

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.В. БУБНОВА, Л.М. МЕРКУЛОВА,
Г.Ю. СТРУЧКО, И.С. СТОМЕНСКАЯ, О.Ю. КОСТРОВА, А.А. КОТЁЛКИНА

РОЛЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ (обзор литературы)

Ключевые слова: метастазирование, канцерогенез, рак, надпочечники, кортизол, андрогены, эстроген, прогестерон, альдостерон, адреналин, норадреналин.

Онкопатология является одной из главных причин смертности населения. Непосредственной причиной смерти пациента при раке является метастазирование. Изучение данного патологического процесса затруднено ввиду бессимптомности течения метастатического процесса, неспецифичности основных клинических анализов, невозможности прижизненного изучения процесса метастазирования. В связи с этим исследуются лабораторные модели метастазирования, которые могут быть связаны как с непосредственным введением штаммов опухоли в орган, так и с возникновением метастазов при экспериментальном канцерогенезе. Актуальным остается вопрос изучения эндокринной системы и ее влияния на процессы метастазирования. Одним из органов, реагирующих на изменения внутренней среды, являются надпочечники. Кора надпочечников играет важную роль в гомеостазе организма, контролируя количество кортизола, альдостерона и половых гормонов (андрогенов и в незначительном количестве эстрогенов), в то время как мозговой слой надпочечников контролирует стресс-реакции путем высвобождения адреналина и норадреналина. Каждый из синтезируемых надпочечниками гормонов так или иначе участвует в процессах канцерогенеза и метастазирования. Так, кортизол, один из гормонов коры надпочечников, обладает выраженным иммуносупрессивным действием, влияет на скорость клеточной пролиферации, ангиогенез, дифференцировку и апоптоз, деструктивно действует на соединительную ткань. Увеличение в крови катехоламинов приводит к повреждению биологических мембран, что стимулирует адгезию и экстравазацию опухолевых клеток. Кроме того, катехоламины стимулируют лимфопролификацию. Половые гормоны влияют не только на гормональнозависимые опухоли половой системы путем стимуляции роста клеток, усиления неконтролируемой пролиферации клеток и ангиогенеза, но и на опухоли других органов. Альдостерон, воздействуя на сосудистую стенку, способствует проникновению опухолевых клеток в сосудистое русло и распространению их по организму.

В настоящее время онкологические заболевания являются второй причиной смертности населения после сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на достижения науки и медицины, ранняя диагностика злокачественных заболеваний затруднена. Основной причиной смерти при злокачественных новообразованиях, а иногда и их первым клиническим проявлением является образование метастазов, механизм развития которых до сих пор полностью не изучен. Рассмотрение этих процессов является одной из важнейших задач онкологии, для решения которой разрабатываются различные модели метастазирования.

Метастазирование является наиболее деструктивным аспектом опухолевого процесса для организма и основной причиной неэффективности лечения [18]. Механизм метастазирования включает в себя следующие этапы: приобретение опухолевыми клетками свойств проникать в лимфатические и кровеносные сосуды, циркуляцию в крови, экстравазацию в органы и разрастание в них, что создает новые клинически значимые метастатические очаги [38]. Эти сложные процессы включают различные взаимодействия между злокачественными клетками и их предшественниками, в том числе в микроокружении исходной

опухоли и органа, в котором образуются метастазы [25]. Отсутствие достоверных знаний о патогенезе распространения опухолевых клеток делает невозможной раннюю диагностику злокачественного процесса, вследствие этого метастазы продолжают выявляться на последней стадии, когда эффективная помощь пациенту уже практически невозможна [45].

Исследования метастазов на пациентах ограничены по нескольким причинам. В основном это связано с поздним обращением больных за медицинской помощью вследствие бессимптомного течения метастатического процесса. Общеклинические и биохимические анализы крови можно проводить на любой стадии развития злокачественного новообразования, но, к сожалению, их результаты зачастую малоинформативны и неспецифичны. Изучение метастазов, удаленных во время операции, позволяет получить информацию о содержании биологически активных веществ в материалах при их взятии, но в то же время не позволяет контролировать динамику процесса роста, сравнивать полученные результаты со здоровыми тканями. Чтобы ответить на вопросы специалистов и ученых, необходимо проведение экспериментальных исследований. Моделирование рака в эксперименте позволяет изучить опухоли и определить основные закономерности злокачественного роста, характерные для животных и человека.

Пригодность моделей метастазирования *in vivo* зависит от точности, с которой они имитируют болезнь человека. На сегодняшний день есть два основных метода моделирования метастазов. Первый экспериментальный, или искусственный, включает в себя модели, при которых штаммы вводятся непосредственно в организм или в сосуд [20, 26, 32, 39]. Второй способ моделирования метастазирования называется спонтанным. В этом случае метастазы образуются из первичных солидных опухолей, которые можно получить различными способами. В частности, к этой группе относятся модели, использующие канцерогены [12, 16, 17].

Изменения внутренней среды, способствующие распространению метастазированию новообразования, часто являются следствием гормональных нарушений в организме, нарушений регуляторных связей между периферическими и центральными эндокринными органами [3]. Рост опухоли в организме является своеобразным стрессом. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатoadреналовая системы являются основой реакции организма на любой стресс [40]. В обеих системах важную роль играют надпочечники.

Надпочечники представляют собой парные эндокринные органы, в строении которых различают корковое и мозговое вещество. В корковом веществе различают три зоны: клубочковую, пучковую и сетчатую. Клетки каждой зоны вырабатывают гормоны, отличающиеся по химическому составу и физиологическому действию. В клубочковой зоне вырабатываются минералокортикоиды, основным из которых является альдостерон, в пучковой зоне образуются глюкокортикоиды, к которым относятся гидрокортизон и кортикостерон, в сетчатой зоне – половые гормоны: андрогены, эстроген и прогестерон. В мозговом веществе надпочечников синтезируются адреналин и норадреналин. Все гормоны, секретируемые надпочечниками, так или иначе влияют на метастазирование опухолей. Организм отвечает на раздражитель в первую очередь повышением синтеза адренкортикотропного гормона в гипофизе, что приводит к усилению выработки глюкокортикоидных гормонов. Увеличение катехоламинов,

синтезируемых симпатической нервной системой и мозговым слоем надпочечников, также может быть вызвано и хроническим стрессом вследствие злокачественного процесса [19]. При хроническом стрессе большинство физиологических систем испытывают негативное воздействие пролонгированного действия глюкокортикоидов и катехоламинов [19].

Кортизол преобладает среди глюкокортикоидов у человека. Он является ведущим клеточным, тканевым и органным биорегулятором, который влияет на важные события при злокачественной патологии, такие как активность иммунной системы, скорость клеточной пролиферации, ангиогенез, дифференцировку и апоптоз [40]. Опытным путем выявлено, что одним из механизмов канцерогенного действия глюкокортикоидов является их иммуносупрессивное действие за счет подавления иммунных реакций опухолевых клеток, главным образом NK-клеток [19, 35]. Глюкокортикоиды индуцируют стабильный фенотип опухоли, благодаря чему способствуют быстрому росту и метастазированию некоторых солидных опухолей [27, 34]. В то же время высокий уровень глюкокортикоидов деструктивно влияет на соединительную ткань, что может способствовать метастазированию опухолей [27]. Глюкокортикоиды блокируют апоптоз в клетках опухолей (рак молочной железы, яичников и шейки матки) [40], повышают пролиферацию клеток рака молочной железы [30], могут включать гены выживания, которые позволяют клеткам злокачественных образований молочной железы, шейки матки и легких ускользать от действия химиотерапии [41]. Опытным путем доказано, что дексаметазон снижает чувствительность гепатоцеллюлярных и колоректальных опухолей к цитотоксической терапии [44], что способствует росту рака. А локально синтезируемые стероиды в тканях могут оказывать местное иммуносупрессивное действие без проникновения в кровь, способствуя тем самым инвазии и метастазированию опухолевых клеток [4, 15]. В злокачественных тканях стероиды обладают не только эндокринными, но и паракринными свойствами, придавая ряд функций местным факторам роста (EGF, FGF, NGF, VEGF, IGF1, PDGF и TGF) [13]. Повышение уровня гормона в сыворотке крови выше нормы после проведенной терапии является предиктором развития рецидива заболевания.

В зависимости от локализации рака концентрация кортизола меняется по-разному [8, 9, 11]. Например, при злокачественных образованиях матки, молочной железы, носоглотки, неходжкинских лимфомах увеличение уровня кортизола фиксируется практически у всех больных. Однако при раке легких, почек и при меланоме кожи уровень кортизола изменяется у меньшего количества пациентов. Исключением являются пациенты с метастазами в головной мозг – у них уровень кортизола значительно снижается и при этом не зависит от локализации первичного очага [1, 9, 10]. В то же время уровень кортизола в сыворотке крови у больных раком молочной железы с внутрилегочными метастазами не отличается от нормы. Глиобластомы, менингиомы и метастазы рака молочной железы демонстрируют высокие уровни кортизола [5]. У пациенток со злокачественными новообразованиями тела матки все стадии заболевания сопровождаются гиперпродукцией кортизола надпочечниками.

Установлено, что изменение циркадных ритмов глюкокортикоидов связано с неблагоприятным прогнозом для больных с метастазами в печень при колоректальном раке и раке молочной железы [23, 31]. При опухолях молочной железы летальность на ранних стадиях регистрируется у пациенток с «плоскими» ритмами. В то время как пациенты с метастазами в молочные железы имеют ритмические профили кортизола [37].

Известно, что кортизол может работать однонаправленно с катехоламинами при развитии рака. Так, в клетках рака легких кортизол повышает количество β -адренорецепторов и накопление цАМФ [33]. Кроме того, кортизол может оказывать противоположное катехоламинам действие. Например, в отличие от норадреналина, при его воздействии снижаются уровни металлопротеиназы и неоангиогенеза при раке, в частности яичников [29].

Катехоламины оказывают многогранное воздействие на различные звенья иммунной системы, иногда их эффекты совпадают. Так, было обнаружено, что норадреналин усиливает лимфопротекцию. Все катехоламины могут стимулировать функциональную активность Т-хелперов [14]. Адреналин и норадреналин, действуя через определенные адренорецепторы, способствуют злокачественному росту [22]. В норме катехоламины снижают проницаемость кровеносных сосудов. Однако при гиперкатехоламинемии происходит повреждение эндотелия сосудов. Это способствует экстравазации и адгезии опухолевых клеток, что усиливает метастатический процесс [2].

Половые гормоны влияют, в основном, на рост и метастазирование злокачественных процессов органов репродуктивной системы. Была обнаружена прямая зависимость между высокой экспрессией глюкокортикоидных рецепторов в первичной опухоли и эстрогензависимой прогрессией опухоли [40]. Кроме того, при злокачественной патологии могут появляться изменения рецепторов. В результате глюкокортикоиды способствуют росту опухолевых клеток [46]. Эстрогены стимулируют рост клеток молочной железы и усиливают их дифференцировку и апоптоз, а также распространение метастазов [13]. В частности, эстрадиол может вызывать неконтролируемую клеточную пролиферацию и ангиогенез через лиганд-зависимую активность рецепторов эстрогенов [24], он обладает промотормым действием, поддерживающим рост клеток с мутациями [43]. Тестостерон усиливает неоангиогенез при раке предстательной железы путем увеличения выработки сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [36].

Экспериментально доказано, что половые гормоны участвуют в злокачественном перерождении и других тканей. Так, J.J. Li et al. (1995) показали на практике, что эстрогены вызывают опухоли почек у самцов золотистых хомячков, в основном за счет пролиферации эпителия почечных канальцев. Синтетический эстрадиол – этинилэстрадиол стимулирует рост рака печени у крыс [42]. 16 α ОНЕ1 является вероятным гепатоканцерогеном, ингибируя активность эстроген-сульфотрансферазы [21]. Изменение уровня половых гормонов в сыворотке крови при гормональнонезависимых опухолях обнаружено и в клинических исследованиях. Например, развитие колоректального рака сопровождается повышением концентрации эстрогенов, резким уменьшением или увеличением уровня тестостерона [6]. Повышенная концентрация тестостерона является при гепатоцеллюлярной карциноме [28].

Альдостерон может непосредственно влиять на сосудистую стенку путем возникновения дисфункции эндотелия, местного воспаления и оксидативного стресса в сосудистой стенке, что способствует экстравазации клеток опухоли и дальнейшему их распространению [7].

Таким образом, надпочечники играют важную роль в процессах канцерогенеза и метастазирования злокачественных опухолей различной локализации. В отсутствие полной информации об участии надпочечников в прогрессировании,

метастазировании опухолей требуются дальнейшие исследования. Их цитологическое и гистологическое исследование может дать толчок к изучению механизмов метастазирования, найти ответы на многие вопросы современной онкологии и послужить основой для ранней диагностики метастазов.

Литература

1. Айрапетов К.Г. Состояние тиреоидного и глюкокортикоидного гомеостаза у онкологических больных, страдающих метастатической болезнью головного мозга // Клиническая практика. 2011. Т 1(2). С. 79–83.
2. Бащицкий К.П., Воронцова А.Л., Лисняк И.А. Метастазирование опухолей. Патогенетические аспекты. Киев: Наук. думка, 1991. 199 с.
3. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 340 с.
4. Гончаров Н.П., Кацяя Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор) // Андрология и генитальная хирургия. 2015. Т. 1(16). С. 13–22.
5. Кит О.И., Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К., Погорелова Ю.А. Особенности тиреоидного статуса при экспериментальном метастазировании в печень // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. Т. 11(135). С. 53–58.
6. Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Донцов В.А., Аверкин М.А., Погорелова Ю.А. Колоректальный рак и половые гормоны: содержание в крови больных с одиночным, рецидивным и первично-множественным процессом // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-3. С. 517–521.
7. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Часть 1 // Украинский кардиологический журнал. 2012. № 3. С. 105–129.
8. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Владимировна Л.Ю., Анапалян В.Х., Бандовкина В.А., Светицкая Я.В., Кучкина Л.П., Босенко Е.С., Логвиненко А.А. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус у больных со злокачественной и доброкачественной патологией молочных желез // Сибирский онкологический журнал. 2009. Т. 4(34). С. 52–56.
9. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. Особенности паранеопластических нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией опухоли // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. С. 270.
10. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-1. С. 81–86.
11. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Швырев Д.А., Селезнев С.Г., Фаенсон А.В., Гончаров С.И., Погорелова Ю.А. Состояние некоторых звеньев гормонального гомеостаза у больных раком простаты // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-5. С. 964–970.
12. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю. Иммуногистохимическая характеристика апоптоза и клеточной пролиферации в тимусе при экспериментальной опухоли толстой кишки // Иммунология. 2012. Т. 6 (33). С. 303–305.
13. Резников А.Г. Гормоны и рак: механизмы канцерогенеза, роста и резистентности к эндокринной терапии (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал НАМН Украины. 2014. Т. 4(20). С. 426–438.
14. Релина В.П. Влияние различных концентраций катехоламинов на функционирование иммунно-компетентных клеток // Экология человека. 2008. № 2. С. 30–33.
15. Рукша Т.Г. Ферменты метаболизма стероидов при меланокитарных новообразованиях кожи // Сибирский онкологический журнал. 2009. №S2. С. 166–167.
16. Стоменская И.С., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Моххамед З. Морфофункциональное состояние надпочечников в ранние сроки после экспериментального удаления селезенки / ВИНТИ, 2003. 15 с. Деп. в ВИНТИ 17.04.03. № 740-B2003.
17. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичев Е.В., Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Драндрова Е.Г., Мухаммад З. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика опухолей желудочно-кишечного тракта на фоне иммунной недостаточности // Вестник Чувашского университета. 2011. № 3. С. 450–456.
18. Холоденко И.В., Доронин И.И., Холоденко П.В. Опухолевые модели в изучении онкологических заболеваний // Иммунология. 2013. Т. 5(34). С. 282–286.
19. Antoni M.H., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Dhabhar F.S., Sephton S.E., McDonald P.G., Stefanek M., Sood A.K. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer.*, 2006, vol. 6(3), pp. 240–248. DOI: 10.1038/nrc1820.

20. Bocuk D., Wolff A., Petra Krause P., Salinas G., Bleckmann A., Hackl C., Beissbarth T., Koenig S. The adaptation of colorectal cancer cells when forming metastases in the liver: expression of associated genes and pathways in a mouse model. *BMC Cancer*, 2017, vol. 17(1), p. 342. DOI: 10.1186/s12885-017-3342-1.
21. Campisi I., Granata O.M., Cocciadiferro L., Calabrò M., Polito L.M., Carruba G. 16 alpha-hydroxyestrone inhibits estrogen sulfotransferase activity in human liver cancer cells. *Annals of the New-York academy of sciences*, 2009, vol. 1155, pp. 237–241. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03694.x.
22. Chakroborty D., Sarkar C., Basu B., Dasgupta P.S., Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res*, 2009, vol. 69(9), pp. 3727–3730. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289.
23. Filipinski E., King V.M., Li X., Granda T.G., Mormont M.Ch., Liu X., Claustrat B., Hastings M.H., Levi F. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J. Natl Cancer Inst.*, 2002, vol. 94(9), pp. 690–697. DOI: 10.1093/jnci/94.9.690.
24. Gasperino J. Gender is a risk factor for lung cancer. *Med. Hypotheses*, 2011, vol. 76(3), pp. 328–331. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.10.030.
25. Gupta G.P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*, 2006, vol. 127(4), pp. 679–695. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
26. Hatwell C., Zappa M., Wagner M., Michoux N., Paradis V., Vilgrain V., Maggiori L., Panis Y. Detection of liver micrometastases from colorectal origin by perfusion CT in a rat model. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.*, 2014, vol. 13(3), pp. 301-308. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60043-6.
27. Herr I., Pfitzenmaier J. Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumours: implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases. *Lancet. Oncol.*, 2006, vol. 7(5), pp. 425–430. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70694-5.
28. Lukanova A., Becker S., Hüsing A., Schock H. et al. Prediagnostic plasma testosterone, sex hormone-binding globulin, IGF-I and hepatocellular carcinoma: etiological factors or risk markers? *Int. J. Cancer*, 2014, vol. 134(1), pp. 164-173. DOI: 10.1002/ijc.28342.
29. Lutgendorf S.K., Costanzo E., Bradley S., Rainwater K. et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.*, 2003, vol. 9(12), pp. 4514–4521.
30. Moreno-Smith M., Sood A.K., Lutgendorf S.K. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.*, 2010, vol. 6(12), pp. 1863–1881. DOI: 10.2217/fon.10.142.
31. Mormont M.C., Waterhouse J., Bleuzen P., Giacchetti S. et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin. Cancer Res.*, 2000, vol. 6(8), pp. 3038–3045.
32. Muraoka T., Shirouzu K., Ozasa H., Oka Y. et al. The effect of starvation on blood stream cancer cell metastasis to the liver in rat after laparotomy. *Kurume Med. J.*, 2013, vol. 60(2), pp. 59–66. DOI: 10.2739/kurumemedj.ms63005.
33. Nakane T., Szentendrei T., Stern L., Virmani M. et al. Effects of IL-1 and cortisol on beta-adrenergic receptors, cell proliferation, and differentiation in cultured human A549 lung tumor cells. *J. Immunol.*, 1990, vol. 145(1), pp. 260–266.
34. Obrador E., Valles S.L., Benloch M., Sirerol J.A. et al. Glucocorticoid receptor knockdown decreases the antioxidant protection of B16 melanoma cells: an endocrine system-related mechanism that compromises metastatic cell resistance to vascular endothelium-induced tumor cytotoxicity. *PLoS One.*, 2014, vol. 9(5), pp. e96466. DOI: 10.1371/journal.pone.0096466.
35. Reiche E.M., Nunes S.O., Morimoto H.K. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.*, 2004, vol. 5(10), pp. 617–625. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01597-9.
36. Reznikov A., Chaykovskaya L., Polyakova L., Sachynska O. Effects of cytokine-like polypeptide EMAP II and flutamide on testosterone-stimulated prostate of castrated rats. *Int. J. Physiol. Pathophysiol.*, 2012, vol. 3, pp. 161–173. DOI: 10.1615/IntJPhysPathophys.v3.i2.70.
37. Sephton S.E., Sapolsky R.M., Kraemer H.C., Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J. Natl Cancer Inst.*, 2000, vol. 92(12), pp. 994–1000. DOI: 10.1093/jnci/92.12.994.
38. Shibue T., Weinberg R.A. Metastatic colonization: settlement, adaptation and propagation of tumor cells in a foreign tissue environment. *Semin. Cancer Biol.*, 2011, vol. 21(2), pp. 99–106. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.12.003.
39. Strowitzki M.J., Dold S., Von Heesen M., Körbel C., Scheuer C., Moussavian M.R., Schilling M.K., Kollmar O., Menger M.D. The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol does not stimulate growth of colorectal liver metastases after major hepatectomy. *Clin Exp Metastasis*, 2014, vol. 31(7), pp. 795–803. DOI: 10.1007/s10585-014-9669-y.
40. Volden P.A., Conzen S.D. The influence of glucocorticoid signaling on tumor progression. *Brain Behav Immun.*, 2013, vol. 30 Suppl(0), pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.022.
41. Wu W., Chaudhuri S., Brickley D.R., Pang D., Karrison T., Conzen S.D. Microarray analysis reveals glucocorticoid-regulated survival genes that are associated with inhibition of apoptosis in breast epithelial cells. *Cancer Res.*, 2004, vol. 64(5), pp. 1757–1764. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-2546.

42. Yager J.D. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2000, vol. (27), pp. 67–73.

43. Yue W., Yager J.D., Wang J.P., Jupe E.R., Santen R.J. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*, 2013, vol. 78(2), pp. 161–170. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.11.001.

44. Zhang C., Kolb A., Mattern J., Gassler N., Wenger T., Herzer K., Debatin K.-M., Büchler M., Friess H., Rittgen W., Edler L., Herr I. Dexamethasone desensitizes hepatocellular and colorectal tumours toward cytotoxic therapy. *Cancer Lett.*, 2006, vol. 242(1), pp. 104–111. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.10.037.

45. Zhang Y., Davis C., Janney C., Peña M.M.O., Ryan J. Development and characterization of a reliable mouse model of colorectal cancer metastasis to the liver. *Clin. Exp. Metastasis.*, 2013, vol. 30(7), pp. 903–918. DOI: 10.1007/s10585-013-9591-8.

46. Zhao X.Y., Malloy P.J., Krishnan A.V., Swami S., Navone N.M., Peehl D.M., Feldman D. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med.*, 2000, vol. 6(6), pp. 703–706. DOI: 10.1038/76287.

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

БУБНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

МЕРКУЛОВА ЛАРИСА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (merkulova192@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-6791>).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

КОТЁЛКИНА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

NATALIA Yu. TIMOFEEVA, NATALIA V. BUBNOVA, LARISA M. MERKULOVA,
GLEB Yu. STRUCHKO, IRINA S. STOMENSKAYA,
OLGA Yu. KOSTROVA, ANASTASIIA A. KOTELKINA

THE ROLE OF THE ADRENAL GLANDS IN TUMOR METASTATIC SPREADING (literature review)

Keywords: metastatic spreading, carcinogenesis, cancer, adrenal glands, cortisol, androgens, estrogen, progesterone, aldosterone, adrenaline, noradrenaline.

Oncopathology is one of the main mortality causes in the population. The immediate cause of death in a patient with cancer is metastatic spreading. The study of this pathological process is difficult due to asymptomatic course of the metastatic process, non-specificity of the main clinical analyses, impossibility of in-life studying the process of metastatic spreading. For this reason, laboratory models of metastatic spreading are being investigated, which can

be connected both with direct introduction of tumor strains into the organ and with the development of metastases during experimental carcinogenesis. The issue of studying the endocrine system and its influence on the processes of metastatic spreading remains relevant. One of the organs that react to changes in the internal environment is the adrenal glands. The adrenal cortex plays an important role in the body's homeostasis, controlling the amount of cortisol, aldosterone and sex hormones (androgens and a small amount of estrogens), while the adrenal medulla controls stress reactions by discharging adrenaline and norepinephrine. Each of the hormones synthesized by the adrenal glands is somehow involved in the processes of carcinogenesis and metastatic spreading. Thus, cortisol, one of the hormones formed in the adrenal cortex, has a pronounced immunosuppressive effect, it affects the rate of cell proliferation, angiogenesis, differentiation and apoptosis, has a destructive effect on connective tissue. An increase in catecholamines in the blood leads to the damage to biological membranes, which stimulates adhesion and extravasation of tumor cells. In addition, catecholamines stimulate lymphoproliferation. Sex hormones affect not only hormone-dependent tumors of the reproductive system by stimulating cell growth, enhancing uncontrolled cell proliferation and angiogenesis, but tumors of other organs as well. Aldosterone, acting on the vascular wall, promotes the penetration of tumor cells into the vascular bed and their spread throughout the body.

References

1. Airapetov K.G. *Sostoyanie tireoidnogo i glyukokortikoidnogo gomeostaza u onkologicheskikh bol'nykh, stradayushchikh metastaticheskoi bolezn'yu golovnoho mozga* [The state of thyroid and glucocorticoid homeostasis in cancer patients suffering from metastatic brain disease]. *Klinicheskaya praktika*, 2011, vol. 1(2), pp. 79-83.
2. Balickii K.P., Voroncova A.L., Lisnjak I.A. *Metastazirovanie opuholei. Patogeneticheskie aspekty* [Metastasis of tumors. Pathogenetic aspects]. Kiev, 1991, 199 p.
3. Bershtejn, L.M. *Onkoendokrinologija: tradicii, sovremennosty i perspektivy* [Oncoendocrinology: traditions, modernity and prospects]. St. Petersburg, Nauka Publ., 2004, 340 p.
4. Goncharov N.P., Kacija G.V. *Degidroepiandrosteron: biosintez, metabolizm, biologicheskoe dejstvie i klinicheskoe primenenie (analiticheskij obzor)* [Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review)]. *Andrologiy i genital'naya khirurgiya*, 2015, no. 1(16), pp. 13-22.
5. Kit O.I., Kaplieva I.V., Franciianc E.M., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A. *Osobennosti tireoidnogo statusa pri eksperimental'nom metastazirovanii v pecheni* [Features of the thyroid status in experimental liver metastasis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastrojenterologiya*, 2016, no. 11(135), pp. 53-58.
6. Kit O.I., Kozlova M.B., Franciianc E.M., Nikipelova E.A., Doncov V.A., Averkin M.A., Pogorelova Yu.A. *Kolorektal'nyi rak i polovye gormony: sodержanie v krvi bol'nykh s odinochnym, retsidivnym i pervichno-mnozhestvennym processom* [Colorectal cancer and sex hormones: the content in the blood of patients with a single, recurrent and primary multiple process]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 7-3, pp. 517-521.
7. Kovalenko V.N., Talaeva T.V., Bratus' V.V. *Renin-angiotenzinovaya sistema v kardial'noi patologii. Chast' 1* [Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential and endocrine hypertension. Part 1]. *Ukrainskii kardiologicheskii zhurnal*, 2012, no. 3, pp. 105-129.
8. Kozlova M.B., Franciianc E.M., Vladimirova L.Yu., Anapalian V.H., Bandovkina V.A., Svetickaya Ya.V., Kuchkina L.P., Bosenko E.S., Logvinenko A.A. *Tireoidnyi i glyukokortikoidnyi status u bol'nykh so zlokachestvennoi i dobrokachestvennoi patologiei molochnykh zhelez* [Thyroid and glucocorticoid status of patients with malignant and benign pathology of the breast]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2009, no. 4(34), pp. 52-56.
9. Kozlova M.B., Franciianc E.M., Salatova A.M. *Osobennosti paraneoplasticheskikh narushenii tireoidnogo i glyukokortikoidnogo statusa u bol'nykh s raznoi lokalizatsiei opukholi* [Features of paraneoplastic disorders of thyroid and glucocorticoid status in patients with different tumor localization]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2012, no. 6, p. 270.
10. Kozlova M.B., Franciianc E.M., Salatova A.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A. *Pervichnye opukholi i ikh metastazy v golovnoi mozg: osobennosti vliyaniya na sistemnyi status tireoidnykh gormonov i kortizola* [Primary tumors and their brain metastases: features of the effect on the systemic status of thyroid hormones and cortisol]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 7(1), pp. 81-86.
11. Kozlova M.B., Franciianc E.M., Shevchenko A.N., Shvyrev D.A., Seleznev S.G., Faenson A.V., Goncharov S.I., Pogorelova Yu.A. *Sostoyanie nekotorykh zven'ev gormonal'nogo gomeostaza u bol'nykh rakom prostaty* [The state of some parts of hormonal homeostasis in patients with prostate cancer]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2014, no. 7(5), pp. 964-970.

12. Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Ju. *Immunogistohimicheskaya kharakteristika apoptoza i kletочноi proliferatsii v timuse pri eksperimental'noi opukholi tolstoi kishki* [Immunohistochemical characteristics of apoptosis and cell proliferation in the thymus in experimental colon tumors]. *Immunologiya*, 2012, no. 6 (33), pp. 303–305.
13. Reznikov A.G. *Gormony i rak: mekhanizmy kantserogeneza, rosta i rezistentnosti k endokrinnoi terapii (obzor literatury i sobstvennykh issledovaniy)* [Hormones and cancer: mechanisms of carcinogenesis, growth and resistance to endocrine therapy (review of literature and own research)]. *Zhurnal NAMN Ukraїni*, 2014, no. 4(20), pp. 426–438.
14. Repina V.P. *Vliyanie razlichnykh koncentratsii kateholaminov na funkcionirovanie immuno-kompetentnykh kletok* [Effect of different catecholamine concentrations on the functioning of immunocompetent cells]. *Ekologija cheloveka*, 2008, no. 2, pp. 30–33.
15. Ruksha T.G. *Fermenty metabolizma steroidov pri melanocitarnykh novoobrazovaniyakh kozhi* [Enzymes of steroid metabolism in melanocytic neoplasms of the skin]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2009, no. 2, pp. 166–167.
16. Stomenskaya I.S., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Mοhamed Z. *Morfofunktsional'noe sostoyanie nadpochechnikov v rannye sroki posle eksperimental'nogo udaleniya selezenki* [Morphofunctional state of the adrenal glands in the early stages after experimental removal of the spleen]. *Deponirovannaya rukopis'* [Deposited manuscript from 17.04.03]. No. 740-V2003, 2003. 15 p.
17. Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Moskvichev E.V., Kostrova O.Ju., Mikhailova M.N., Drandrova E.G., Muhammad Z. *Morfologicheskaja i immunogistohimicheskaja harakteristika opuholej zheludochno-kishechnogo trakta na fone immunnog nedostatocnosti* [Morphological and immunohistochemical characteristics of tumors of the gastrointestinal tract against the background of immune insufficiency]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2011, no. 3, pp. 450–456.
18. Holodenko I.V., Doronin I.I., Holodenko R.V. *Opuholevye modeli v izuchenii onkologicheskikh zabolevanii* [Tumor models in the study of oncological diseases]. *Immunologiya*, 2013, no. 5(34), pp. 282–286.
19. Antoni M.H., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Dhabhar F.S., Sephton S.E., McDonald P.G., Stefanek M., Sood A.K. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat. Rev. Cancer.*, 2006, vol. 6(3), pp. 240–248. DOI: 10.1038/nrc1820.
20. Bocuk D., Wolff A., Petra Krause P., Salinas G., Bleckmann A., Hackl C., Beissbarth T., Koenig S. The adaptation of colorectal cancer cells when forming metastases in the liver: expression of associated genes and pathways in a mouse model. *BMC Cancer*, 2017, vol. 17(1), p. 342. DOI: 10.1186/s12885-017-3342-1.
21. Campisi I., Granata O.M., Coccidiferro L., Calabrò M., Polito L.M., Carruba G. 16 alpha-hydroxyestrone inhibits estrogen sulfotransferase activity in human liver cancer cells. *Annals of the New-York academy of sciences*, 2009, vol. 1155, pp. 237–241. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2008.03694.x.
22. Chakroborty D., Sarkar C., Basu B., Dasgupta P.S., Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res*, 2009, vol. 69(9), pp. 3727–3730. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4289.
23. Filipksi E., King V.M., Li X., Granda T.G., Mormont M.Ch., Liu X., Claustrat B., Hastings M.H., Levi F. Host circadian clock as a control point in tumor progression. *J. Natl Cancer Inst.*, 2002, vol. 94(9), pp. 690–697. DOI: 10.1093/jnci/94.9.690.
24. Gasperino J. Gender is a risk factor for lung cancer. *Med. Hypotheses*, 2011, vol. 76(3), pp. 328–331. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.10.030.
25. Gupta G.P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*, 2006, vol. 127(4), pp. 679–695. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
26. Hatwell C., Zappa M., Wagner M., Michoux N., Paradis V., Vilgrain V., Maggiori L., Panis Y. Detection of liver micrometastases from colorectal origin by perfusion CT in a rat model. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.*, 2014, vol. 13(3), pp. 301-308. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60043-6.
27. Herr I., Pfitzenmaier J. Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumours: implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases. *Lancet. Oncol.*, 2006, vol. 7(5), pp. 425–430. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70694-5.
28. Lukanova A., Becker S., Hüsing A., Schock H. et al. Prediagnostic plasma testosterone, sex hormone-binding globulin, IGF-I and hepatocellular carcinoma: etiological factors or risk markers? *Int. J. Cancer*, 2014, vol. 134(1), pp. 164-173. DOI: 10.1002/ijc.28342.
29. Lutgendorf S.K., Costanzo E., Bradley S., Rainwater K. et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin. Cancer Res.*, 2003, vol. 9(12), pp. 4514–4521.
30. Moreno-Smith M., Sood A.K., Lutgendorf S.K. Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.*, 2010, vol. 6(12), pp. 1863–1881. DOI: 10.2217/fon.10.142.
31. Mormont M.C., Waterhouse J., Bleuzen P., Giacchetti S. et al. Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin. Cancer Res.*, 2000, vol. 6(8), pp. 3038–3045.

32. Muraoka T., Shirouzu K., Ozasa H., Oka Y. et al. The effect of starvation on blood stream cancer cell metastasis to the liver in rat after laparotomy. *Kurume Med. J.*, 2013, vol. 60(2), pp. 59–66. DOI: 10.2739/kurumemedj.ms63005.
33. Nakane T., Szentendrei T., Stern L., Virmani M. et al. Effects of IL-1 and cortisol on beta-adrenergic receptors, cell proliferation, and differentiation in cultured human A549 lung tumor cells. *J. Immunol.*, 1990, vol. 145(1), pp. 260–266.
34. Obrador E., Valles S.L., Benlloch M., Sirerol J.A. et al. Glucocorticoid receptor knockdown decreases the antioxidant protection of B16 melanoma cells: an endocrine system-related mechanism that compromises metastatic cell resistance to vascular endothelium-induced tumor cytotoxicity. *PLoS One.*, 2014, vol. 9(5), pp. e96466. DOI: 10.1371/journal.pone.0096466.
35. Reiche E.M., Nunes S.O., Morimoto H.K. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.*, 2004, vol. 5(10), pp. 617–625. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01597-9.
36. Reznikov A., Chaykovskaya L., Polyakova L., Sachynska O. Effects of cytokine-like polypeptide EMAP II and flutamide on testosterone-stimulated prostate of castrated rats. *Int. J. Physiol. Pathophysiol.*, 2012, vol. 3, pp. 161–173. DOI: 10.1615/IntJPhysPathophys.v3.i2.70.
37. Sephton S.E., Sapolsky R.M., Kraemer H.C., Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J. Natl Cancer Inst.*, 2000, vol. 92(12), pp. 994–1000. DOI: 10.1093/jnci/92.12.994.
38. Shibue T., Weinberg R.A. Metastatic colonization: settlement, adaptation and propagation of tumor cells in a foreign tissue environment. *Semin. Cancer Biol.*, 2011, vol. 21(2), pp. 99–106. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.12.003.
39. Strowitzki M.J., Dold S., Von Heesen M., Körbel C., Scheuer C., Moussavian M.R., Schilling M.K., Kollmar O., Menger M.D. The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol does not stimulate growth of colorectal liver metastases after major hepatectomy. *Clin Exp Metastasis*, 2014, vol. 31(7), pp. 795–803. DOI: 10.1007/s10585-014-9669-y.
40. Volden P.A., Conzen S.D. The influence of glucocorticoid signaling on tumor progression. *Brain Behav Immun.*, 2013, vol. 30 Suppl(0), pp. 26–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.022.
41. Wu W., Chaudhuri S., Brickley D.R., Pang D., Karrison T., Conzen S.D. Microarray analysis reveals glucocorticoid-regulated survival genes that are associated with inhibition of apoptosis in breast epithelial cells. *Cancer Res.*, 2004, vol. 64(5), pp. 1757–1764. DOI: 10.1158/0008-5472.can-03-2546.
42. Yager J.D. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 2000, vol. (27), pp. 67–73.
43. Yue W., Yager J.D., Wang J.P., Jupe E.R., Santen R.J. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*, 2013, vol. 78(2), pp. 161–170. DOI: 10.1016/j.steroids.2012.11.001.
44. Zhang C., Kolb A., Mattern J., Gassler N., Wenger T., Herzer K., Debatin K.-M., Büchler M., Friess H., Rittgen W., Edler L., Herr I. Dexamethasone desensitizes hepatocellular and colorectal tumours toward cytotoxic therapy. *Cancer Lett.*, 2006, vol. 242(1), pp. 104–111. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.10.037.
45. Zhang Y., Davis C., Janney C., Peña M.M.O., Ryan J. Development and characterization of a reliable mouse model of colorectal cancer metastasis to the liver. *Clin. Exp. Metastasis.*, 2013, vol. 30(7), pp. 903–918. DOI: 10.1007/s10585-013-9591-8.
46. Zhao X.Y., Malloy P.J., Krishnan A.V., Swami S., Navone N.M., Peehl D.M., Feldman D. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med.*, 2000, vol. 6(6), pp. 703–706. DOI: 10.1038/76287.

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla-bla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

NATALIA V. BUBNOVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

LARISA M. MERKULOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (merku-lova192@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-6791>).

GLEB Yu. STRUCHKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Cheboksary, (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

ANASTASIIA A. KOTELKINA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

Формат цитирования: Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Котёлкина А.А. Роль надпочечников в метастазировании опухолей (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 2. – С. 50–60. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/2/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-2-50-60.