

ЗАВИСЯЩИЕ ОТ ПОЛА ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ В ЛЕГКОЕ КРЫС КЛЕТОК САРКОМЫ С-45 НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕВОГО ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА

Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К., Каплиева И.В., Погорелова Ю.А., Сергостьянц Г.З., Айрапетова Т.Г., Чубарян А.В.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия, (344037, Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63), e-mail: super.gormon@yandex.ru

На модели роста опухоли в легком крысы после инфузии в подключичную вену клеток саркомы С-45 исследована динамика гормонального гомеостаза в тканях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) у животных разного пола на этапах, предшествующих формированию опухолевых узлов. В гипоталамусе определяли содержание рилизинг-факторов, в гипофизе – содержание АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ и пролактина, в надпочечниках – уровни АКТГ, кортизола, альдостерона, ДГЭАс, 17-гидроксипрогестерона и холестерина методами радиоиммунного и иммуно-ферментного анализа. Обнаружены половые различия в развитии опухолевого процесса с его более медленным течением у самок (продолжительность их жизни составила $49,0 \pm 10,7$ дней, у самцов – $32,0 \pm 3,9$ дней). Установлено, что гормональный ответ тканей всех рассмотренных эндокринных образований на введенные злокачественные клетки имел выраженные гендерные особенности как по направленности, так и по степени сбоев гомеостаза. На 7-й день эксперимента у самцов, в отличие от самок, резко (в 13,9 раза) был повышен уровень КТ-рилизинг фактора при нормальном у них, но сниженном у самок уровне СТГ-рилизинг фактора; у самок на 7-й и 14-й дни резко (в 11,1 и в 14,6 раза) снижалось содержание ТТГ при отсутствии изменений его концентрации у самцов; уровень АКТГ в гипофизе был повышен у самок (в 3,3 раза) и незначительно (в 1,3 раза) снижен у самцов, при этом в надпочечниках самцов на обоих этапах резко снижалось содержание АКТГ (в 8,8 и в 11 раз) и кортизола (в 11 и 5,6 раза) при его соответственно повышенном или нормальном уровне у самок. Не обнаружено гендерных различий в направленности изменений уровней ФСГ, ЛГ и пролактина в гипофизе и ДГЭАс и 17-гидроксипрогестерона в надпочечниках крысы. Выявленные гендерные особенности состояния гормонального гомеостаза в тканях ГГНС могут быть причастны к различному у самок и самцов развитию опухолевого процесса в легких.

Ключевые слова: модель рака легкого, крысы, гипоталамус, гипофиз, надпочечники, содержание гормонов, гендерные различия

GENDER-DEPENDENT EFFECTS OF S45 SARCOMA CELLS TRANSPLANTED TO RAT LUNGS ON TISSUE HORMONAL HOMEOSTASIS

Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Kaplieva I.V., Pogorelova Y.A., Sergostyants G.Z., Ayrapetova T.G., Chubaryan A.V.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia (344037, Rostov-on-Don, 14 Line, 63), e-mail: super.gormon@yandex.ru

A model of tumor growth in rat lungs after the infusion of S45 sarcoma cells in subclavian vein was used to study the dynamics of hormonal homeostasis in tissues of hypothalamic-pituitary-adrenal system (HPAS) in animals of both sexes during stages prior to formation of tumor nodules. Content of releasing factors was determined by immunoradiometric assay and ELISA in the hypothalamus; ACTH, TSH, FSH, LH and prolactin – in the hypophysis; and ACTH, cortisol, aldosterone, DHEAS, 17-hydroxyprogesterone and cholesterolin – in adrenal glands. Gender differences in cancer development were found as it was slower in females (their lifespan was 49.0 ± 10.7 days, while in males 32.0 ± 3.9 days). Hormonal response of tissues of all studied endocrine formations to the transplanted malignant cells was revealed to have pronounced gender differences in its direction and in degree of manifestation of homeostasis disturbance. On day 7 of the experiment, corticotropin-releasing factor level was increased sharply (by 13.9 times) in males, contrary to females, while STH-releasing factor was normal in males and decreased in females; on days 7 and 14 TSH content sharply (by 11.1 and 14.6 times) decreased in females, while in males it was unchanged; ACTH level in the hypophysis was increased in females (by 3.3 times) and slightly (by 1.3 times) decreased in males, while in adrenal glands of males ACTH decreased in both periods (by 8.8 and 11 times), as well as cortisol (by 11 and 5.6 times), with their respectively increased or normal levels in females. Gender differences in changes in FSH, LH and prolactin in the hypophysis were not found, as well as

DHEAS and 17-hydroxyprogesterone – in adrenal glands. The revealed gender characteristics of hormonal homeostasis in HPAS tissues can be concerned with different development of malignant process in lungs of males and females.

Keywords: lung cancer model, rats, hypothalamus, hypophysis, adrenal glands, hormone content, gender differences

Рак легкого (РЛ), являющийся в настоящее время одной из наиболее важных проблем онкологии в связи с высокой частотой заболеваемости, быстрым гематогенным и лимфогенным метастазированием, агрессивностью течения и высокой летальностью, широко изучается на разных уровнях – от молекулярно-биологических особенностей опухолей до половых различий в возникновении патологии. Имеющаяся научная информация относительно гендерных особенностей в соотношении и развитии РЛ у людей довольно противоречива, однако многие авторы указывают на существование у больных разного пола различий как в отношении риска заболевания РЛ, так и его течения и прогноза, которые нуждаются в экспериментальном обосновании и детальном изучении причин и механизмов, лежащих в их основе [2, 3, 9, 10].

В нашем институте разработана модель роста опухоли в легком крыс после инфузии в подключичную вену взвеси клеток саркомы С-45 [7]. Данная модель была применена нами для исследования изменений гормонального статуса тканей гипоталамуса, гипофиза и надпочечников, вызванных влиянием злокачественных клеток у животных разного пола.

Состоянию при опухолевом росте системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, учитывая важность секретируемых ими гормонов, которые, как известно, контролируют многие обменные процессы и общий гомеостаз организма, влияют на активность иммунокомпетентных клеток и формирование защитных и адаптивных реакций, посвящено немало клинических и экспериментальных работ. Их результаты свидетельствуют как о важной роли продуцируемых железами гормонов в генезе и росте некоторых опухолей, так и о сопутствующих развитию неоплазий структурных и функциональных сбоях в данном нейроэндокринном звене, сопровождающихся нарушением процессов гормонообразования, изменением порога чувствительности тканей к регулирующим факторам и системного содержания гормонов [1, 4, 5, 6, 8]. При этом остается практически не изученным такой важный раздел взаимодействия опухоли с центральными и периферическими нейроэндокринными структурами, как изменения локального гормонального гомеостаза самих тканей гипоталамуса, гипофиза и надпочечников в аспекте их связи с гендерным статусом организма. В то же время динамическая оценка гормональной насыщенности эндокринных желез на фоне опухолевого роста у животных разного пола может дать более полное представление о роли гендерных различий как об одном из факторов, способных влиять на характер развития злокачественной патологии легких.

Целью работы было исследование гендерной зависимости изменений гормонального гомеостаза тканей гипоталамуса, гипофиза и надпочечников крыс в ранние сроки после трансплантации в легкое клеток саркомы С-45.

Материал и методы

Исследование проведено на половозрелых самках и самцах беспородных белых крыс массой 180–250 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Экспериментальная работа осуществлялась с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

В исследование были включены 30 самок и 30 самцов: по 10 интактных крыс обоего пола вошли в соответствующие контрольные группы, у остальных животных вызывали рост опухолей в легких путем введения в подключичную вену взвеси клеток саркомы С-45 [7]. Штамм саркомы С-45 был получен в лаборатории комбинированной терапии опухолей Института экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАН. У 6 самок и 6 самцов с трансплантированными злокачественными клетками определяли продолжительность жизни. Тканевой статус гормонов оценивали на 7-й и 14-й дни после введения опухолевой взвеси. Обоснованием для выбора данных сроков служили результаты гистологического анализа, не выявившие на данных этапах наличия в легких опухолевых узлов, что позволило рассматривать их в качестве ранних стадий развития неоплазий. При гистологическом исследовании легких естественно павших подопытных животных в них были обнаружены многочисленные опухолевые узлы.

В указанные дни от начала эксперимента у 28 животных обоего пола (по 7 на каждом этапе) исследовали локальный статус гормонов в гипоталамусе (рилизинг-факторы лютеинизирующего гормона – ЛГ-рф, соматотропного гормона – СТГ-рф, пролактина – Прл-рф и кортикотропина – КТ-рф), гипофизе (АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактин) и надпочечниках (АКТГ, кортизол, альдостерон, дегидроэпиандростерона сульфат — ДГЭАс, 17-гидроксипрогестерон – 17-ОНПрг, а также субстрат для синтеза кортикостероидов – холестерин). Исследование статуса гормонов в гипофизе проводилось в одной пробе, объединявшей железы, полученные от 7 животных.

Определение тканевых уровней перечисленных соединений осуществляли радиоиммунным методом (стандартные тест-наборы фирм Brahms – Германия и «Иммунотех» – Чехия с использованием анализатора «Ариан» – Россия) и методом иммуноферментного анализа (стандартные тест-наборы фирм «Ольвекс» – Россия, PeninsulaLaboratoriesInternational, Inc. — США и DBC – Канада с использованием анализатора «Тесан» — Австрия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программной системы Statistica for Windows (версия 10.0). В таблицах и в тексте результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего. Достоверность различий показателей в сравниваемых группах оценивали по непараметрическому U критерию Манна—Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование продолжительности жизни крыс с трансплантированными в легкое клетками саркомы С-45 выявило ее зависимость от пола животных – у самок она составила $49 \pm 10,7$ дней, у самцов в среднем в 1,5 раза меньше — $32 \pm 3,9$ дня.

При работе с эндокринными железами интактных животных было установлено, что содержание в них изучаемых соединений имело выраженные половые различия, причем не только в отношении гормонов, имеющих физиологически разный объем продукции у животных мужского и женского пола, но и в отношении гормонов с одинаковой, как правило, секрецией в том и другом случае. Для гипоталамуса самок крыс была характерна более высокая в сравнении с самцами насыщенность СТГ-рф, ЛГ-рф и КТ-РФ (соответственно в 2,0 раза, 3,8 и 8,5 раз) и сниженная (в 5,6 раза) концентрация Прл-рф (табл. 1).

Таблица 1

Содержание гормонов в ткани гипоталамуса крыс в разные сроки после трансплантации в легкое клеток саркомы С-45

Показатели	Через 7 дней		Через 14 дней		Интактные крысы
	С	А	М	К	
ЛГ-рф, нг/г тк	$0,021 \pm 0,003^{1,3}$		$0,019 \pm 0,001^{1,3}$		$0,046 \pm 0,003^4$
ГР-рф, нг/г тк	$2,99 \pm 0,35^1$		$2,24 \pm 0,39^1$		$6,36 \pm 0,21^4$
Прл-рф, нг/г тк	$0,078 \pm 0,005^1$		$0,35 \pm 0,05^{1,2,3}$		$0,046 \pm 0,004^4$
КТ-рф, нг/г тк	$2,16 \pm 0,29^1$		$2,41 \pm 0,36^{1,4}$		$1,18 \pm 0,10^4$
	С	А	М	Ц	Ы
ЛГ-рф	$0,035 \pm 0,002^1$		$0,0030 \pm 0,0005^{1,2}$		$0,012 \pm 0,001$
ГР-рф	$2,78 \pm 0,13$		$1,73 \pm 0,28^{1,2}$		$3,13 \pm 0,19$
Прл-рф	$0,083 \pm 0,002^1$		$0,073 \pm 0,010^1$		$0,26 \pm 0,03$
КТ-рф	$1,93 \pm 0,37^1$		$0,164 \pm 0,018^2$		$0,139 \pm 0,007$

Примечание: статистически достоверное отличие ($p < 0,05-0,001$) от показателя 1 — у интактных крыс, 2 — у крыс на 7-й день, 3 – на аналогичном этапе у самцов, 4 – у интактных самцов

У подопытных животных гендерные особенности проявились и в характере изменений гормонального гомеостаза гипоталамуса под влиянием введенных в легкое злокачественных клеток. В ткани железы самок на обоих этапах эксперимента обнаружены достоверно и в близкой степени сниженные относительно контроля уровни ЛГ-рф и ГР-рф и повышенные уровни КТ-рф и Прл-рф (на 7-й день) с продолжающимся резким (в 7,6 раза)

накоплением последнего от 7-го к 14-у дню. В отличие от этого, у самцов насыщенность гипоталамуса Прл-рф снизилась к 7-му дню в 3,1 раза и оставалась сниженной на 14-й день, одновременно к 14-му дню снизились уровни повышенных при первом исследовании ЛГ-рф (в 12 раз относительно 7-го дня и в 4,1 раза в сравнении с контролем) и КТ-рф (до уровня контроля), а также содержание не измененного на 7-й день ГР-рф (в 1,8 раза).

Оценивая полученные результаты, необходимо отметить неоднозначность выявленных в гипоталамусе изменений тканевых уровней гормонов с развитием как стимулирующего, так и ингибирующего эффектов опухолевых клеток или отсутствие эффекта в отношении синтеза разных либеринов либо одного и того же на разных исследованных этапах. При этом у самок и самцов однотипными по направленности, хотя и различающимися по степени выраженности, были только реакции клеток железы, продуцирующих КТ-рф на 7-й день и ЛГ-рф и ГР-рф на 14-й день эксперимента.

Анализ данных по насыщенности гормонами гипофизарной ткани интактных крыс также выявил ее гендерную обусловленность, наиболее резко выраженную в отношении ТТГ, уровень которого у самок в 15,1 раза превышал их содержание у самцов, и наименее значительную в отношении уровня АКТГ, напротив, сниженного у самок в 1,4 раза (табл. 2).

Таблица 2

Содержание гормонов в ткани гипофиза (объединенной от 7 животных) в разные сроки после трансплантации в легкое клеток саркомы С-45

Показатели, ед	Через 7 дней		Через 14 дней		Интактные крысы
	С	А	М	К	И
АКТГ, нг/г тк	20,37		10,76		6,18
ТТГ, ММед/г тк	0,056		0,043		0,62
ФСГ, Мед/гтн	0,003		0,028		0,63
ЛГ, МЕ/г тк	0,025		0,025		1,52
Пролактин, нг/г тк	124,0		144,5		372,0
	С	А	М	Ц	Ы
АКТГ	6,27		-		8,46
ТТГ	0,038		0,036		0,041
ФСГ	0,009		0,015		0,075
ЛГ	0,032		0,047		0,216
Пролактин	57,0		64,0		222,0

Семидневный контакт легких с опухолевыми клетками сопровождался у самок существенным в сравнении с контролем накоплением в гипофизе АКТГ (в 3,3 раза), но обеднением железы пролактином (в 3 раза), резким падением уровня ТТГ (в 11,1 раза) и истощением до следовых количеств тканевых уровней ФСГ и ЛГ. В противоположность этому у самцов на 7-й день эксперимента насыщенность гипофиза ТТГ не отличалась от показателя в контроле, а содержание АКТГ было снижено в 1,3 раза. В то же время уровни

остальных гормонов, как и у самок, снижались, при этом обеднение гипофиза пролактином было менее выражено (в 3,9 раза) по сравнению с резкой потерей железой ЛГ и ФСГ (соответственно в 6,8 и 8,3 раза).

К 14-му дню у самок уменьшилось относительно первого этапа исследования содержание в гипофизе АКТГ (в 1,9 раза) и возросло содержание ФСГ (в 9,3 раза), но, как и на 7-й день, уровни обоих гормонов оставались соответственно выше и ниже нормы. При этом в еще большей степени в сравнении с интактным уровнем понизилась концентрация ТТГ (в 14,6 раза), в прежней степени оставались сниженными ЛГ и пролактин. У самцов продолжающееся воздействие опухолевых клеток, в отличие от самок, и на 14-й день практически не повлияло на содержание в гипофизе ТТГ, при этом тканевой статус ФСГ, ЛГ и пролактина на данном этапе, как и у самок, оставался ниже контрольного.

В отношении динамики гормонального гомеостаза гипофизарной ткани следует особо подчеркнуть, что у подопытных животных и на 7-й, и на 14-й день влияние злокачественных клеток однонаправленно проявилось у самок и самцов снижением, хотя и в разной степени, активности лакто- и гонадотрофов, но, в отличие от этого, значительными гендерными различиями в изменении активности тиротрофов с резко выраженным на обоих этапах эксперимента обеднением гипофизарной ткани самок гормоном при сохранении у самцов его интактного уровня.

В надпочечниках интактных крыс, как и в уже рассмотренных тканях, содержание гормонов (за исключением 17-ОНПрг) и холестерина также отличалось в зависимости от пола животных с умеренно более высокой концентрацией у самцов кортизола, холестерина и ДГЭАс (соответственно в 1,9 раза, 1,8 и в 1,3 раза), значительно (в 3,8 раза) повышенным у них уровнем АКТГ и более низким, чем у самок (в 1,9 раза), уровнем альдостерона (табл. 3). В связи с этим однонаправленное в обоих случаях понижающее влияние опухолевых клеток на содержание в надпочечниках АКТГ по степени выраженности проявилось неоднозначно у животных разного пола – было резко (в 8,8 раза) снижено у самцов и только в 1,6 раза у самок, что привело к достоверному выравниванию уровней АКТГ у животных обоего пола к 7-му дню. Однако к 14-му дню эксперимента содержание АКТГ в железе самок продолжало снижаться с падением уровня гормона в 4,4 раза относительно 7-го дня, в то время как у самцов оно оставалось на прежнем уровне.

В отличие от однонаправленного к 7-му дню снижения у крыс обоего пола насыщенности надпочечников АКТГ тканевой уровень кортизола у самок на данном этапе возрос в 1,5 раза и вернулся к норме на 14-й день, тогда как у самцов, напротив, первое исследование выявило резкое (в 11 раз) обеднение ткани железы гормоном с сохранением, несмотря на последующее двукратное повышение, его тканевой недостаточности и на 14-й день.

Гендерные различия в характере изменений гормонального статуса надпочечников под влиянием опухолевых клеток проявились и в динамике альдостерона, концентрация которого у самок была в одинаковой степени (в 1,3 раза) снижена и на 7-й, и на 14-й день, а у самцов, напротив, на 14-й день в 1,5 раза превышала показатель в контроле. В то же время продукция надпочечниками ДГЭАс и 17-ОНПрг изменялась однозначно у животных обоего пола – содержание ДГЭАс наиболее резко по сравнению с динамикой других гормонов было повышено на 7-й и 14-й дни (соответственно в 13,5 и в 12,6 раз у самок и в 16,5 и в 13,8 раз у самцов), а содержание 17-ОНПрг, напротив, снижалось, причем более значительно — у самок на 7-й день (соответственно в 13,3 и в 4,3 раза у самок и в 5,6 и в 4,0 раза у самцов).

Таблица 3

Содержание гормонов и холестерина в ткани надпочечников крыс в разные сроки после трансплантации в легкое клеток саркомы С-45

Показатели	Через 7 дней		Через 14 дней		Интактные крысы
	С	А	М	К	
АКТГ нг/г тк	0,415±0,046 ¹		0,0945±0,0066 ¹		0,684±0,068 ⁴
Кортизол нг/г тк	2224,08±161,5 ^{1,3}		1285,0±83,91 ^{2,3}		1471,48±141,96 ⁴
Альдостерон нг/г тк	1861,83±95,17 ^{1,3}		1858,02±113,90 ¹		2364,75±206,60 ⁴
ДГЭАс нг/г тк	4,12±0,32 ¹		3,84±0,21 ¹		0,304±0,023 ⁴
17ОНПрг мкг/г тк	1,90±0,33 ^{1,3}		5,80±0,75 ^{1,2}		25,25±2,39
Холестерин мкм/г тк	4,51±0,42 ¹		3,13±0,26 ²		2,97±0,22 ⁴
	С	А	М	Ц	Ы
АКТГ	0,297±0,039 ¹		0,238±0,017 ¹		2,63±0,19
Кортизол	256,20±26,90 ¹		504,66±68,85 ^{1,2}		2831,76±91,30
Альдостерон	1118,83±66,50		1864,83±118,40 ^{1,2}		1217,62±60,30
ДГЭАс	3,91±0,32 ¹		3,27±0,25 ¹		0,237±0,0049
17-ОНПрг	4,08±0,60 ¹		5,67±0,44 ^{1,2}		22,80±2/99
Холестерин	3,74±0,18 ¹		3,62±0,17 ¹		5,49±0/39

Примечание: статистически достоверное отличие ($p < 0,05-0,001$) от показателя 1 — у интактных крыс, 2 – у крыс на 7-й день, 3 – на аналогичном этапе у самцов, 4 – у интактных самцов

Воздействие злокачественных клеток на динамику содержания в надпочечниках холестерина, являющегося исходным субстратом для синтеза всех кортикостероидов, на 7-й день эксперимента проявилось полуторократным повышением его уровня у самок и аналогичным по степени, но противоположным по направленности изменением у самцов, что привело к нивелированию половых различий в насыщенности надпочечников холестерином, характерных для интактных животных, которое сохранялось и на 14-й день исследования.

Таким образом, обобщая в целом полученные результаты, можно заключить, что введенные в легкое крыс злокачественные клетки уже на этапах, предшествующих формированию и росту опухолевых узлов, вызвали в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковом звене нейроэндокринной системы многочисленные и часто очень резкие нарушения тканевого гормонального гомеостаза, имевшие в подавляющем большинстве случаев выраженные гендерные особенности как по направленности, так и по степени гормонального ответа на воздействие опухолевой взвеси. Исключением было отсутствие половых различий в направленности динамики уровней ФСГ, ЛГ и пролактина в гипофизе (снижение у самок и самцов), а также ДГЭАс (повышение у самок и самцов) и 17-гидроксипрогестерона (снижение у самок и самцов) в надпочечниках крыс.

Принимая во внимание полутора кратную разницу в продолжительности жизни самок и самцов, следует подчеркнуть наиболее отличающие самок особенности тканевого гормонального гомеостаза гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса – более медленное течение опухолевого процесса у них сочеталось на 14-й день эксперимента с повышенным относительно интактного уровнем КТ-рф в гипоталамусе (при нормальном у самцов), резко сниженным содержанием ТТГ в гипофизе (при нормальном у самцов), отсутствием изменений в насыщенности ткани надпочечников кортизолом (при значительно сниженном у самцов) и противоположно направленной в сравнении с самцами динамикой Прл-рф в гипоталамусе и альдостерона в надпочечниках. Поскольку тканевой статус гормонов в рассмотренных эндокринных структурах связан с активностью гормонообразующих функций желез, выявленные его локальные нарушения могут свидетельствовать о гендерных различиях и в состоянии системного гормонального гомеостаза животных, что в таком случае расширит круг зависящих от пола событий, формирующихся под влиянием опухолевого роста, от тканевого уровня до уровня целого организма.

Дальнейшие исследования в данном направлении позволят оценить вклад гендерных особенностей как тканевого, так и системного гормонального гомеостаза животных в характер развития опухолевого процесса в легком на более поздних его стадиях.

Список литературы

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность, перспективы. – СПб.: Наука, 2004. – 344 С.
2. Богуш Т.А., Дудко Е.А., Тихомиров М.В. Экспрессия маркера множественной лекарственной резистентности Pgp в клетках немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у

мужчин и женщин // Тезисы докл. VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ (Душанбе, 1–4 октября 2010 г). – Душанбе, 2010. — С. 46.

3. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Жураев Э.Э. Особенности клинического течения и прогноза периферического рака легкого у женщин // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. — № 3. — С. 47–55.
4. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. М.: Медицина, 1983. - 405 С.
5. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. Особенности паранеопластических нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией опухоли // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. URL: 612/018http://www.science-education.ru/pdf/2012/6/680.pdf (дата публикации 28.12.2012).
6. 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. – С. 80–86.
7. Патент РФ № 2375758, 10.12.2009
8. Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А., Шихлярова А.И. Способ получения экспериментальной злокачественной опухоли легких // Патент России № 2375758, 2009. Бюлл. № 34.
9. Самунджан Е.М. Кора надпочечников и опухолевый процесс. Киев: Наукова думка, 1973. — 201 С.
10. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study // Lancet Oncol. 2008. № 9. P. 649–656.
11. IsauraParenteLamelasa, José AbalArcaa, MaríaJesúsGarcíaGarcíaa et al. Lung Cancer in Women: a Comparison with Men and an Analysis of Cases Diagnosed in Ourense (Spain) 1999-2006 // ArchBronconeumol. 2011. Vol. 47. № 2. P. 61-65.

Рецензенты:

Вашенко Л.Н., д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону;
Геворкян Ю.А., д.м.н., профессор отделения абдоминальной онкологии № 2 ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону.