

УДК 616-092.9-006.699:612.017.12-018  
DOI 10.34014/2227-1848-2022-3-129-141

## ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ И РЕЦЕПТОРОВ В ОПУХОЛИ И ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ У САМОК МЫШЕЙ BALB/C NUDE С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ПРОЦЕССОМ, РАЗВИВАЮЩИМСЯ НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Е.М. Франциянц<sup>1</sup>, В.А. Бандовкина<sup>1</sup>, И.В. Каплиева<sup>1</sup>, Е.И. Сурикова<sup>1</sup>,  
С.В. Шлык<sup>2</sup>, И.В. Нескубина<sup>1</sup>, Ю.А. Погорелова<sup>1</sup>, Л.К. Трепитаки<sup>1</sup>,  
И.М. Котиева<sup>2</sup>, К.А. Шумарин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия;  
<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

*Одной из причин развития первично-множественных злокачественных образований является первичный иммунодефицит.*

*Цель.* Изучение уровня некоторых гормонов и их рецепторов в ткани и перифокальной зоне меланомы V16/F10 и карциномы легкого Льюиса (LLC) при самостоятельном и сочетанном подкожном росте у самок мышей с T-клеточным иммунодефицитом.

*Материалы и методы.* Мыши BALB/c Nude были распределены на группы: интактная; 2 контрольные группы: 1-я – со стандартной подкожной перевивкой меланомы V16/F10, 2-я – с подкожной перевивкой LLC; основная – животные с сочетанной перевивкой LLC и V16/F10 (ПМЗО). Методом ИФА определяли содержание свободной формы тестостерона (Тсв.), эстрогена (Е1), пролактина (ПРЛ), рецепторов эстрогенов – REα и REβ, рецепторов андрогенов (RA) и рецепторов прогестерона (RP4) (Cassabio, Китай). Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере посредством программы STATISTICA 10.0 при помощи параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

*Результаты.* В основной группе на фоне увеличения объемов меланомы в 1,8 раза и уменьшения LLC в 2,3 раза сокращалась продолжительность жизни. У животных с ПМЗО по сравнению с одиночным вариантом роста в опухолях снижался уровень эстрогена, но повышалось содержание свободного тестостерона. Увеличение объема меланомы при ПМЗО сопровождалось повышением уровня пролактина и некоторых рецепторов половых стероидов в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и коже, не пораженной злокачественным процессом. Уменьшение размеров карциномы Льюиса у самок основной группы сопровождалось снижением как в опухоли, так и в ее перифокальной зоне содержания практически всех исследованных рецепторов и гормонов.

*Выводы.* Увеличение объема меланомы, вероятно, связано с высоким содержанием пролактина и рецепторов половых стероидов в непораженной коже как источнике меланоцитов – клеток, из которых развивается данная опухоль.

**Ключевые слова:** меланома V16/F10, карцинома Льюиса (LLC), первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО), мыши BALB/c Nude.

**Введение.** Известно, что у онкологических больных на 10 % повышен риск развития дополнительных первичных злокачественных новообразований других органов [1]. Эти так называемые первично-множественные злокачественные образования (ПМЗО) не являются метастазами, а представляют собой новые первичные опухоли с различным гистогене-

зом [2]. ПМЗО могут быть вызваны различными внутренними, внешними, генетическими и терапевтическими факторами, также ключевую роль может играть общая этиология злокачественных образований [3]. Для пациентов с предшествующим раком в анамнезе определение опухолевого происхождения второго злокачественного поражения имеет

большое прогностическое и терапевтическое значение и по-прежнему представляет собой сложную научную и клиническую проблему [4]. В целом у пациентов с синхронными опухолями выживаемость меньше, чем у пациентов с метасинхронными опухолями [5]. Механизмы возникновения ПМЗО и коморбидные заболевания, способствующие их развитию, до конца не изучены. Одним из факторов может являться угнетение работы иммунной системы.

Первичный иммунодефицит характеризуется рецидивирующими и часто опасными для жизни инфекциями, аутоиммунитетом и раком и представляет собой серьезную диагностическую и терапевтическую проблему [6]. Хотя наиболее тяжелые формы имеют место в раннем детстве, большинство пациентов поступает в зрелом возрасте, как правило, без явного семейного анамнеза и переменного клинического фенотипа широко распространенной иммунной дисрегуляции: около 25 % пациентов имеют аутоиммунное заболевание (преобладает аллергия), до 10 % – злокачественные новообразования [7]. Среди патологий, связанных с первичным иммунодефицитом, особое внимание уделяется раку. Рак при первичном иммунодефиците возникает из-за внутренней неспособности регулировать генетическую нестабильность и трансформацию клеток во время дифференцировки из-за измененного иммунного надзора [8]. Несколько крупных когортных исследований, проведенных в различных частях мира, показали повышенный относительный риск развития рака при первичном иммунодефиците [9].

Имунодефицитный статус животных-реципиентов является обязательным условием для предотвращения отторжения опухолевого материала другого биологического вида, в связи с чем в настоящее время разработано большое количество линий мышей, характеризующихся различной степенью дефектов иммунной системы [10, 11].

Все больше внимания уделяется роли нейроэндокринной системы в патогенезе различных, не только затрагивающих органы репродуктивной системы, злокачественных опухолей. Так, отмечают гормональный дисбаланс при раке желудка и меланоме кожи [12, 13].

Экспериментальные модели опухолей дают возможность выяснить причины и механизмы опухолевого процесса, разработать методы профилактики и лечения рака [14, 15].

**Цель исследования.** Изучение уровня пролактина, половых гормонов и их рецепторов в ткани и перифокальной зоне меланомы B16/F10 и карциномы легкого Льюиса (LLC) при самостоятельном и сочетанном росте у самок мышей с T-клеточным иммунодефицитом.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования проводили на 8–9-недельных самках мышей линий BALB /c Nude и BALB/c массой тела 21–22 г. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказе Минздрава России от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 2010/63/EU). Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020 (протокол этического комитета № 21/99).

Основной особенностью линии BALB/c Nude является то, что у животных отсутствует вилочковая железа и они не способны продуцировать T-клетки. Это обуславливается мутацией в гене *FOXN1*, который является особенно важным для развития тимуса и некоторых иммунных реакций, особенно опосредованных T-клетками. Животные не могут создавать эффективный иммунный ответ, поэтому данная линия широко используется для изучения различных типов опухолей. Линия является фенотипически безволосой также вследствие мутации в гене *FOXN1*. Животные были получены из филиала «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА (Московская область).

В работе использовали мышиную метастазирующую в легкие меланому B16/F10 и карциному Льюиса (карцинома легких LLC), полученные из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва).

Животные были распределены на группы: интактные мыши BALB/c Nude (7 шт.); 2 контрольные группы – мыши со стандартной подкожной перевивкой меланомы B16/F10 (7 шт.), мыши с подкожной перевивкой карциномы Льюиса (7 шт.); основная группа – животные с сочетанной перевивкой карциномы Льюиса и меланомы B16/F10 (7 шт.) (ПМЗО).

Самкам мышей линии BALB/c Nude под кожу спины чуть ниже правой лопатки вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышинной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:20, с другой стороны чуть ниже левой лопатки подкожно вводили 0,5 мл опухолевой взвеси LLC, содержащей 0,5 млн опухолевых клеток.

Для исследования через 10 дней роста опухолей проводили забой животных, на льду выделяли первичную опухоль, ее перифокальную зону, кожу, не пораженную злокачественным процессом. Из тканей получали 1 % цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Методом ИФА в го-

могенатах тканей определяли содержание свободной формы тестостерона (Тсв.), эстрогена (Е1), пролактина (ПРЛ), рецепторов эстрогенов – RE $\alpha$  и RE $\beta$ , рецепторов андрогенов (RA) и рецепторов прогестерона (RP4) (Cassabio, Китай).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере посредством программы Statistica 10.0 с использованием параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Динамика роста опухоли и продолжительность жизни животных при B16/F10 и LLC в самостоятельном варианте не имели достоверных отличий (табл. 1). При сочетанном варианте меланома имела более агрессивный характер роста по сравнению с самостоятельным: на 15-е сут она была в 2,8 раза больше, на 22-е – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). LLC при сочетанном варианте, напротив, имела меньший объем, чем при самостоятельном: на 15-е сут – в 2,2 раза, на 22-е – в 2,3 раза.

Таблица 1  
Table 1

### Объем опухолей и продолжительность жизни мышей с ПМЗО

#### Tumor volumes and life span of nude mice with MPMTs

Объект исследования Study object	Меланома B16/F10, n=7 B16/F10 melanoma, n=7	Карцинома Льюиса, n=7 Lewis lung carcinoma, n=7	ПМЗО, n=7 MPMT, n=7	
			Меланома B16/F10 B16/F10 melanoma	Карцинома Льюиса Lewis lung carcinoma
Объем опухолей на 15-е сут, см <sup>3</sup> Tumor volume, Day 15, cm <sup>3</sup>	0,82±0,22	0,94±0,13	2,31±0,54 p <sup>1</sup> =0,000000	0,42±0,11 p <sup>1</sup> =0,000000 p <sup>2</sup> =0,000000 p <sup>3</sup> =0,000000
Объем опухолей на 22-е сут, см <sup>3</sup> Tumor volume, Day 22, cm <sup>3</sup>	3,90±0,86	4,74±0,80	6,89±0,94 p <sup>1</sup> =0,000000	2,03±0,21 p <sup>1</sup> =0,000000 p <sup>2</sup> =0,000000 p <sup>3</sup> =0,000000
Продолжительность жизни, сут Life span, days	26,00±0,58	28,67±0,33	22,67±0,88 p <sup>1</sup> =0,005356 p <sup>2</sup> =0,000007	

**Примечание.** p<sup>1</sup> – значимость отличий по сравнению с изолированным ростом меланомы, p<sup>2</sup> – значимость отличий по сравнению с изолированным ростом карциномы Льюиса, p<sup>3</sup> – значимость отличий карциномы Льюиса от меланомы в модели ПМЗО.

**Note.** p<sup>1</sup> – the differences are significant compared with isolated melanoma growth, p<sup>2</sup> – the differences are significant compared with isolated Lewis lung carcinoma growth, p<sup>3</sup> – the differences between Lewis lung carcinoma and MPMT-modelled melanoma are significant.

Изучение гормонов и рецепторов в ткани меланомы B16/F10 самок при различных вариантах роста показало более высокий уровень E1 (в 2,2 раза) в ткани опухоли при самостоятельном варианте роста по сравнению с сочетанным (табл. 2). При этом уровень Тсв. и ПРЛ оказались ниже – в 1,5 ( $p < 0,05$ ) и 2,2 раза соответственно. Уровни рецепторов гормонов в ткани меланомы B16/F10 самок не имели достоверных различий при разных вариантах роста опухоли. В перифокальной зоне опухоли при самостоятельном варианте роста меланомы уровень E1 был выше в 8,8 раза, чем при сочетанном, уровень ПРЛ и Тсв., напротив,

в 2,3 и 1,5 раза ниже. При этом уровни рецепторов гормонов RE $\alpha$  и RE $\beta$  не имели значимых отличий в зависимости от варианта роста меланомы, а уровни RA и RP4 при самостоятельном варианте были в 2,2 и 2,5 раза выше.

Поскольку меланома является злокачественным новообразованием кожи, мы изучили не пораженную процессом кожу самок мышей при различных вариантах роста. Показатели в ткани непораженной кожи при различных вариантах роста меланомы сравнили не только между собой, но и со значениями в ткани кожи интактной группы (табл. 2).

Таблица 2  
Table 2

**Содержание гормонов и рецепторов в опухоли, перифокальной зоне и коже при росте меланомы B16/F10 в самостоятельном и сочетанном с LLC вариантах у самок мышей**

**Levels of hormones and receptors in the tumor, peritumoral area and skin in female mice with B16/F10 and B16/F10+LLC**

Показатели Parameters	Кожа Skin			B16/F10		B16/F10+LLC	
	Интактная Intact	B16/F10	B16/F10+ LLC	Опухоль Tumor	Перифокальная зона Peritumoral area	Опухоль B16/f10 B16/f10 tumor	Перифокальная зона B16/F10 B16/F10 peritumoral area
E1, пг/г тк. E1, pg/g of tissue	66,2±7,1	1692,8±153,8 P <sup>1</sup> =0,000000	561,5±49,3 P <sup>1</sup> =0,000000 P <sup>2</sup> =0,000000	213,1±23,2	517,3±51,1	95,0±8,4 P <sup>2</sup> =0,000000	59,1±6,3 P <sup>2</sup> =0,000000
Тсв., пг/г тк. Tf, pg/g of tissue	0,2±0,02	0,3±0,046 P <sup>1</sup> =0,000001	0,4±0,055 P <sup>1</sup> =0,000000	0,2±0,02	0,2±0,019	0,3±0,031 P <sup>2</sup> =0,000000	0,3±0,033 P <sup>2</sup> =0,000000
ПРЛ, нг/г тк. PRL, ng/g of tissue	1,3±0,16	0,6±0,07 P <sup>1</sup> =0,000000	6,1±0,5 P <sup>1</sup> =0,000000 P <sup>2</sup> =0,000000	1,6±0,17	3,2±0,35	3,5±0,42 P <sup>2</sup> =0,000000	7,2±0,8 P <sup>2</sup> =0,000000
RE $\alpha$ , нг/г тк. RE $\alpha$ , ng/g of tissue	2,2±0,26	4,4±0,5 P <sup>1</sup> =0,000000	4,8±0,53 P <sup>1</sup> =0,000000	3,4±0,37	7,1±0,7	3,2±0,35	6,6±0,8
RE $\beta$ , нг/г тк. RE $\beta$ , ng/g of tissue	2,1±0,23	4,1±0,42 P <sup>1</sup> =0,000000	5,7±0,6 P <sup>1</sup> =0,000000 P <sup>2</sup> =0,000000	3,6±0,48	6,2±0,68	4,4±0,4	7,6±0,7
RA, нг/г тк. RA, ng/g of tissue	0,2±0,021	1,6±0,18 P <sup>1</sup> =0,000000	1,0±0,1 P <sup>1</sup> =0,000000 P <sup>2</sup> =0,000033	0,6±0,07	2,4±0,26	0,5±0,043	1,1±0,1 P <sup>2</sup> =0,000000
RP4, нг/г тк. RP4, ng/g of tissue	0,2±0,019	1,6±0,14 P <sup>1</sup> =0,000000	2,9±0,3 P <sup>1</sup> =0,000000 P <sup>2</sup> =0,000000	0,9±0,085	2,7±0,3	1,0±0,09	1,1±0,09 P <sup>2</sup> =0,000000

**Примечание.** Статистически значимые различия по отношению: p<sup>1</sup> – к показателю в интактной коже; p<sup>2</sup> – к показателю при самостоятельном варианте роста опухоли.

**Note.** p<sup>1</sup> – the differences are statistically significant compared with the index in the intact skin; p<sup>2</sup> – the differences are significant compared with the isolated tumor growth variant.

Было установлено, что уровень E1 превышал показатели в ткани интактной кожи при самостоятельном варианте роста опухоли в 25,6 раза, а при сочетанном варианте – в 8,5 раза, при этом уровень E1 в ткани кожи, не пораженной опухолевым процессом, при одиночном варианте роста опухоли был в 3 раза выше, чем при сочетанном варианте. Уровень Тсв. при одиночном варианте роста опухоли превышал показатели в ткани интактной кожи в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), при сочетанном варианте – в 2 раза и не имел достоверных отличий при различных вариантах роста меланомы. Уровень ПРЛ при одиночном варианте роста опухоли был в 2,2 раза ниже показателя в ткани интактной кожи, а при сочетанном варианте уровень гормона превышал показатели в ткани интактной кожи и ткани кожи при одиночном варианте роста в 4,7 и 10,2 раза соответственно. Уровень всех рецепторов гормонов в

незатронутой ткани при различных вариантах роста меланомы был выше, чем в ткани интактной кожи: RE $\alpha$  при одиночном росте меланомы – в 2 раза, при сочетанном варианте – в 2,2 раза; RE $\beta$  – в 2 и 2,7 раза соответственно; RA – в 8 и 5 раз соответственно; RP4 – в 8 и 14,5 раза соответственно. При этом уровень RA в ткани кожи при одиночном варианте роста меланомы был выше, чем при сочетанном, в 1,6 раза ( $p<0,05$ ), уровни RE $\beta$  и RP4 были ниже в 1,4 ( $p<0,05$ ) и 1,8 раза ( $p<0,05$ ) соответственно, а уровни RE $\alpha$  не имели достоверных отличий.

Изучение гормонов и рецепторов в опухоли и перифокальной зоне LLC у самок при различных вариантах роста показало более высокий уровень E1 (в 3,3 раза,  $p<0,05$ ), RE $\alpha$  (в 1,7 раза,  $p<0,05$ ), RE $\beta$  (в 1,4 раза,  $p<0,05$ ) и RP4 (в 3 раза,  $p<0,05$ ) в ткани опухоли при самостоятельном варианте роста (табл. 3).

Таблица 3  
Table 3

**Содержание гормонов и рецепторов в опухоли и перифокальной зоне LLC при самостоятельном и сочетанном с меланомой вариантах роста**

**Levels of hormones and receptors in the tumor and peritumoral area in female mice with LLC and B16/F10+LLC**

Показатели Parameters	LLC		B16/F10+LLC	
	Опухоль Tumor	Перифокальная зона Peritumoral area	Опухоль LLC LLC tumor	Перифокальная зона LLC LLC peritumoral area
E1, пг/г тк. E1, pg/g of tissue	171,1 $\pm$ 21,4	517,0 $\pm$ 48,5	51,8 $\pm$ 5,3 $p^1=0,000000$	55,9 $\pm$ 4,6 $p^1=0,000000$
ТСТ, св. пг/г тк. Tf, pg/g of tissue	0,2 $\pm$ 0,018	0,2 $\pm$ 0,016	0,3 $\pm$ 0,027 $p^1=0,000000$	0,2 $\pm$ 0,018
ПРЛ, нг/г тк. PRL, ng/g of tissue	3,0 $\pm$ 0,031	12,5 $\pm$ 1,4	3,7 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,18 $p^1=0,000000$
RE $\alpha$ , нг/г тк. RE $\alpha$ , ng/g of tissue	2,2 $\pm$ 0,25	10,3 $\pm$ 1,4	1,3 $\pm$ 0,15 $p^1=0,000002$	5,4 $\pm$ 0,6 $p^1=0,000000$
RE $\beta$ , нг/г тк. RE $\beta$ , ng/g of tissue	4,6 $\pm$ 0,53	12,3 $\pm$ 1,5	3,4 $\pm$ 0,3 $p^1=0,000007$	7,4 $\pm$ 0,6 $p^1=0,000000$
RA, нг/г тк. RA, ng/g of tissue	0,3 $\pm$ 0,03	2,5 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,026	1,7 $\pm$ 0,2 $p^1=0,000012$
RP4, нг/г тк. RP4, ng/g of tissue	0,3 $\pm$ 0,032	3,7 $\pm$ 0,39	0,1 $\pm$ 0,008 $p^1=0,000000$	1,7 $\pm$ 0,19 $p^1=0,000000$

**Примечание.**  $p^1$  – статистически значимые различия по отношению к показателю при самостоятельном варианте роста опухоли.

**Note.**  $p^1$  – the differences are significant compared with the isolated tumor growth variant.

При этом уровень Тсв. оказался ниже в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а уровни ПРЛ и RA не имели значимых отличий.

В перифокальной зоне опухоли при самостоятельном варианте роста LLC уровень E1 был выше в 9,2 раза, чем при сочетанном, уровень ПРЛ – в 7,8 раза, а показатели Тсв. не имели достоверных отличий. При этом уровень всех рецепторов гормонов при самостоятельном варианте был выше, чем при сочетанном: RE $\alpha$  – в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ), RE $\beta$  – в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), RA – в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и RP4 – в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** Ранее нами было показано, что коморбидная патология может менять характер развития злокачественного процесса в эксперименте [16]. Одним из возможных путей активации роста меланомы B16/F10 и угнетения карциномы Льюиса у самок мышей линии BALB/c Nude при ПМЗО может быть изменение в опухоли и перифокальной зоне гормонального и рецепторного баланса. Торможение роста LLC у самок мышей основной группы сопровождалось снижением уровня ПРЛ в перифокальной зоне карциномы, в то время как увеличение объемов меланомы сопровождалось повышением уровня ПРЛ как в опухоли, так и в перифокальной зоне и непораженной коже. В настоящее время пролактин рассматривается как многофункциональный полипептид, синтезирующийся не только в гипофизе, но и в различных периферических тканях, а также в опухолях и запускающий пути активации пролиферации, ангиогенеза, ответственного за иммунорегуляцию и дифференцировку клеток [17]. ПРЛ влияет на гомеостаз и метаболизм посредством регуляции ключевых ферментов и транспортеров, связанных с резистентностью к инсулину, гипертонией или коронарным синдромом [18]. Исследования на животных также показывают, что уровень пролактина повышается в ответ на различные стрессорные воздействия [19].

Учитывая тот факт, что органом-реципиентом меланомы B16/F10 является кожа, особый интерес представляли изменения исследованных в ней показателей при самостоятельном росте опухоли и при ПМЗО. Обращает на себя внимание значительная, более

чем в 100 раз, разница в содержании пролактина в коже при самостоятельном росте меланомы и при сочетанном с карциномой Льюиса. При этом резкое повышение уровня ПРЛ в коже при сочетанном процессе сопровождалось падением в ней содержания эстрогена, а низкие концентрации пролактина в коже мышей при самостоятельном росте меланомы сопровождалась высокими показателями E1. Ранее нами показано большое значение эстрогена в росте меланомы у мышей линии BL6/c6, высокий уровень которого определяли в опухоли, перифокальной зоне (по мере роста меланомы) и непораженной коже [13].

Также увеличение объемов меланомы B16/F10 характеризовалось повышением в непораженной коже уровня Тсв., ER $\beta$  и RP4, сопровождающимся также высокими концентрациями Тсв. и ПРЛ в опухоли и перифокальной зоне. В то же время уменьшение объемов карциномы Льюиса у самок основной группы сопровождалось снижением концентрации рецепторов стероидных гормонов в опухоли и перифокальной зоне на фоне повышения только в карциноме Льюиса уровня Тсв.

Некоторые иммуногистохимические исследования показали, что в меланоцитарных невусах и злокачественных клетках меланомы присутствуют рецепторы эстрогенов – как RE $\beta$ , так и RE $\alpha$ . Было показано, что подавление RE $\alpha$  находится под эпигенетическим контролем и, по-видимому, прямо пропорционально прогрессированию заболевания [20]. Напротив, экспрессия RE $\beta$  обратно коррелирует с толщиной опухоли по Бреслоу – наиболее важным и независимым прогностическим маркером меланомы [21]. Суперсемейство ядерных рецепторов также включает рецептор андрогенов, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -изоформ, кодируемых геном, расположенным на X-хромосоме [22]. RA реагирует на андрогенные гормоны, используя те же геномный и негеномный пути, что и RE, и вызывая аналогичные эффекты [23]. Хотя экспрессия RA является менее изученной, чем экспрессия RE, она была оценена в нескольких клеточных линиях меланомы и в образцах метастазов человека, где были обнаружены высокие уровни рецепторов [24]. Что касается прогестерона, то на сегодняшний день идентифицированы различные

рецепторы, которые способны активировать как геномные, так и негеномные пути [22].

В исследовании нами установлено, что при самостоятельном росте меланомы B16/F10 и карциномы Льюиса у самок иммунодефицитных мышей BALB/c Nude перифокальные зоны содержали более высокие концентрации E1, ПРЛ и рецепторов всех изученных стероидных гормонов по сравнению с соответствующими им тканями опухолей. Это отличалось от ранее полученных нами результатов в эксперименте с мышами линии Black без нарушений в работе иммунной системы, когда у животных с перевивной меланомой B16/F10 именно опухоль содержала максимальные уровни E1 и рецепторов стероидных гормонов [13]. Предполагается, что эстрон может неблагоприятно воздействовать на организм человека как «эндокринный разрушитель», оказывая пролиферативное действие на клетки рака [25].

Снижение уровня эстрогена при ПМЗО может быть обусловлено высоким уровнем метаболизма данного эстрогена, а бурный рост опухоли предполагает метаболизм по направлению образования 16-OHE [26]. В этом случае повышение уровня рецепторов эстрогенов в коже и отсутствие изменения их концентрации в образцах меланомы (в отличие от снижения их уровня в опухолевой ткани карциномы Льюиса в основной группе) может сви-

детельствовать о длительной ковалентной связи, стимулирующей пролиферацию клеток [27].

Непораженная кожа при ПМЗО у самок мышей оказалась наиболее метаболически активной тканью, в которой поддерживалось наиболее высокое содержание не только эстрогена, тестостерона и пролактина, но и рецепторов стероидных гормонов, что, очевидно, благоприятствовало бурному росту меланомы.

**Заключение.** В настоящем исследовании показано, что в результате одновременного развития перевитых подкожно меланомы B16/F10 и карциномы Льюиса у самок мышей BALB/c Nude сокращалась продолжительность жизни на фоне увеличения объемов меланомы и сокращения первичных узлов карциномы. При этом у животных с ПМЗО в образцах опухолей резко снижался уровень эстрогена, но повышалось содержание тестостерона. Возможно, существенное увеличение объема меланомы связано с высоким содержанием пролактина и рецепторов половых стероидов в непораженной коже как источнике меланоцитов – клеток, из которых развивается данная опухоль. Малые размеры карциномы Льюиса у самок основной группы сопровождались снижением как в опухоли, так и в ее перифокальной зоне практически всех исследованных рецепторов и гормонов.

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

### Литература

1. Xu L.L., Gu K.S. Clinical retrospective analysis of cases with multiple primary malignant neoplasms. *Genet. Mol. Res.* 2014; 13 (4): 9271–9284.
2. Nyqvist J., Parris T.Z., Helou K., Sarenmalm E.K., Einbeigi Z., Karlsson P., Nasic S., Kovács A. Previously diagnosed multiple primary malignancies in patients with breast carcinoma in Western Sweden between 2007 and 2018. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184 (1): 221–228.
3. De Luca A., Frusone F., Vergine M., Cocchiara R., La Torre G., Ballesio L., Monti M., Amabile M.I. Breast cancer and multiple primary malignant tumors: case report and review of the literature. *In vivo.* 2019; 33 (4): 1313–1324.
4. Zhong Y., Sun Y., Kuai Y., Fu G., An H., Chen J., Zhu J., Wo Y., Wu Y., Song K., Xu Q., Wu D., Huang D., Wang Q., Pan H. Gene expression profiling for the diagnosis of multiple primary malignant tumors. *Cancer Cell Int.* 2021; 21 (1): 47.
5. Ly M., Zhang X., Shen Y., Wang F., Yang J., Wang B., Yang J. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine.* 2017; 96 (17): e6799.
6. Thaventhiran J., Lango Allen H., Burren O.S., Rae W., Greene D., Staples E., Zhang Z., Farmery J., Simeoni I., Rivers E., Maimaris J., Penkett C.J., Stephens J., Deevi S., Sanchis-Juan A., Gleadall N.S., Thomas M.J., Sargur R.B., Gordins P., Baxendale H.E., Smith K. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature.* 2020; 583 (7814): 90–95.

7. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Chatila T., Crow Y.J., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J., Tang M.L.K., Tangye S.G., Torgerson T.R., Casanova J.L., Sullivan K.E. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38: 129–143.
8. Mastio J., Saeed M.B., Wurzer H., Krecke M., Westerber L.S., Thomas C. Higher Incidence of B Cell Malignancies in Primary Immunodeficiencies: A Combination of Intrinsic Genomic Instability and Exocytosis Defects at the Immunological Synapse. *Frontiers in immunology.* 2020; 11: 581119.
9. Mayor P.C., Eng K.H., Singel K.L., Abrams S., Odunsi K., Moysich K.B., Fuleihan R., Garabedian E., Lugar P., Ochs H.D., Bonilla F.A., Buckley R.H., Sullivan K.E., Ballas Z.K., Cunningham-Rundles C., Segal B.H. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (3): 1028–1035.
10. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., Андропова Н.В., Гарин А.М. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Москва: Гриф и К; 2012: 642–657.
11. Kelland L.R. «Of mice and men»: values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. *Eur. J. Cancer.* 2004; 40 (6): 827–836.
12. Кит О.И. Нейроэндокринные, клинические и морфологические аспекты рака желудка. Новочеркасск; 2014.
13. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д. Особенности стероидогенеза в опухоли и окружающих тканях при экспериментальной меланоме В16. *Молекулярная медицина.* 2015; 5: 47–51.
14. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Треницаки Л.К., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Шейко Е.А., Котиева И.М., Шумарин К.А. Моделирование первично-множественных злокачественных опухолей в эксперименте. *Южно-Российский онкологический журнал.* 2022; 3 (2): 14–21.
15. Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А., Шихлярова А.И. Патент РФ № 2375758 С1; 2009.
16. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Треницаки Л.К., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы в16/f10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2019; 1 (201): 106–111.
17. Auriemma R.S., Del Vecchio G Scairati R., Pirchio R., Liccardi A., Verde N., Cristina de Angelis, Davide Menafra, Claudia Pivonello, Alessandro Conforti, Carlo Alviggi, Rosario Pivonello, Annamaria Colao. The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 594370.
18. Yang H., Lin J., Li H., Liu Z., Chen X., Chen Q. Prolactin Is Associated With Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 571229.
19. Studerus E., Ittig S., Beck K., Del Cacho N., Vila-Badia R., Butjosa A., Usall J., Riecher-Rössler A. Relation between self-perceived stress, psychopathological symptoms and the stress hormone prolactin in emerging psychosis. *J. Psychiatr. Res.* 2021; 136: 428–434.
20. Bellenghi M., Puglisi R., Pontecorvi G., De Feo A., Carè A., Mattia G. Sex and Gender Disparities in Melanoma. *Cancers.* 2020; 12 (7): 1819.
21. De Giorgi V., Gori A., Gandini S., Papi F., Grazzini M., Rossari S., Simoni A., Maio V., Massi D. Oestrogen receptor beta and melanoma: A comparative study. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 513–519.
22. Contrò V., Basile J.R., Proia P. Sex steroid hormone receptors, their ligands, and nuclear and non-nuclear pathways. *AIMS Mol. Sci.* 2015; 2: 294–310.
23. Mitkov M., Joseph R., Copland J. III Steroid hormone influence on melanomagenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 417: 94–102.
24. Morvillo V., Lüthy I.A., Bravo A.I., Capurro M.I., Portela P., Calandra R.S., Mordoh J. Androgen receptors in human melanoma cell lines IIB-MEL-LES and IIB-MEL-IAN and in human melanoma metastases. *Melanoma Res.* 2002; 12: 529–538.



25. Xu S., Sun J., Zhang Y., Ji J., Sun X. Opposite estrogen effects of estrone and 2-hydroxyestrone on MCF-7 sensitivity to the cytotoxic action of cell growth, oxidative stress and inflammation activity. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 209: 111754.
26. Sawicka E., Saczko J., Roik J., Kulbacka J., Piwowar A. Effect of Interaction between 17 $\beta$ -Estradiol, 2-Methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -Hydroxyestrone with Chromium (VI) on Ovary Cancer Line SKOV-3. *Preliminary Study Molecules.* 2020; 25 (21): 5214.
27. Xu Q., Chen J., Wei Z., Brandon T., Zava D., Shi Y., Cao Y. Sex Hormone Metabolism and Threatened. *Abortion Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 5041–5048.

*Поступила в редакцию 06.07.2022; принята 13.08.2022.*

#### **Авторский коллектив**

**Франциянц Елена Михайловна** – доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Бандовкина Валерия Ахтямовна** – доктор биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Каплиева Ирина Викторовна** – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Сурикова Екатерина Игоревна** – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

**Шлык Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; e-mail: shlyk\_sw@rostgmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3070-8424>.

**Нескубина Ирина Валерьевна** – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: neskubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

**Погорелова Юлия Александровна** – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

**Трепитаки Лидия Константиновна** – младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

**Котиева Инга Мовлиевна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2796-9466>.

**Шумарин Константин Александрович** – аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4362-9303>.

**Образец цитирования**

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Шлык С.В., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Трепитакки Л.К., Котиева И.М., Шумарин К.А. Особенности содержания некоторых гормонов и рецепторов в опухоли и перифокальной зоне у самок мышей BALB/c Nude с первично-множественным злокачественным процессом, развивающимся на фоне первичного иммунодефицита. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 3: 129–141. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-129-141.

## LEVELS OF CERTAIN HORMONES AND RECEPTORS IN TUMOR AND PERITUMORAL AREA IN BALB/C NUDE FEMALE MICE WITH MULTIPLE PRIMARY MALIGNANT PROCESS DEVELOPING ON THE BACKGROUND OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

E.M. Frantsiyants<sup>1</sup>, V.A. Bandovkina<sup>1</sup>, I.V. Kaplieva<sup>1</sup>, E.I. Surikova<sup>1</sup>, S.V. Shlyk<sup>2</sup>, I.V. Neskubina<sup>1</sup>, Yu.A. Pogorelova<sup>1</sup>, L.K. Trepitaki<sup>1</sup>, I.M. Kotieva<sup>2</sup>, K.A. Shumarin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

*Primary immunodeficiency is one of the reasons for the development of primary multiple malignant tumors. The aim of the study is to examine the levels of certain hormones and their receptors in the tissue and peritumoral area of B16/F10 melanoma and Lewis lung carcinoma (LLC) in case of isolated and combined subcutaneous growth in female mice with T-cell immunodeficiency.*

*Materials and Methods.* BALB/c Nude mice were divided into groups: intact group; 2 control groups (Group 1 with B16/F10 subcutaneous inoculation, Group 2 with LLC subcutaneous inoculation); main group (animals with LLC+B16/F10 inoculation). The ELISA method was used to determine the levels of free testosterone (Tf), estrone (E1), prolactin (PRL), estrogen receptors (RE $\alpha$  and RE $\beta$ ), androgen receptors (RA) and progesterone receptors (RP4) (Cassabio, China). Statistical processing of the obtained results was carried out on a personal computer using STATISTICA 10.0, parametric Student's test and nonparametric Wilcoxon-Mann-Whitney test.

*Results.* In the main group, life expectancy reduced due to melanoma growth by 1.8 times and LLC decrease by 2.3 times. In animals with LLC+B16/F10, compared to those with an only one tumor growth variant, estrone level in tumors decreased, but free testosterone level increased. Melanoma growth in animals with LLC+B16/F10 was accompanied by an increase in prolactin level and some sex steroid receptors in the tumor tissue, its peritumoral area, and skin not affected by the malignant process. A decrease of Lewis carcinoma in females of the main group was accompanied by a decrease of all the studied receptors and hormones both in the tumor and its peritumoral area.

*Conclusions.* Melanoma growth is probably associated with a high prolactin level and sex steroid receptors in unaffected skin, being a source of melanocytes, the cells from which this tumor develops.

**Key words:** B16/F10 melanoma, Lewis lung carcinoma (LLC), multiple primary malignant tumors (MPMT), BALB/c Nude mice.

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

**References**

1. Xu L.L., Gu K.S. Clinical retrospective analysis of cases with multiple primary malignant neoplasms. *Genet. Mol. Res.* 2014; 13 (4): 9271–9284.
2. Nyqvist J., Parris T.Z., Helou K., Sarenmalm E.K., Einbeigi Z., Karlsson P., Nasic S., Kovács A. Previously diagnosed multiple primary malignancies in patients with breast carcinoma in Western Sweden between 2007 and 2018. *Breast Cancer Res Treat.* 2020; 184 (1): 221–228.
3. De Luca A., Frusone F., Vergine M., Cocchiara R., La Torre G., Ballesio L., Monti M., Amabile M.I. Breast cancer and multiple primary malignant tumors: case report and review of the literature. *In vivo.* 2019; 33 (4): 1313–1324.

4. Zheng Y., Sun Y., Kuai Y., Fu G., An H., Chen J., Zhu J., Wo Y., Wu Y., Song K., Xu Q., Wu D., Huang D., Wang Q., Pan H. Gene expression profiling for the diagnosis of multiple primary malignant tumors. *Cancer Cell Int.* 2021; 21 (1): 47.
5. Ly M., Zhang X., Shen Y., Wang F., Yang J., Wang B., Yang J. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Medicine.* 2017; 96 (17): e6799.
6. Thaventhiran J., Lango Allen H., Burren O.S., Rae W., Greene D., Staples E., Zhang Z., Farmery J., Simeoni I., Rivers E., Maimaris J., Penkett C.J., Stephens J., Deevi S., Sanchis-Juan A., Gleadall N.S., Thomas M.J., Sargur R.B., Gordins P., Baxendale H.E., Smith K. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature.* 2020; 583 (7814): 90–95.
7. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Chatila T., Crow Y.J., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J., Tang M.L.K., Tangye S.G., Torgerson T.R., Casanova J.L., Sullivan K.E. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38: 129–143.
8. Mastio J., Saeed M.B., Wurzer H., Krecke M., Westerber L.S., Thomas C. Higher Incidence of B Cell Malignancies in Primary Immunodeficiencies: A Combination of Intrinsic Genomic Instability and Exocytosis Defects at the Immunological Synapse. *Frontiers in immunology.* 2020; 11: 581119.
9. Mayor P.C., Eng K.H., Singel K.L., Abrams S., Odunsi K., Moysich K.B., Fuleihan R., Garabedian E., Lugar P., Ochs H.D., Bonilla F.A., Buckley R.H., Sullivan K.E., Ballas Z.K., Cunningham-Rundles C., Segal B.H. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (3): 1028–1035.
10. Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., Andronova N.V., Garin A.M. Metodicheskie rekomendatsii po doklinicheskomu izucheniyu protivopukhlevoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv [Guidelines for preclinical study of drug antitumor activity]. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv.* Ch. 1. Moscow: Grif i K; 2012: 642–657 (in Russian).
11. Kelland L.R. «Of mice and men»: values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. *Eur. J. Cancer.* 2004; 40 (6): 827–836.
12. Kit O.I. *Neyroendokrinnye, klinicheskie i morfologicheskie aspekty raka zheludka* [Neuroendocrinal, clinical and morphological aspects of stomach cancer]. Novocherkassk; 2014 (in Russian).
13. Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D. Osobennosti steroidogeneza v opukholi i okruzhayushchikh tkanyakh pri eksperimental'noy melanome B16 [Characteristics of steroidogenesis in the tumor and surrounding tissues in experimental B16 melanoma]. *Molekulyarnaya meditsina.* 2015; 5: 47–51 (in Russian).
14. Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Surikova E.I., Neskubina I.V., Tripitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Sheyko E.A., Kotieva I.M., Shumarin K.A. Modelirovanie pervichno-mnozhestvennykh zlokachestvennykh opukhley v eksperimente [Modeling of multiple primary malignant tumors in experiment]. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2022; 3 (2): 14–21 (in Russian).
15. Sidorenko Yu.S., Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A., Shikhlyarova A.I. *Patent RF № 2375758 C1*; 2009 (in Russian).
16. Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.A. Vliyanie khronicheskoy neyropaticheskoy boli na techenie zlokachestvennogo protsesssa melanomy B16/f10 u samtsov myshey [Influence of chronic neuropathic pain on the course of malignant B16/f10 melanoma in male mice]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennyye nauki.* 2019; 1 (201): 106–111 (in Russian).
17. Auriemma R.S., Del Vecchio G Scairati R., Pirchio R., Liccardi A., Verde N., Cristina de Angelis, Davide Menafrà, Claudia Pivonello, Alessandro Conforti, Carlo Alviggi, Rosario Pivonello, Annamaria Colao. The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 594370.
18. Yang H., Lin J., Li H., Liu Z., Chen X., Chen Q. Prolactin Is Associated With Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 571229.
19. Studerus E., Ittig S., Beck K., Del Cacho N., Vila-Badia R., Butjosa A., Usall J., Riecher-Rössler A. Relation between self-perceived stress, psychopathological symptoms and the stress hormone prolactin in emerging psychosis. *J. Psychiatr. Res.* 2021; 136: 428–434.

20. Bellenghi M., Puglisi R., Pontecorvi G., De Feo A., Carè A., Mattia G. Sex and Gender Disparities in Melanoma. *Cancers*. 2020; 12 (7): 1819.
21. De Giorgi V., Gori A., Gandini S., Papi F., Grazzini M., Rossari S., Simoni A., Maio V., Massi D. Oestrogen receptor beta and melanoma: A comparative study. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 513–519.
22. Contrò V., Basile J.R., Proia P. Sex steroid hormone receptors, their ligands, and nuclear and non-nuclear pathways. *AIMS Mol. Sci.* 2015; 2: 294–310.
23. Mitkov M., Joseph R., Copland J. III Steroid hormone influence on melanomagenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015; 417: 94–102.
24. Morvillo V., Lüthy I.A., Bravo A.I., Capurro M.I., Portela P., Calandra R.S., Mordoh J. Androgen receptors in human melanoma cell lines IIB-MEL-LES and IIB-MEL-IAN and in human melanoma metastases. *Melanoma Res.* 2002; 12: 529–538.
25. Xu S., Sun J., Zhang Y., Ji J., Sun X. Opposite estrogen effects of estrone and 2-hydroxyestrone on MCF-7 sensitivity to the cytotoxic action of cell growth, oxidative stress and inflammation activity. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021; 209: 111754.
26. Sawicka E., Saczko J., Roik J., Kulbacka J., Piwowar A. Effect of Interaction between 17 $\beta$ -Estradiol, 2-Methoxyestradiol and 16 $\alpha$ -Hydroxyestrone with Chromium (VI) on Ovary Cancer Line SKOV-3. *Preliminary Study Molecules*. 2020; 25 (21): 5214.
27. Xu Q., Chen J., Wei Z., Brandon T., Zava D., Shi Y., Cao Y. Sex Hormone Metabolism and Threatened. *Abortion Med. Sci. Monit.* 2017; 23: 5041–5048.

Received 6 July 2022; accepted 13 August 2022.

#### Information about the authors

**Frantsiyants Elena Mikhaylovna**, Doctor of Sciences (Biology), Professor, National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

**Bandovkina Valeriya Akhtyamovna**, Doctor of Sciences (Biology), National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

**Kaplieva Irina Viktorovna**, Doctor of Sciences (Medicine), National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

**Surikova Ekaterina Igorevna**, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

**Shlyk Sergey Vladimirovich**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Rostov State Medical University. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky LN, 29; e-mail: shlyk\_sw@rostgmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-3070-8424>.

**Neskubina Irina Valer'evna**, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: neskubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

**Pogorelova Yuliya Aleksandrovna**, Candidate of Sciences (Biology), National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

**Trepitaki Lidiya Konstantinovna**, Junior Researcher, National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14 Liniya St., 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

**Kotieva Inga Movlievna**, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Rostov State Medical University. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky LN, 29; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2796-9466>.

**Shumarin Konstantin Aleksandrovich**, Post-graduate Student, National Medical Research Center for Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 63 Liniya St., 14; e-mail: super.gormon@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4362-9303>.

**For citation**

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Shlyk S.V., Neskubina I.V., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Kotieva I.M., Shumarin K.A. Osobennosti sodержaniya nekotorykh gormonov i retseptorov v opukholi i perifokal'noy zone u samok myshey BALB/c Nude s pervichno-mnozhestvennym zlokachestvennym protsessom, razvivayushchimsya na fone pervichnogo immunodefitsita [Levels of certain hormones and receptors in tumor and peritumoral area in BALB/C Nude female mice with multiple primary malignant process developing on the background of primary immunodeficiency]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2022; 3: 129–141. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-129-141 (in Russian).