

© Коллектив авторов, 2018  
УДК 612.018:616-36-006:616-092.9

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

## Экспериментальная оценка функционирования основных регуляторных систем организма (надпочечниковой, тиреоидной и гонадной) на этапах метастазирования саркомы 45 в печень

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, Россия, ул. 14 линия, д. 63

Метастазирование в печень — частый признак прогрессирования злокачественного процесса, механизм которого до конца не изучен. **Цель** — изучение особенностей функционирования основных систем нейрогуморальной регуляции: надпочечниковой (ГНС), тиреоидной (ГТС) и гонадной (ГГС), на этапах метастазирования саркомы 45 (С45) в печень. **Методика.** Работа выполнена на 43 белых крысах-самцах. Через 1, 2, 5, 7 нед. от момента введения клеток саркомы 45 в дислоцированную под кожу селезенку. Органы взвешивались, в сыворотке крови (СК) методом РИА исследовали уровни фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона, аденокортикотропного гормона, кортизола, альдостерона, общей формы тестостерона, свободной и общей форм тироксина и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>св и Т<sub>3</sub>); методом ИФА — эстрона, эстрадиола, свободного тестостерона. **Результаты.** Метастазирование в печень сопровождалось активацией с последующим истощением ГНС со снижением в 1,8 раза уровней *кортизола* и *альдостерона* в крови; значительной активацией ГГС (пятикратное увеличение ЛГ в крови и уменьшение в 1,7 раза массы семенников) вследствие гипотестостеронемии (в 9,7 раза) на фоне гиперэстрадиолемии (в 2,3 раза); активацией ГТС с формированием «low Т<sub>3</sub>» синдрома (в 4,6 раза). **Заключение.** Процесс метастазирования в печень — системная патология, в основе которой лежат глубокие нарушения работы основных систем регуляции организма.

**Ключевые слова:** метастазирование в печень; гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система; гипоталамо-гипофизарно-гонадная система; крысы; саркома 45.

**Для цитирования:** Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д. Экспериментальная оценка функционирования основных регуляторных систем организма (надпочечниковой, тиреоидной и гонадной) на этапах метастазирования саркомы 45 в печень. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(2): 90—97.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.90-97

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для корреспонденции:** Каплиева Ирина Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ РНИОИ Минздрава России, e-mail: kapliirina@yandex.ru

Поступила 11.10.2017

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

## Experimental assessment of major regulatory systems (adrenal, thyroid and gonadal) in liver metastases from s45 sarcoma

Rostov Research Institute of Oncology; Liniya 14, 63, Rostov-on-Don 344037, Russia

**Aim:** To evaluate functioning of three major systems of neurohumoral regulation, adrenal (HPA), thyroid (HPT), and gonadal (HPG) axes, in liver metastasis based on weights of organs and blood levels of hormones. **Methods:** The study included 34 white male rats. Organs were weighted at 1, 2, 5, and 7 weeks after S45 sarcoma cell injections into the subcutaneously transferred spleen; blood serum levels of FSH, LH, TSH, ACTH, cortisol, aldosterone, total testosterone, free and total thyroxine, and triiodothyronine were measured by RIA; estrone, estradiol, and free testosterone concentrations were measured by ELISA. **Results.** The process of liver metastasis was accompanied by activation and following exhaustion of the HPA axis with 1.8 time decreases in blood levels of *cortisol* and *aldosterone*, significant activation of the HPG axis (5-fold increased *LH* level and 59% decreased testicular weight) due to hypotestosteronemia (9.7 times) and hyperestradiolemia (2.3 times), and activation of the HPT axis with the low Т<sub>3</sub> syndrome (4.6 times). **Conclusion.** Liver metastasis is a systemic pathology based on profound dysfunction of the major regulatory systems.

**Keywords:** liver metastases, hypothalamic-pituitary-adrenal axis; hypothalamic-pituitary-thyroid axis; hypothalamic-pituitary-gonadal axis; rats; sarcoma 45.

**For citation:** Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D. Experimental assessment of main regulatory systems of the body (adrenal, thyroid and gonadal) at liver metastases from S45 sarcoma. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(2): 90—97. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2018.02.90-97

**For correspondence:** Irina V. Kaplieva, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Rostov Research Institute of Oncology; 63, 14 Liniya, 344037, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: kaplirina@yandex.ru

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

#### Information about authors:

Kaplieva I.V., <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Frantsiyants E.M., <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Trepitaki L.K., <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

**Received** 11.10.2017

#### Список сокращений:

ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, ГГТС — гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система, ГГГС — гипоталамо-гипофизарно-гонадная система, С45 — саркома 45, ВК — весовой коэффициент, ТТГ — тиреотропный гормон,  $T_3(св)$  и  $T_3(общ)$  — свободная и общая форма трийодтиронина,  $T_4(св)$  и  $T_4(общ)$  — свободная и общая форма тироксина, Сгт — кортизол, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, Т общ — общая форма тестостерона, Т св — свободная форма тестостерона,  $E_1$  — эстрон,  $E_2$  — эстрадиол.

## Введение

В настоящее время злокачественные поражения печени, в том числе и метастатические, занимают одно из ведущих мест в структуре онкопатологии [1]. Несмотря на частую встречаемость, механизмы метастазирования до конца не изучены, следовательно, эффективность методов профилактики и адекватной терапии этой патологии невысока. Таким образом, изучение патогенеза метастазирования злокачественных опухолей в печень остается на сегодняшний день актуальной задачей. Клинические исследования в этом аспекте ограничены по ряду причин. Это и позднее обращение больных вследствие бессимптомного течения начала метастатического процесса и ограниченность доступного для изучения материала. Исследование крови возможно на любом этапе развития злокачественной опухоли, однако оно не всегда информативно. Исследование метастазов, полученных интраоперационно, позволяет получить представление лишь о соотношении тех или иных биологически активных веществ в них на момент забора материала, нельзя проследить динамику в процессе их роста.

Имеющиеся способы воспроизведения метастатического поражения печени в экспериментах у животных [2, 3] имеют ряд недостатков. К ним можно от-

нести: при введении канцерогенов — токсичность, малый процент «выхода» опухолей и метастазов, длительность процесса; при введении опухолевых клеток в регионарные сосуды или селезенку — небольшое количество одномоментно интраоперационно перевитых животных, отсутствие первичного опухолевого узла, а при интраспленальном расположении первичной опухоли в брюшной полости — невозможность безаппаратного контроля динамики её роста. В нашей лаборатории разработана модель метастатического поражения печени, которая позволила вводить в эксперимент сразу большое количество животных и контролировать у них размеры первичной опухоли.

Воспроизведение метастатического процесса в печени осуществлялось путем введения опухолевой взвеси саркомы 45 (С45) в предварительно выведенную под кожу селезенку крысы. Метастазы в печени, морфологически верифицированные как круглоклеточная саркома, воспроизводились в 95% случаев и в 100% случаев завершались летальным исходом [4].

*Цель исследования* — изучение морфофункциональной активности основных систем регуляции организма: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС), -тиреоидной (ГГТС) и -гонадной (ГГГС) на этапах метастазирования в печень.

### Методика

Эксперимент поставлен на 43 белых беспородных крысах-самцах местной разводки вивария РНИОИ массой 220-300 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище. Работу с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС).

Крысам основных групп предварительно под кожу живота была выведена селезенка. Через 4 нед. после заживления операционной раны в селезенку производили пассаж 0,1 мл взвеси опухолевых клеток С45 в физиологическом растворе в разведении  $1 \times 10^6$ .

Сформировано 7 экспериментальных групп. 1-ю группу составили интактные крысы-самцы ( $n = 7$ ); 2-ю группу — контроль (К) — крысы с выведенной под кожу селезенкой ( $n = 7$ ); 3-ю группу — крысы ( $n = 7$ ) через 1 нед. после перевивки саркомы 45 (С45) в селезенку (МТС1); 4-ю группу (МТС2) — крысы через 2 нед. после перевивки С45 в селезенку ( $n = 6$ ); 5-ю группу (МТС5) — крысы через 5 нед. после перевивки С45 в селезенку ( $n = 7$ ); 6-ю группу (МТС7) — крысы через 7 нед. после перевивки С45 в селезенку. Группа МТС7, в свою очередь, подразделялась на 2 подгруппы: МТС7А — крысы ( $n = 6$ ) с наличием только регионарных метастазов в печени, и МТС7Б — крысы ( $n = 3$ ) с наличием регионарных метастазов в печени и отдаленных метастазов в легких.

Клетки саркомы получены из РОНЦ им. Блохина, в экспериментах использовали 5—6-ю генерацию опухолей.

Через 1, 2, 5 и 7 нед. после введения клеток С45 в селезенку животных взвешивали и декапитировали на гильотине. Кровь собирали в сухие пробирки без консерванта, центрифугировали при 2 тыс. об./мин в течение 10 мин. Полученную сыворотку использовали для исследования. Гипофиз, гипоталамус, щитовидную железу, надпочечники, легкие, селезенку, печень, семенники, предстательную железу взвешивали. Весовой коэффициент (ВК) рассчитывали по общепринятой формуле:

$$ВК = \frac{\text{масса органа (г)}}{\text{масса животного (г)}}$$

Радиоиммунным методом в сыворотке крови (СК) определяли (стандартные тест наборы фирмы Иммунотех, Чехия; анализатор «Ариан», Россия) уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободных и общих форм трийодтиронина ( $T_{3св}$  и  $T_{3общ}$ ) и тироксина ( $T_{4св}$  и  $T_{4общ}$ ), кортизола (Сrt), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), общую форму тестостерона

(Тобщ). Методом ИФА определяли свободную форму тестостерона ( $T_{св}$ ) (ИФА, ХЕМА, Россия), эстрон ( $E_1$ ), эстрадиол ( $E_2$ ) (ИФА, DBC, Канада), альдостерон и АКТГ (BIOMERICA, США). Здесь мы хотим сразу уточнить, что нам известно мнение о том, что поскольку гипофизарные гормоны имеют пептидную природу, а наборы для их определения были разработаны для людей, то и результаты при их использовании у крыс будут недостоверными. Однако мы не претендовали получить истинное количество того или иного гипофизарного гормона в сыворотке, мы стремились изучить их динамику в сравнительном аспекте, предварительно максимально стандартизовав исследование.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере посредством программы STATISTICA 10.0 и непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия между двумя выборками при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

1. Выведение селезенки под кожу приводило к значимому увеличению её массы, а также увеличению массы репродуктивных органов: семенников и предстательной железы, соответственно в 1,2 раза, в 1,1 раза и в 1,3 раза; ВК — не изменялись (табл. 1, 2). В противоположность этому, при неизменной массе гипоталамуса, печени и щитовидной железы, их ВК уменьшались соответственно в 1,2 раза, в 1,3 раза и в 1,2 раза (табл. 1, 2). Масса легких увеличивалась в 1,5 раза, ВК — в 1,2 раза, в то время как показатели ВК гипофиза и надпочечников статистически значимо уменьшались: в 1,3 и в 1,5 раза соответственно (табл. 1, 2).

Уменьшение ВК гипофиза и гипоталамуса, являющихся центральным звеном основных регуляторных систем организма: ГГНС, ГГТС и ГПГС, регистрировалось на фоне разнонаправленной динамики уровня их тропных гормонов в крови: уменьшения содержания АКТГ — в 1,9 раза, и увеличения — ТТГ и ЛГ — соответственно в 1,7 раза и в 8,0 раз (табл. 2—5). Уменьшение массы и ВК надпочечников в сочетании с изменением уровня АКТГ указывало на участие ГГНС в ответе организма на дислокацию селезенки. На момент исследования — через 4 нед. после операции, уровень основного стресс-реализующего гормона ГГНС — Сrt в крови, а, следовательно, и функционирование системы возвращалось к норме (табл. 3). Увеличение содержания ТТГ в совокупности с нарастанием концентрации  $T_{3св}$  — в 1,8 раза,  $T_{4св}$  — в 1,2 раза и  $T_4$  — в 1,6 раза, в крови, на фоне уменьшения ВК щитовидной железы, свидетельствовало об акти-

вазии ГГТС с формированием тиреоидной гиперфункции (табл. 2, 4). Периферические звенья ГГТС: семенники и предстательная железа, реагировали на дислокацию селезенки увеличением массы (табл. 1). В крови отмечалось накопление  $E_2$  (в 2,6 раза) и редукция (в 50 раз) Тсв (табл. 5). Уменьшение ВК печени, на наш взгляд, было обусловлено изменением её кровоснабжения после выведения селезенки под кожу. На модификацию кровоснабжения внутренних органов после дислокации селезенки косвенно указывало и увеличение веса и ВК легких вследствие возможного застоя крови в них. Для уточнения этого предположения необходимо провести их гистологическое исследование.

Таким образом, через 4 нед. после выведения селезенки под кожу регистрировалась разная степень дисбаланса основных регуляторных систем организма: восстановление ГГНС с нормализацией уровня *Crt* в крови, гиперактивность тиреоидной системы с сохранением её функционального резерва и модификация метаболизма половых стероидов с истощением Тсв и накоплением  $E_2$  и ЛГ в сыворотке крови.

2. Метастазы в печени

2.1. МТС1. Через 1 нед. после введения клеток С45 в селезенку все изменения массы внутренних органов, выявленные у крыс с подкожно выведенной селезенкой, сохранялись, кроме уменьшения до ин-

Таблица 1

Динамика веса внутренних органов крыс-самцов при развитии метастазов печени

	Гипофиз (мг)	Гипоталамус (мг)	Щитовидная железа (мг)	Надпочечники (мг)	Легкие (г)	Селезенка (г)	Печень (г)	Семенники (г)	Предстательная железа (г)	
Интактные	9,00 ± 0,77	193,50 ± 13,40	21,40 ± 1,93	74,10 ± 3,42	2,01 ± 0,17	1,45 ± 0,05	9,65 ± 0,31	3,35 ± 0,20	0,22 ± 0,04	
Контроль	7,00* ± 0,30	187,45 ± 10,63	19,55 ± 2,20	58,18* ± 3,25	2,91* ± 0,24	1,80* ± 0,15	10,09 ± 0,31	3,80* ± 0,07	0,30* ± 0,02	
МТС в печени	МТС1	7,67 ± 0,42	194,71 ± 18,59	18,86 ± 1,64	64,00* ± 4,41	2,79 ± 0,15	1,61 ± 0,30	9,86 ± 0,30	3,93* ± 0,71	0,22 <sup>+</sup> ± 0,03
	МТС2	5,17* <sup>+,1</sup> ± 0,48	177,30 ± 12,14	15,67 ± 2,35	54,00* ± 5,80	2,83* ± 0,17	2,10* ± 0,18	10,75* ± 0,44	3,87* ± 0,12	0,15 <sup>+</sup> ± 0,01
	МТС5	7,50 <sup>2</sup> ± 0,29	206,25 ± 29,01	11,00* <sup>+,1</sup> ± 1,29	68,75 <sup>2</sup> ± 5,31	2,25 ± 0,25	13,00* <sup>+,1,2</sup> ± 2,00	9,00 ± 0,50	2,92 <sup>+,1,2</sup> ± 0,15	0,17* <sup>+</sup> ± 0,02
	МТС7А	6,00 ± 0,22	209,18 ± 21,72	17,015 ± 2,22	17,02* <sup>+,1,2,5</sup> ± 2,05	1,67 <sup>+,1,2,5</sup> ± 0,17	16,25* <sup>+,1,2</sup> ± 1,05	23,37* <sup>+,1,2,5</sup> ± 3,00	1,71* <sup>+,1,2,5</sup> ± 0,10	0,25 <sup>2,5</sup> ± 0,02
	МТС7Б	7,00 ± 0,34	141,10 <sup>5,7</sup> ± 15,84	16,005 ± 1,71	74,96 <sup>+,2,7</sup> ± 6,37	2,707 ± 0,15	7,41* <sup>+,1,2,5,7</sup> ± 0,53	13,37 <sup>7</sup> ± 1,52	3,13 <sup>+,2,7</sup> ± 0,15	0,60* <sup>+,1,2,5,7</sup> ± 0,06

**Примечание.** Здесь и в табл. 2–5: \* — статистически значимые отличия от показателей интактных крыс, <sup>+</sup> — от контроля, 1, 2, 5, 7 — значимые отличия от показателей крыс соответствующих групп: МТС1, МТС2, МТС5, МТС7А

Таблица 2

Динамика весовых коэффициентов (у.е.) внутренних органов крыс-самцов при развитии метастазов печени

	Гипофиз *10 <sup>-5</sup>	Гипоталамус *10 <sup>-3</sup>	Щитовидная железа *10 <sup>-5</sup>	Надпочечники *10 <sup>-5</sup>	Легкое *10 <sup>-3</sup>	Селезенка *10 <sup>-3</sup>	Печень *10 <sup>-3</sup>	Семенники *10 <sup>-3</sup>	Предстательная железа *10 <sup>-3</sup>	
Интактные	3,67 ± 0,29	0,78 ± 0,04	8,68 ± 0,66	30,64 ± 2,02	8,07 ± 0,50	5,97 ± 0,31	39,69 ± 1,74	13,60 ± 0,60	0,88 ± 0,11	
Контроль	2,41* ± 0,10	0,65* ± 0,04	6,83* ± 0,84	20,14* ± 1,27	9,99* ± 0,86	6,24 ± 0,58	34,62* ± 0,65	13,14 ± 0,48	1,04 ± 0,08	
МТС в печени	МТС1	2,67* ± 0,13	0,69* ± 0,07	6,69* ± 0,54	22,85* ± 1,76	9,89* ± 0,47	5,73 ± 0,21	35,02* ± 0,73	14,00 ± 0,42	0,76 <sup>+</sup> ± 0,09
	МТС2	1,84* <sup>+,1</sup> ± 0,19	0,63* ± 0,04	5,62* ± 0,91	19,61* ± 2,63	10,20* ± 1,11	7,42* ± 0,61	37,93 ± 0,96	13,67 ± 0,40	0,66* ± 0,13
	МТС5	3,14 <sup>+,1,2</sup> ± 0,14	0,87 ± 0,15	4,62* ± 0,61	28,54 <sup>+,2</sup> ± 0,71	9,47 ± 1,23	48,61* <sup>+,1,2</sup> ± 5,68	37,63 ± 1,12	12,41 ± 1,25	0,69* ± 0,08
	МТС7А	1,44* <sup>+,1,5</sup> ± 0,09	0,50* <sup>+,1,2,5</sup> ± 0,02	4,08* <sup>+,1</sup> ± 0,64	4,08* <sup>+,1,2,5</sup> ± 0,02	4,01* <sup>+,1,5</sup> ± 0,81	38,97* <sup>+,1,2,5</sup> ± 3,24	56,04* <sup>+,1,2,5</sup> ± 6,22	4,10* <sup>+,1,2,5</sup> ± 0,50	0,60 <sup>+</sup> ± 0,04
	МТС7Б	1,76* <sup>+,1,5</sup> ± 0,18	0,35* <sup>+,1,2,5</sup> ± 0,05	4,02* <sup>+,1</sup> ± 0,57	18,84* <sup>5,7</sup> ± 1,97	6,91 <sup>+,1,2,5,7</sup> ± 0,76	18,62* <sup>+,1,2,5,7</sup> ± 1,96	33,58* <sup>2,7</sup> ± 2,82	7,86* <sup>+,1,5,7</sup> ± 0,72	1,51* <sup>+,1,2,5,7</sup> ± 0,18

тактных значений весовых показателей предстательной железы и массы селезенки (табл. 1, 2).

На фоне сохранения низких значений ВК органов ГГНС и низкого уровня АКТГ, концентрация *Crt* в крови изменялась разнонаправлено: у 2/3 крыс —

уменьшалась (в 1,9 раза), у 1/3 — увеличивалась (в 1,4 раза); содержание альдостерона увеличивалось в 3,2 раза, относительно интактных животных (табл. 3). Такие изменения наводят на мысль о том, что низкий уровень АКТГ в крови был обусловлен

Таблица 3

Содержание гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в сыворотке крови крыс-самцов на этапах метастазирования в печень

	Интактные	Контроль	MTC1	MTC2	MTC5	MTC7	
						А	Б
АКТГ (пг/мл)	12,76 ± 1,50	6,65 ± 0,96*	8,61 ± 1,00*	6,28 ± 0,69*	6,77 ± 0,74*	6,38 ± 0,24*	5,91 ± 0,48*
Кортизол (нг/мл)	18,98 ± 1,82	18,41 ± 2,73	16,37 ± 4,48 ↓ 9,52 ± 2,15 60%*,+ ↓ 26,67 ± 3,25 40%*,+	7,86 ± 1,68*+,	24,71 ± 2,88 <sup>1,2</sup>	13,39 ± 1,94 <sup>2,5</sup>	29,00 ± 3,19*+,1,2,7
Альдостерон (пг/мл)	577,81 ± 100,25	—	1852,35 ± 20,15*	—	1852,68 ± 84,31*	1014,30 ± 65,13* <sup>1,5</sup>	1353,70 ± 78,10* <sup>1,5,7</sup>

Таблица 4

Содержание гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в сыворотке крови крыс-самцов на этапах метастазирования в печень

	Интактные	Контроль	MTC1	MTC2	MTC5	MTC7	
						А	Б
ТТГ (мМЕ/л)	0,06 ± 0,01	0,10 ± 0,01*	0,05 ± 0,01 <sup>+</sup>	0,04 ± 0,01 <sup>+</sup>	0,20 ± 0,04*+,1,2	0,25 ± 0,03*+,1,2	0,25 ± 0,02*+,1,2
T <sub>3</sub> св (пмоль/л)	5,00 ± 0,59	8,81 ± 0,47*	10,97 ± 0,83*+,	11,34 ± 1,25*+,	8,96 ± 1,64*	1,96 ± 0,28*+,1,2,5	0,53 ± 0,04*+,1,2,5,7
T <sub>4</sub> св (пмоль/л)	17,39 ± 1,46	21,72 ± 1,31*	23,43 ± 0,81*	24,16 ± 1,04*	20,79 ± 2,76*	20,74 ± 2,07*	7,81 ± 0,56*+,1,2,5,7
T <sub>3</sub> (нмоль/л)	0,80 ± 0,09	—	—	—	—	0,82 ± 0,00	1,01 ± 0,04* <sup>7</sup>
T <sub>4</sub> (нмоль/л)	51,93 ± 3,50	81,03 ± 14,08*	—	—	—	38,54 ± 2,10*+,	51,81 ± 6,00* <sup>7</sup>

Таблица 5

Содержание гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в сыворотке крови крыс-самцов на этапах метастазирования в печень

	Интактные	Контроль	MTC1	MTC2	MTC5	MTC7	
						А	Б
ЛГ (МЕ/л)	0,04 ± 0,05	0,32 ± 0,11*	0,185 ± 0,09*	0,078 ± 0,04	0,18 ± 0,05*	0,83 ± 0,06	0,38 ± 0,05
ФСГ (МЕ/л)	14,30 ± 3,95	14,66 ± 2,57	13,98 ± 1,31	9,19 ± 1,13	2,74 ± 0,46*+,1,2	2,83 ± 0,31	1,90 ± 0,25
Эстрон (пг/мл)	10,10 ± 0,65	9,22 ± 0,29	30,58 ± 10,86 ↓ 12,33 ± 0,02 50% ↓ 48,82 ± 6,48 <sup>+</sup> 50%	60,90 ± 0,30*+,1	12,79 ± 1,34 <sup>2</sup>	12,52 ± 1,05 <sup>1,2</sup>	14,66 ± 1,69 <sup>+,1,2</sup>
Эстрадиол (пг/мл)	21,57 ± 0,92	61,78 ± 2,62*	44,29 ± 5,28*+,	55,00 ± 1,73*+,1	43,60 ± 4,95*+,2	100,10 ± 6,50 *+,1,2,5	155,05 ± 7,89 *+,1,2,5,7
Тестостерон (нг/мл)	1,00 ± 0,18	0,79 ± 0,11	1,61 ± 0,50 ↓ 0,83 ± 0,02 67% ↓ 3,16 ± 1,10 33%	3,25 ± 1,46*+ ↓ 0,90 ± 0,14 60% ↓ 6,78 ± 0,70 40%	1,12 ± 0,18	0,42 ± 0,05 <sup>+,1,2,5</sup>	0,35 ± 0,01 <sup>+,1,2,5</sup>
Свободный тестостерон (пг/мл)	1,99 ± 0,60	0,04 ± 0,01*	4,88 ± 0,34*+,	0,47 ± 0,23*+,1	1,85 ± 0,53 <sup>+,1,2</sup>	0,19 ± 0,02*+,1,2,5	0,10 ± 0,01*+,1,2,5,7



не ослаблением его продукции в гипофизе, а увеличением связывания с рецепторами, что способствовало усилению стероидогенеза в тканях. Однако в надпочечниках — основной мишени гипофизарного АКТГ — усиливалась синтез альдостерона и, возможно — предшественников андрогенов, в то время как *Crt*-синтетические процессы были угнетены. Гиперкортизолемиа, выявленная у 1/3 крыс, скорее всего, была обусловлена выбросом гормона в кровь из органов-депо, где он накопился ранее, например — из дислоцированной селезенки. Низкий уровень *Crt* и высокий уровень ДГЭАс в надпочечниках, а также редукция увеличенного уровня *Crt* в селезенке у крыс из группы МТС1 были выявлены нами в параллельно проводимом исследовании [5].

Двукратное уменьшение концентрации ТТГ в крови так же, как и в случае с АКТГ, было вызвано увеличением его связывания с рецепторами в тканях: щитовидной железы, что поддерживало её гиперфункцию (высокий уровень  $T_4$ (св) в крови) и других, например, опухолевой (табл. 4). Предположение, что ТТГ может связываться не только с рецепторами щитовидной железы, было высказано в отношении яичников и костей [6, 7]. Обнаруженное нами нарастание концентрации  $T_3$ (св) в крови (в 1,2 раза) способствовало торможению клеточного превращения  $T_3$  из  $T_4$  в тканях, в частности в гипофизе и, как следствие — стимуляции синтеза ТТГ (табл. 3). Гипер-*Crt*-емия, обнаруженная у части крыс из группы МТС1, также была необходима для регуляции синтеза ТТГ в гипофизе — она способствовала увеличению чувствительности его клеток к  $T_3$  [7]. Увеличение уровня гипофизарного ТТГ было установлено нами ранее [8]. Известно, что взаимодействие тиреоидных гормонов с глюкокортикоидами приводит также и к стимуляции синтеза СТГ гипофизом [9].

Развитие опухолевых клеток в организме изменяло метаболизм половых стероидов: происходил сдвиг эстрогенов в сторону накопления  $E_1$  (у 50% крыс его количество увеличивалось в 5,3 раза), регистрировалось увеличение концентрации тестостерона ( $T$ ): свободной (у 100% крыс — в 41,9 раза) и общей (у 33% крыс — в 4,0 раза) форм — на фоне увеличенного уровня ЛГ в сыворотке крови (табл. 5). Эти сдвиги были вызваны изменением работы, в том числе и репродуктивных органов (уменьшение веса и ВК простаты). С другой стороны, такая динамика весовых показателей предстательной железы могла быть следствием высокого уровня эстрогенов в сыворотке крови: величина  $E_2$  оставалась в 2 раза выше интактных значений, хотя и несколько редуцировалась (в 1,4 раза) после введения опухолевых клеток в селезенку (табл. 5). Оказывать влияние на функциониро-

вание предстательной железы могли не только эстрогены, но и андрогены, гормоны щитовидной железы [10].

2.2. МТС2. У животных из группы МТС2 — перед «выходом» первичной опухоли в селезенке — её весовые показатели увеличивались: масса — в 1,4 раза, ВК — в 1,2 раза, относительно интактных значений (табл. 1, 2). Впервые статистически значимо увеличивалась масса печени — в 1,1 раза по сравнению с интактными крысами, при этом её ВК не изменялся (табл. 1, 2). Масса и ВК гипофиза уменьшались ещё больше — в 1,5 раза, по сравнению с предыдущим периодом исследования, что указывало на нарастающее напряжение регуляторных процессов в организме. Изменения в работе ГГНС, выявленные у крыс из группы МТС1 — усиливались: низкие весовые показатели надпочечников сочетались с тотальной гипо-*Crt*-емией: уровень *Crt* был в 2,3 раза ниже, чем у контрольных животных (табл. 3). ГГТС работала в прежнем гиперактивном режиме, о чём свидетельствовал высокий уровень тиреоидных гормонов в крови (табл. 4). Дисбаланс половых стероидов усугублялся. Концентрации  $E_1$  и  $E_2$  увеличивались соответственно в 2 и в 1,2 раза относительно группы МТС1, при этом  $E_2$  оставался в 1,1 раза меньше контроля (табл. 5). Известно, что эстрогены относятся к числу важных стимуляторов роста не только репродуктивных, но и остальных тканей и оправдано сохраняют ведущую роль модификаторов или инициаторов гормонального канцерогенеза [11]. У крыс с высоким на предыдущем этапе уровнем  $T$ , его количество увеличивалось в 3,0 раза. Концентрация  $T_{св}$  уменьшалась в 10,4 раза, но оставалась в 11,8 раз выше контрольных значений (табл. 5). Нарастающее превалирование эстрогенов над андрогенами в крови могло способствовать ещё большему уменьшению ВК простаты, который впервые становился значимо ниже (в 1,3 раза) интактных значений (табл. 2).

2.3. МТС 5. На 5-й нед. развития метастатического процесса в печени на фоне снижения массы крыс регистрировался значительный рост первичного опухолевого узла в селезенке, в результате масса и ВК селезенки увеличивались в 6,5 раз (табл. 1, 2). Метастазы в печени не визуализировались, весовые показатели органа существенно не отличались от контроля. На фоне гиперальдостеронемии и увеличения весовых показателей надпочечников: масса — в 1,3 раза и ВК — в 1,5 раза, уровень *Crt* в крови возрастал до контрольных значений, что указывало на сохраняющуюся адреналовую активацию с восстановлением синтеза *Crt* (табл. 1-3). Увеличение

содержания  $Crt$  в надпочечниках мы регистрировали у крыс из группы МТС5 в параллельно проводимых исследованиях [5]. Нарастание сывороточного ТТГ (в 5,0 раза) могло быть обусловлено и усилением его синтеза в гипофизе (ВК гипофиза увеличивался в 1,7 раза), и уменьшением его связывания в тканях: щитовидной железы (уменьшение веса железы в 1,4 раза и ослабление её гиперфункции), возможно — в опухолевой (табл. 1, 2, 4). В то же время, уменьшение уровней эстрогенов в крови:  $E_1$  — в 4,8 раза,  $E_2$  — в 1,3 раза, по нашему мнению, было вызвано увеличением их захвата из крови злокачественными клетками. Повторное нарастание концентрации  $T_{св}$  (в 3,9 раза) в крови было обусловлено увеличением его синтеза в семенниках и/или в опухоли в результате стимуляции высоким уровнем ЛГ (табл. 1, 2, 5). ФСГ, напротив — редуцировался: его содержание становилось в 5,4 раза ниже контроля и в 3,4 раза ниже предыдущего периода наблюдения (табл. 5).

МТС7А. Общая масса тела животных в период сформированных метастазов в печени увеличивался из-за нарастания опухолевой массы (первичной опухоли и метастазов), в результате уменьшались ВК практически всех органов, кроме печени как в группе МТС7А, так и в группе МТС7Б. Резкое уменьшение массы надпочечников — в 4,0 раза, в сочетании с низким уровнем АКТГ и равнозначным снижением (в 1,8 раза) уровней  $Crt$  и альдостерона в крови у крыс из группы МТС7А, свидетельствовало об истощении органа вследствие его продолжающейся стимуляции (табл. 1, 3). Масса щитовидной железы, напротив — увеличивалась в 1,5 раза, при этом сохранялись высокие значения ТТГ и  $T_{4св}$  в крови, что указывало на сохранение тиреоидной гиперфункции (табл. 1, 4). В то же время, формировался, так называемый, «low  $T_3$ » синдром, основной признак которого — уменьшение уровня  $T_{3св}$  (в 4,6 раза) в крови (табл. 4). Подобная модель измененного состояния тиреоидной системы является результатом экстратиреоидного периферического метаболизма, обусловленного как изменением работы дейодиназы в тканях, вследствие влияния, например, высоких уровней эстрогенов и других гормонов, так и нарушением белок-синтетической функции печени [12]. Резкое нарастание концентрации  $E_2$  в крови (в 2,3 раза) при контрольном уровне  $E_1$ , выявленное у крыс из группы МТС7А, было обусловлено, по нашему мнению, увеличением его синтеза в метастазах печени (табл. 5). Ещё большее снижение массы семенников (в 1,7 раза) в сочетании с почти пятикратным увеличением концентрации ЛГ, свидетельствовало о нарастающей стимуляции гонад (табл. 1, 5). Уменьшение содержания  $T$  — в 2,7 раза, и  $T_{св}$  — в 9,7 раза, в крови

могло быть вызвано несколькими факторами: истощением  $T$ -синтезирующей функции семенников, вследствие их значительной активации, или захватом андрогенов растущей опухолью с последующим использованием, например, для синтеза эстрогенов.

МТС7Б. У крыс, имеющих, наряду с печеночными метастазами — метастазы в легких, весовые показатели селезенки и печени были меньше — соответственно в 2,2 раза и в 1,7 раза, а легких — больше — в 1,6 раза, чем у крыс из группы МТС7А (табл. 1, 2). При этом масса легких с метастазами (МТС7Б) статистически значимо не отличалась от предыдущего периода наблюдения, а без метастазов (МТС7А) — была в 1,3 раза меньше (табл. 1, 2). И у тех, и у других крыс селезенка была представлена небольшими островками ткани по периферии первичной опухоли; печень имела крупные метастатические узлы. В 1,5 раза меньшая масса гипоталамуса у крыс из группы МТС7Б свидетельствовала, на наш взгляд, о большем напряжении центральных регуляторных механизмов (табл. 1, 2). В то же время, высокая активность ГНС несколько ослабевала, но, в отличие от МТС7А, не сопровождалась истощением: масса надпочечников и уровень  $Crt$  в крови не отличались от группы МТС5, уровень альдостерона снижался в меньшей степени (табл. 1, 3). На фоне повышенной, как и в группе МТС7А, стимуляции щитовидной железы (увеличение массы щитовидной железы и уровня ТТГ в крови) — концентрация  $T_{4св}$  в крови уменьшалась (в 2,7 раза) вследствие нарушения поступления синтезированного тироксина в кровь (табл. 1, 4). Накопление  $T_{4св}$  в щитовидной железе крыс этой группы мы наблюдали ранее [8]. Кроме того, уровень  $T_{3св}$  в крови снижался в большей степени — в 3,7 раза, чем у крыс из группы МТС7А — формировался более тяжёлый «low  $T_3/T_4$ » синдром. Общие формы тиреоидных гормонов были выше, чем у крыс из группы МТС7А —  $T_4$  (в 1,3 раза),  $T_3$  (в 1,2 раза) вследствие большей сохранности белок-синтетической функции печени и более высокого уровня  $E_2$  в крови. Известно, что эстрогены увеличивают уровень сывороточного  $T_4$ -связывающего глобулина [12]. Вес репродуктивных органов у крыс из группы МТС7Б был больше, чем в группе МТС7А: семенников — в 1,7 раза, простаты — в 2,4 раза; уровни тропных гормонов в крови — ниже: ЛГ — в 2,2 раза (умеренное увеличение), ФСГ — в 1,4 раза (снижение); а амплитуда отклонений половых гормонов — значительнее:  $E_2$  — в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) (увеличение),  $T_{св}$  — в 1,9 раза (уменьшение) (табл. 1, 5).

### Заключение

Таким образом, развитие злокачественного процесса в организме с метастазированием в печень, протекало на фоне нарастающей активации основных регуляторных систем организма. ГГНС характеризовалась восстановлением первоначальной блокады синтеза *Crt* в надпочечниках и последующим адреналовым истощением со снижением уровней *Crt* и альдостерона в крови. Со стороны ГГТС после предварительного увеличения уровня  $T_{3св}$  в крови формировался «low  $T_3$ » синдром. В ГГТС регистрировалось увеличение синтеза  $T$  в гонадах вследствие нарастающей гипо- $T$ -емии на фоне гиперэстрогемии.

Отличительными признаками функционирования регуляторных систем при сочетанном метастатическом поражении печени и лёгких являлось условие умеренной активации ГГНС и ГГТС с сохранением их резервных возможностей и большим накоплением  $E_2$  в крови, а также активация ГГТС с нарушением оттока  $T_4$  из щитовидной железы в кровь с формированием более тяжелого «low  $T_3/T_4$ » синдрома.

### References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. *State of oncological care in Russia in 2015 [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu]*. Moscow; MNIIOI im. P.A. Gertsena; 2016. (In Russian)
2. Moskvichev E.V., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu. Morphology of colon cancer after application of 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2009; 1: 76. (In Russian)
3. Lee W.Y., Hong H.K., Ham S.K., Kim C.I., Cho Y.B. Comparison of colorectal cancer in differenti-

ally established liver metastasis models. *Anticancer Res*. 2014; 34(7): 3321-8.

4. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Evstratova O.F. A method for reproduction of metastases in the liver. *Bulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 157(6): 745-7. (In Russian)

5. Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Characteristics of steroid metabolism in male rats during experimental liver metastasis. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2017; 22(2): 93-100. (In Russian)

6. Aghajanova L., Lindeberg M., Carlsson I. B., Stavreus-Evers A., Zhang P. et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod. Biomed. Online*. 2009; 18 (3): 337-47.

7. Den'ga O.V., Kolesnik K.A. The role of thyroid hormones in the integrated regulation of bone metabolism in the norm and in hypothyroidism (literature review). *Tavrishskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2012; 1(15): 332-7. (In Russian)

8. Kit O.I., Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A. Characteristics of thyroid status in experimental liver metastasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2016; 135 (11): 53-8. (In Russian)

9. Gudoshnikov V.I. Role of thyroid hormones and iodine consumption in the ontopathogeny of various diseases: focus on interactions with glucocorticoids and some endocrine disruptors Literature review. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya*. 2016; 12 (1): 16-21. (In Russian)

10. 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. 2006; 190(2): 363-71.

11. Berstein L.M., Bartchuk A.S., Gershfeld E.D., Kovalevsky A.Yu., Maximov S.Ya. et al. Use of aromatase and its inhibitors in dealing with different oncological pathologies other than breast cancer. *Voprosy onkologii*. 2007; 53(1): 7-13. (In Russian)

12. Brent G.A., Geffen D. *Thyroid function testing*. Springer: New York, 2010; 284 DOI 10.1007/978-1-4419-1485-9.

### Сведения об авторах:

Каплиева Ирина Викторовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ РНИОИ Минздрава России, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Франциянц Елена Михайловна, доктор биол. наук, проф., рук. лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ РНИОИ Минздрава России

Трепитаки Лидия Константиновна, науч. сотр., лаб. изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ РНИОИ Минздрава России

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