста — через 1 неделю после внутривенного введения в подключичную

вену взвеси опухолевых клеток С-45 [10]. Увеличение содержания ПРЛ в органах-реципиентах С-45 могло свидетельствовать о начавшихся процессах пролиферации опухолевых клеток. Известно, что ПРЛ вызывает усиление метаболизма клеток, а, сле-

Таблица 3. Содержание половых гормонов в сыворотке крови (в мл) на начальных этапах метастатического поражения печени

	К	MTC1	MTC2	MTC5
ПРЛ (нг)	1,79 ±0,27	0,95⁺ ±0,25	0,54⁺ ±0,06	1,07^{2,+} ±0,22
P ₄ (нг)	11,08 ±1,47	8,79 ±1,01	8,05 ±1,67	17,35^{1,2} ±2,37
E ₁ (нг)	9,22 ±0,29	30,58±10,86 ↙ ↘ 12,33±0,02 48,82 ± 6,48⁺ 50% 50%	60,90^{+,1} ±0,30	12,79² ±1,34
E ₂ (нг/мл *10 ⁻³)	61,78 ±2,62	44,29⁺ ±5,28	55,00^{+,1} ±1,73	43,60^{+,2} ±4,95
Тсв (нг)	0,04 ±0,01	4,88⁺ ±0,34	0,47^{1,+} ±0,23	1,85^{+,2,1} ±0,53
Тобщ (нг)	0,79 ±0,11	1,61 ±0,57	3,25 ±1,46	1,12 ±0,17

Примечание: + — достоверные отличия от контроля, 1 — достоверные отличия от группы MTC1, 2 — достоверные отличия от группы MTC2. К — контроль.

довательно — стимулирует рост и пролиферацию тканей. В то же время предполагается участие ПРЛ в индукции и стимуляции ангиогенеза [11].

Дефицит P₄ и Тсв, на фоне уменьшения до контрольных значений уровня E₁ в селезенке через 2 недели после дислокации в неё опухолевых клеток, выявленный в данной работе, в сочетании с редукцией холестерина и ростом кортизола, обнаруженные нами в параллельно проводимом исследовании [12], указывали на сдвиг стероидогенеза в селезенке в сторону накопления основного стресс-реализующего гормона — кортизола. На эти процессы мог влиять ПРЛ, так как установлено, что уровень ПРЛ тесно связан с активностью ГГНО [13]. Биологический смысл снижения уровней P₄ и Т при формировании опухолевого поля может заключаться в том, что оба гормона способны ингибировать ранние события неоангиогенеза, и для инициации этого процесса необходимо удаление их из зоны интереса.

В семенниках также, как и в селезенке, замедлялся процесс синтеза Т, ускоренный на 1-й неделе опухолевого роста, при этом содержание всех форм Т возвращалось к контрольным значениям. Уменьшать продукцию Т в семенниках в этот период по механизму отрицательной обратной связи мог предшествующий (на 1-й неделе) рост E₁ в ПЖ [9]. В ПЖ, напротив, значительно увеличивалась концентрация Тобщ, при этом уровень Тсв не изменялся, а ССГ — уменьшался. Этот факт мог быть обусловлен поступлением в ПЖ предшественников

Т из мест их синтеза, не относящихся к репродуктивной системе. Согласно интракринологической концепции, около 40% ДГТ в ПЖ млекопитающих образуется из слабых андрогенов (дегидроэпиандростерон, андростендион), секретируемых корой надпочечников [14]. В нашем случае синтезированный из более слабых предшественников Т, скорее всего, превращался не столько в ДГТ, сколько связывался с белками переносчиками, главным образом — с альбумином.

На 5-й неделе эксперимента (MTC5) — перед появлением МТС в печени основным гормональным фактором ОП, локализованной в селезенке, вновь оказался E₁, значительный уровень которого пополнялся, видимо, из нескольких источников: за счет синтеза E₁ de novo в ПЗо (редукция P₄ в ПЗо и рост E₁ в ОП); за счет E₁, синтезируемого в других тканях: в жировой или ткани репродуктивных органов, поступившего в кровь и захваченного оттуда опухолью (высокий уровень E₁ в семенниках, ПЖ и уменьшение уровня E₁ в СК); за счет ароматизации в ткани ОП Т, синтезированного местно и/или в других тканях (рост Тсв в СК, на фоне уменьшения уровня Тсв и Тобщ в семенниках и ПЖ).

К сходным признакам динамики гормонов в селезенке и печени перед выходом в них неоплазм, в первом случае — первичных, во втором — метастатических, можно отнести — активацию процессов синтеза кортизола, выявленную нами ранее [12], и эстрогенов: в печени — E₂, в селезенке — E₁ —

на 1-й неделе, с уменьшением до контрольных значений — на 2-й неделе, приводящую к истощению субстрата — холестерина и P_4 . К отличительным признакам: в печени — высокий уровень Тсв, регистрируемый с первой недели развития ОП в селезенке; в селезенке — увеличение содержания ПРЛ и редукция Тсв.

Следовательно, E_2 с кортизолом создавали условия для формирования метастатического поля в печени, в рамках которого в последующем развивались МТС. Причем оба стероида на этом этапе уже синтезировались непосредственно в ткани печени *de novo* из холестерина. Известно, что синтезируемые локально в тканях стероиды, не попадая в кровоток, могут оказывать местный иммуносупрессивный эффект, тем самым способствуя инвазии опухолевых клеток и метастазированию [15].

В репродуктивных органах, как в печени и селезенке, происходила активация синтеза половых стероидов — Т, уровень которого в семенниках и ПЖ уменьшался ещё больше вследствие его связывания с ССГ и выбросом в кровь, и E_1 .

Таким образом, период, предшествующий появлению первичной ОП в селезенке, характеризовался:

1. Активацией синтеза Т в репродуктивных органах (в семенниках — из холестерина, в ПЖ — из слабых андрогенов) и связыванием его преимущественно с альбумином, что способствовало увеличению уровня Тсв в СК.

2. Накоплением E_1 в органе-реципиенте опухолевых клеток — селезенке, ПЖ и СК вследствие усиления синтеза E_1 *de novo* в селезенке и/или стимуляции процессов ароматизации андрогенов в E_1 (селезенка, ПЖ) на фоне гипо- E_2 -емии.

3. Изменением уровня ПРЛ: увеличением — в селезенке и уменьшением — в СК.

Период сформированной опухоли в селезенке и предшествующий выходу МТС в печени имел следующие особенности:

1. В репродуктивных органах: усиление синтеза E_1 и Т, приводящее к истощению их субстрата — P_4 , и увеличение связывания Т с ССГ.

2. Накопление E_1 в ОП, за счёт поступления E_1 из ПЗО, где он преимущественно синтезировался *de novo*, и/или поступления E_1 из репродуктивных органов, вследствие усиления процессов ароматизации Т, и/или захвата E_1 из СК (нормализация высокого уровня E_1 в СК).

3. Нормализация увеличенного в селезенке уровня ПРЛ на фоне уменьшения выраженности гипо-ПРЛ-емии.

4. Накопление E_2 в печени вследствие усиления его местного синтеза на фоне ещё большего

снижения уровня E_2 в СК, низких концентраций E_2 в репродуктивных органах, ОП и уменьшения его содержания в ПЗО селезенки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kiselev VI, Sidorova IS, Unanjan AL i dr. Giperplasticheskie processy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika. M.: Medpraktika-M, 2010. p. 468. In Russian [Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л. и др. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2010. с.468].
2. Kit OI, Kozlova MB, Francijanc EM i dr. Kolorektal'nyj rak i polovye gormony: sodержanie v krovi bol'nyh s odinochnym, recidivnym i pervichno-mnozhestvennym processom. Fundamental'nye issledovanija. 2014; 7-3: 517-521. In Russian [Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М. и др. Колоректальный рак и половые гормоны: содержание в крови больных с одиночным, рецидивным и первично-множественным процессом. Фундаментальные исследования. 2014, 7-3: 517-521].
3. Kit OI, Francijanc EM, Kaplieva IV i dr. Sposob poluchenija metastazov pečeni v jeksperimente. Bjul. jeksper.biol. i med. 2014; 157(6): 745-747. In Russian [Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Способ получения метастазов печени в эксперименте. Бюл.экспер. биол. и мед. 2014, 157(6): 745-747].
4. Sánchez P, Castro B, Torres JM, et al. Bisphenol A modifies the regulation exerted by testosterone on 5 α -reductase isozymes in ventral prostate of adult rats. Biomed Res Int. 2013: 629235.
5. Li H, Pham T, McWhinney BC, et al. Sex Hormone Binding Globulin Modifies Testosterone Action and Metabolism in Prostate Cancer Cells. Int J Endocrinol. 2016; 2016:6437585.
6. Huang R, Ma Y, Holm R, et al. Sex hormone-binding globulin (SHBG) expression in ovarian carcinomas and its clinicopathological associations. PLoS One. 2013; 8(12): e83238
7. Tjuzikov IA, Kalinchenko SJu, Vorslov LO i dr. Rol' jestrogenov v mužskom organizme. Chast' 2. Chastnaja kliničeskaja jendokrinologija i patofiziologija jestrogenov u mužchin. Andrologija i genital'naja hirurgija. 2015; 1: 23-30. In Russian [Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О. и др. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин. Андрология и генитальная хирургия. 2015, 1: 23-30].
8. Tjuzikov IA, Kalinchenko SJu, Vorslov LO i dr. Rol' jestrogenov v mužskom organizme. Chast' 1. Obshhaja i vozrastnaja jendokrinologija, fiziologija i patofiziologija jestrogenov u mužchin. Andrologija i genital'naja hirurgija. 2014; 4: 8-12. In Russian [Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О. и др. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстро-

генов у мужчин. Андрология и генитальная хирургия. 2014, 4: 8-12].

9. Anguiano B, Lopez A, Delgado G, et al. Deiodinase type 1 activity is expressed in the prostate of pubescent rats and is modulated by thyroid hormones, prolactin and sex hormones. J. Endocrinol. 2006; 190(2): 363 — 371.

10. Kosheleva ON, Francijanc EM, Komarova EF i dr. Rol' izmenenija gormonal'nogo statusa i aminergicheskoy sistemy gipofiza kryс v formirovanii metabolicheskogo «opuholevogo polja» v rannie sroki perevivki opuholi v legкое. Sib. Onkol. Zhur. 2009; Prilozhenie 1: 106-107. In Russian [Кошелева О. Н., Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф. и др. Роль изменения гормонального статуса и аминергической системы гипофиза крыс в формировании метаболического «опухолевого поля» в ранние сроки перевивки опухоли в легкое. Сиб. Онкол. Жур. 2009, Прил.1:106-107].

11. Reuwer AQ, Nowak-Sliwinska P, Mans LA, et al. Functional consequences of prolactin signalling in endothelial cells: a potential link with ang-iogenesis in pathophysiology? J. Cell. Mol. Med. 2012; 16 (9):2035–2048.

12. Kaplieva IV, Francijanc EM, Trepitaki LK i dr. Osobennosti steroidnogo metabolizma u samcov kryс na etapah jeksperimental'nogo metastazirovanija v pechen'. ROZh. 2017; 3: 51-57. In Russian [Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К. и др. Особенности стероидного метаболизма у самцов крыс на этапах экспериментального метастазирования в печень. Российский онкологический журнал. 2017, 3: 51-57].

13. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. Nat. Rev. Cancer. 2006, 6(3):240-248.

14. Reznikov AG Gormony i rak: mehanizmy kancerogeneza, rosta i rezistentnosti k jendokrinnoj terapii (obzor literatury i sobstvennyh issledovanij). Zhurnal NAMN Ukraїni. 2014; 20(4): 426-438. In Russian [Резников А.Г. Гормоны и рак: механизмы канцерогенеза, роста и резистентности к эндокринной терапии (обзор литературы и собственных исследований). Журнал НАМН Украины. 2014, 20(4): 426-438].

ста и резистентности к эндокринной терапии (обзор литературы и собственных исследований). Журнал НАМН Украины. 2014, 20(4): 426-438].

15. Goncharov NP, Kacija GV Degidrojepiandrosteron: biosintez, metabolism, biologicheskoe dejstvie i klinicheskoe primenenie (analiticheskij obzor); Andrologija i genital'naja hirurgija. 2015; 1: 13-25. In Russian [Гончаров Н. П., Какия Г. В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор); Андрология и генитальная хирургия. 2015, 1: 13-25].

Информация об авторах:

Каплиева Ирина Викторовна, к.м.н., с.н.с., НИЛ изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, НИЛ изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;

Трепитаки Лидия Константиновна, н.с., НИЛ изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант, НИЛ изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Author information:

Irina V. Kaplieva, PhD, senior researcher, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Elena M. Frantsiyants, MD, Dr. Sci., professor, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Lidia K. Trepitaki, researcher, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Natalia D. Cheryarina, physician assistant, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology.