

Роль гормонального фактора в развитии первичного и вторичного опухолевого процесса в головном мозге

О.И. Кит, В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, Э.Е. Росторгуев, И.В. Балязин-Парфенов, Н.Д. Черярина

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;

Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Валерия Ахтямовна Бандовкина super.gorpon@ya.ru

Введение. Причины возникновения первичных злокачественных новообразований мозга на сегодняшний день не установлены. Не исключают возможность влияния окружающей среды, генетических аномалий, изменений гормонального фона и обмена веществ, ионизирующего излучения; возможна роль вирусных инфекций и травм. Одним из серьезных осложнений злокачественных опухолей являются метастатические поражения центральной нервной системы, доля которых увеличивается по мере роста продолжительности жизни пациентов. Мозговые метастазы злокачественных опухолей встречаются чаще, чем первичные новообразования центральной нервной системы.

Головной мозг является не только гормонозависимым органом — влияние половых гормонов еще в эмбриональном состоянии обуславливает нормальное развитие организма в целом и контролирует половую дифференцировку. Известно, что нейроны и глиоциты, подобно гонадам и надпочечникам, способны продуцировать стероидные гормоны. Ферменты, ответственные за синтез нейростероидов, выявлены в ткани мозга как в эмбриональный период развития организма, так и во взрослом состоянии. Кроме того, получено значительное количество данных о наличии в клетках мозга рецепторов к стероидным гормонам. В разные периоды жизни влияние, оказываемое стероидами на нервные клетки, может менять морфофункциональное состояние головного мозга и проявляться в изменении миелинизации, нейронного роста, дифференцирования нервных клеток.

Целью настоящего исследования явилось сравнение уровня некоторых гормонов в ткани глиобластом, метастазов рака молочной железы в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы. Исследовали образцы тканей, полученные от 56 больных, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ: 24 — глиобластомы, 19 — метастазы рака молочной железы в головной мозг, 13 — менингиомы без перитуморального отека. Гистологический контроль осуществляли во всех случаях. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В ходе оперативных вмешательств проводили удаление образований головного мозга с последующим биохимическим исследованием образцов ткани опухоли и непосредственно прилегающей к опухолевому очагу ткани (перифокальная зона). В 10 % цитозольных фракций тканей, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем определяли уровни стероидных гормонов: кортизола, тестостерона, прогестерона, эстрадиола, эстриола, пролактина (ИФА, ХЕМА, Россия), эстрогена (ИФА, ДВС, Канада), а также секс-стероидсвязывающего глобулина (ИФА, Алкор-Био, Россия) и гормонов аденогипофиза — адренокортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропного гормона (СТГ).

Результаты. Выявлено, что наиболее гормонально насыщенными оказались метастазы рака молочной железы. В них наряду с возросшими уровнями кортизола, пролактина, АКТГ и СТГ, концентрации которых повышались практически при любых пролиферативных процессах, установлен рост насыщенности тканей эстрономом и свободным тестостероном на фоне снижения уровня неактивного метаболита эстрогенов эстриола. Кроме того, нарушения стероидного метаболизма затронули и перифокальную зону. Для глиобластомы оказалась характерной идентичность опухолевой ткани и перифокальной зоны по уровню кортизола, что не отмечается при опухолях другого генеза. В случае глиобластом и их перифокальных зон соотношение кортизола и АКТГ превышало норму в 2,1–2,5 раза. В менингиомах обнаружены высокие концентрации кортизола, АКТГ, пролактина, СТГ, тестостерона и секс-стероидсвязывающего глобулина, а также низкий уровень прогестерона. В настоящем исследовании менингиомы оказались лидерами по продукции пролактина и СТГ, а также эстриола — эстрогена с достаточно низкой активностью. Однако изменения гормонального фона менингиом являются локальными, изолированными от остальных тканей головного мозга. Вероятно, повышение уровней пролактина и СТГ в тканях опухоли является маркером пролиферации, а не злокачественной трансформации клеток.

Ключевые слова: глиобластома, менингиома, метастазы рака молочной железы, перифокальная зона, кортизол, адренокортикотропин, соматотропный гормон, тестостерон, эстрадиол, эстрон, эстриол, прогестерон, пролактин

DOI: 10.17650/2222-1468-2016-6-2-50-54

Role of hormonal factor in development of primary and secondary tumorous process in the brain**O.I. Kit, V.A. Bandovkina, E.M. Frantsiyants, E.E. Rostorguev, I.V. Balyazin-Parfenov, N.D. Cheryarina***Rostov Scientific Research Oncological Institute at the Ministry of Health of Russia;
63 14th Line St., Rostov-on-Don, 344037, Russia*

Introduction. Causes of the development onset of primary malignant cerebral neoplasms have not yet been determined. Not excluded is a possibility of unfavorable effect of the environment, genetic abnormalities, changes alterations in the hormonal background as well as metabolism, ionizing radiation: possible is also the role of viral infections and injuries. One of the main most severest complications of malignant tumors remain are metastatic lesions of the central nervous system whose proportion increases as with the patients' longlivity. Cerebral metastases of malignant tumors are encountered more often than primary neoplasms of the central nervous system.

The brain is not only a hormone-dependent organ the effect of sex hormones as early the embryonic state conditions normal development of the body as a whole and controls the sex related differentiation. It is known that neurons and glyocytes like gonads and adrenal glands are able to produce steroid hormones. The enzymes responsible for the synthesis of neurosteroids were detected in the brain tissue in the embryonic period of the development.

The human brain is not only a hormone-dependent organ effect influence of sex hormones as early as in the embrional state conditiones normal development of the body as a whole and controls sexual gender differentiation. It is known that neurons and glyocytes like gonads and adrenal glands are able to produce steroid hormones. Enzymes responsible for synthesis of neurosteroids were revealed in cerebral tissue both in during the embryonic period of the development and in adult condition. Besides there are have been obtained large amount of data on the presence in the cerebral cells of receptors to steroidal hormones. In various periods of life the influence effect exerted by steroids on nervous cells can change the morphofunctional state of the brain and manifests as altering myelinization, neuronal growth, and differentiation of nerve cells.

The present study was **aimed** at comparing the level of certain some hormones in tissue of glioblastomes, metastases of breast cancer into the brain and meningiomas, as well as the respective peritumoral zones.

Materials and methods. Examined were samples of tissue obtained from a total of 56 patients admitted for operative treatment to our Department. Of these, 24 glioblastomas, 19 breast cancer metastases to the brain, 13 meningiomes without peritumoral edema. The histological control was carried out in all cases. The patients' age varied form 35 to 72 years. During operative interventions we carried out removed neoplasms of the brain followed by biochemical study of the samples of tumor tissue and immediately adjoining to the tumorous foci tissue (perifocal zone). In 10 % of cytozolic fractions of tissue prepared on the potassium-phosphate buffer of pH 7.4 containing 0.15 of Tween-20 and 1 % of bovine serum albumin by means of immunoenzymatic assay (IEA) using standard test systems we determined the level of steroid hormones – cortisole, testosterone, progesterone, estradiole, estriole, prolactine (IEA, HEMA, Russia) estrone (IEA, DBC, Canada) as well as sex-steroid-binding globulin (IEA, Alcor-Bio, Russia) and hormones of adrenehypophysis – adrenocorticotropine (ACTH) and somatotropic hormone (STH).

Results. The obtained findings showed that the most hormonally saturated were metastases of breast cancer. In them along with elevated levels of cortisole, prolactine ACTH and STH concentrations whose concentrations increased virtually in any proliferative process we determined growth of saturation of tissues with estrone and free testosterone on the background of decrease level of active metabolite of estrogens – estriole. Besides, disorders of the steroid metabolism also touched the perifocal zone. Presence of glioblastoma turned out characteristic of identity of tumorous tissue and the perifocal zone by the level of cortizole, which is not found observed if tumors of other genesis. In case of glioblastoms and their perifocal zones the ratio of cortizole to ACTH exceeded the norm 2.1–2.5-fold. Meningiomas revealed high concentration of cortisole, ACTH, prolactine, STH, testosterone and sex-binding globulin, as well as a low level of progesterone. In the present study meningiomas turned out lidere of production of prolactine and STH as well as estriolle with sufficiently low activity. However alterations of the hormonal background of meningiomas are local isolated form the rest tissues of the brain. Probably, increase of the level of prolactine and STH in tumor tissue is a marker of proliferation, but not malignant cell transformation

Key words: glioblastoma, meningioma, breast cancer metastases, perifocal zone, cortisole, adrenocorticotropine, somatotropic hormone, testosterone, estradiole, estrone, estriole, progesterone, prolactine

Введение

Одной из причин возникновения опухолевого процесса является сбой гормонального баланса в организме, проявляющийся дисбалансом между разными классами гормонов, нарушением регуляторных связей между периферическими и центральными органами, метаболическим синдромом и как следствие – изменением внутренней среды, которая является предрасполагающей для успешного роста неоплазмы [1, 2]. Причины возникновения первичных злокачественных новообразований мозга на сегодняшний день не уста-

новлены. Не исключают возможность влияния окружающей среды, генетических аномалий, изменений гормонального фона и обмена веществ, ионизирующего излучения, возможна роль вирусных инфекций и травм. Одним из серьезнейших осложнений злокачественных опухолей является метастатическое поражение центральной нервной системы, которое увеличивается по мере роста продолжительности жизни пролеченных пациентов. Метастазы злокачественных опухолей в головной мозг встречаются чаще, чем первичные новообразования центральной нервной системы [3]. Наи-

более часто метастазирует рак молочной железы (РМЖ), легкого и почек, вторичные метастатические опухоли образуются при «заносе» отдельных клеток или их скоплений с током крови в головной мозг с образованием нового узла [4]. Как правило, гистологическое строение таких метастазов аналогично строению первичной опухоли, т.е. представляет собой именно рак, образованный эпителиальными клетками, но происходящий из другого органа [5]. Среди доброкачественных опухолей головного мозга чаще других диагностируют менингиому, образующуюся из сосудов мягкой мозговой оболочки и составляющую около 20 % от всех новообразований, растущих в пределах черепа [6]. Головной мозг является не только гормонозависимым органом – влияние половых гормонов еще в эмбриональный период обуславливает нормальное развитие организма в целом и контролирует половую дифференцировку. Известно, что нейроны и глиоциты, подобно гонадам и надпочечникам, способны продуцировать стероидные гормоны [7–9]. Наличие ферментов, ответственных за синтез нейростероидов, выявлено в ткани мозга как в эмбриональный период развития организма, так и во взрослом возрасте [10]. Кроме того, получено значительное количество данных о наличии в клетках мозга рецепторов к стероидным гормонам. В разные периоды жизни влияние, оказываемое стероидами на нервные клетки, может менять морфофункциональное состояние головного мозга и проявляется в изменении миелинизации, нейронного роста, дифференцировании нервных клеток [7, 11, 12].

Целью настоящего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте уровня некоторых гормонов в ткани глиобластом, метастазов РМЖ в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом РНИОИ. Обязательным условием включения было добровольное информированное согласие больных. Исследовали образцы тканей, полученные от 56 пациентов, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ: 24 – глиобластомы, 19 – метастазы РМЖ в головной мозг, 13 – менингиомы без перитуморального отека. Гистологический контроль осуществляли во всех случаях. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В ходе оперативного вмешательства проводили удаление образований головного мозга с последующим биохимическим исследованием образцов ткани опухоли и непосредственно прилегающей к опухолевому очагу ткани (перифокальная зона).

В 10 % цитозольных фракций тканей, приготовленных на калий-фосфатном буфере рН 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем определяли уровень стероидных гормонов: кортизола, тестостерона, прогестерона, эстрадиола, эстриола, пролактина (ИФА, ХЕМА, Россия), эстрогена (ИФА, DBC, Канада), а также секс-стероид-связывающего

Уровни стероидных и пептидных гормонов в опухолевой и перифокальной зоне головного мозга

Показатель	Исследуемая ткань					
	менингиома		глиобластома		метастазы	
	условно интактная ткань	опухоль	опухоль	перифокальная зона	опухоль	перифокальная зона
Кортизол	19,3 ± 1,1	76,5 ± 4,5 ¹	102,7 ± 7,3 ¹	98,7 ± 4,1 ¹	39,9 ± 2,0 ¹	20,3 ± 1,2
АКТГ	14,2 ± 0,9	46,6 ± 2,1 ¹	34,9 ± 2,5 ¹	28,4 ± 1,7 ¹	34,4 ± 1,9 ¹	16,1 ± 1,4
Пролактин	2,6 ± 0,14	23,62 ± 1,1 ¹	6,3 ± 0,4 ¹	4,48 ± 0,2 ¹	11,5 ± 0,8 ¹	4,4 ± 0,3 ¹
СТГ	0,52 ± 0,04	60,7 ± 2,7 ¹	14,3 ± 1,0 ¹	12,8 ± 1,1 ¹	4,0 ± 0,3 ¹	4,0 ± 0,25 ¹
Тестостерон свободный	1,7 ± 0,11	2,7 ± 0,19 ¹	1,9 ± 0,14	1,75 ± 0,17	2,2 ± 0,14 ¹	1,43 ± 0,1
Эстрон	256,1 ± 19,0	228,6 ± 15,0	246,7 ± 20,0	243,1 ± 19,0	373,9 ± 15,0 ¹	339 ± 11,0 ¹
Эстрадиол	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,12	1,7 ± 0,14	1,55 ± 0,13	1,72 ± 0,16	1,5 ± 0,12
Эстриол	30,1 ± 2,8	46,6 ± 3,2 ¹	24,3 ± 1,8	28,4 ± 2,1	22,8 ± 1,2 ¹	29,6 ± 2,1
Прогестерон	9,6 ± 0,7	0,76 ± 0,45 ¹	1,2 ± 0,1 ¹	10,8 ± 0,9	0,9 ± 0,07 ¹	7,2 ± 0,43 ¹
ССГ	5,9 ± 0,42	33,8 ± 2,7 ¹	27,6 ± 1,8 ¹	15,1 ± 1,2 ¹	18,9 ± 1,4 ¹	28,8 ± 2,0 ¹
Кортизол/АКТГ	1,4 ± 0,12	1,6 ± 0,14	2,9 ± 0,18 ¹	3,5 ± 0,2 ¹	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,11

¹ Достоверно по отношению к условно интактной ткани.

глобулина (ССГ) (ИФА, Алкор-Био, Россия) и гормонов аденогипофиза – адренкортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропного гормона (СТГ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel (Windows XP). Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования стероидных и пептидных гормонов в ткани опухолей различного генеза и их перифокальной зоне показаны в таблице. Ткань перифокальной зоны менингиом представляет собой интактную ткань головного мозга, поэтому в настоящем исследовании показатели концентрации гормонов в ней использовались как условная норма (для сравнения со значениями в остальных исследуемых образцах).

Для опухолевой ткани мозга оказалось характерным повышение уровня кортизола и АКТГ: в глиобластомах – в 5,3 и 2,5 раза, в менингиомах – в 4,0 и 3,3 раза, а в метастазах РМЖ – в 2,1 и 2,4 раза соответственно по сравнению с условно интактной тканью. Кроме того, в опухолях различного генеза установлено повышение насыщенности пролактином и СТГ: в глиобластомах – в 2,4 и 27,0 раза, в метастазах РМЖ – в 4,4 и 7,7 раза, а в менингиомах – в 9,1 и 116,7 раза соответственно по сравнению с условно интактной тканью мозга. Что касается стероидных гормонов, то повышение уровней свободного тестостерона и эстриола отмечено в менингиомах – в 1,6 раза, а свободного тестостерона и эстрогена – в ткани метастаза РМЖ – в 1,3 и 1,5 раза соответственно на фоне снижения в 1,3 раза концентрации эстриола. Во всех опухолях вне зависимости от генеза выявлено снижение уровня прогестерона в 8,0–12,6 раза. Кроме того, установлено повышение уровня ССГ в опухолевой ткани в 3,2–5,7 раза по сравнению с условно интактной тканью мозга. В исследовании не выявлено изменения насыщенности опухоли эстрадиолом.

Одним из основных факторов, определяющих клиническую симптоматику опухоли головного мозга, ее динамику и прогноз, является наличие перифокальной зоны, которая является «буфером» между патологически измененной и здоровой нервной тканью. От состояния метаболизма в этой зоне зависит то, какому объему следующей за ней здоровой ткани придется противостоять агрессии опухоли [13]. Ткань перифокальной зоны менингиом представляет собой, по сути, интактную ткань головного мозга.

В перифокальной зоне первичной глиобластомы уровень кортизола оказался повышен в 5,1 раза, АКТГ – в 2,0 раза, пролактин – в 1,7 раза, а СТГ – в 24,6 раза. При этом насыщенность перифокальной

зоны стероидными гормонами не отличалась от условно интактной ткани, несмотря на повышенный в 2,6 раза уровень ССГ.

Перифокальная зона метастазов не обладала повышенным уровнем кортизола и АКТГ, но концентрация пролактина и СТГ в ней превышала аналогичные показатели в условно интактной ткани в 4,7 и 7,7 раза соответственно. Наряду с изменениями в уровне пептидных гормонов в перифокальной зоне метастаза РМЖ оказался повышен уровень эстрогена в 1,3 раза на фоне сниженного в 1,3 раза прогестерона и повышенного в 4,9 раза ССГ.

Обсуждение

Чувствительность клеток мозга к стероидам гонадного и надпочечникового происхождения появляется еще в эмбриональный период. Однако в настоящее время подтверждается возможность образования стероидных гормонов клеточными элементами самого мозга [14]. Клетки мозга имеют рецепторы к стероидным гормонам, что подтверждает представление о мозге как о «мишени» для них (эстрогенов, кортикостероидов и андрогенов). Нейроактивные стероиды взаимодействуют не только с рецепторами клеточной мембраны, но и с внутриклеточными рецепторами, осуществляя геномный эффект, регулируя экспрессию генов [15]. Это подтверждает концепцию о непрерывности действия стероидов на клетки мозга.

Как видно из представленных результатов, наиболее гормонально насыщенными оказались метастазы РМЖ. В них наряду с возросшими уровнями кортизола, пролактина, АКТГ и СТГ, концентрации которых повышались практически при любых пролиферативных процессах, установлен рост насыщенности тканей эстрономом и свободным тестостероном на фоне снижения уровня неактивного метаболита эстрогенов эстриола. Кроме того, нарушения стероидного метаболизма затронули и перифокальную зону. Такой гормональный статус метастаза является отражением эндокринного фона РМЖ, для которого характерно изменение баланса между эстрогенами и андрогенами, а также превалирование эстрогена над остальными эстрогенами [16].

Влияние стероидных гормонов на нервную ткань не ограничено каким-то одним периодом онтогенеза и какой-то определенной зоной мозга. При этом оно отражается на функциональных, биохимических и морфологических показателях состояния нейронов. Имеются данные о том, что рецепторы андрогенов и эстрогенов включены в стероидозависимую регуляцию пластичности мозга [7, 14]. Кроме того, общие моменты в эндокринном статусе метастатической опухоли и окружающей ее ткани мозга являются негативными, свидетельствующими об изменении метаболического фона нервной ткани, дающем возможность

дальнейшего поражения метастатическими клетками тканей мозга.

Для глиобластомы оказалась характерной идентичность опухолевой ткани и ткани перифокальной зоны по уровню кортизола, что не отмечают при опухолях другого генеза. Известно, что кортизол может не только синтезироваться нервными клетками, но и проникать через гематоэнцефалический барьер. Рецепторы кортикостероидов в структурах мозга осуществляют контроль функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кортикостероиды через свои рецепторы осуществляют процессы тонкого регулирования адаптивных реакций на клеточном и системном уровнях [1]. Регуляцию локального синтеза, а возможно, еще и захват из крови кортизола осуществляет АКТГ. В случае глиобластом и их перифокальных зон соотношение кортизола и АКТГ превышало норму в 2,1–2,5 раза. Кортикостероиды посредством ядерных и мембранных рецепторов способны оказывать как длительные продолжительные эффекты, регулируя экспрессию генов, так и быстрые негеномные эффекты, изменяя электрические свойства и проницаемость мембран [14]. Возможно, повышенный синтез и/или захват кортизола нервными клетками является одним из факторов патогенеза глиобластом, так как стероиды надпочечников — ведущие стресс-реализующие компоненты, участвующие в адаптации организма к различным внешним и внутренним раздражителям.

Одним из общих факторов в отношении пролиферирующих тканей мозга в настоящем исследовании оказалось повышение уровня не только СТГ, но и пролактина. Известно, что пролактин сходен по своему составу с СТГ, вероятно, по причине общего эволюционного предшественника [17]. Как физиологические, так и патологические состояния приводят к повышению уровня пролактина, в частности к ним относят: сон, стресс, гиперандрогению, синдром поликистоза яичников, злокачественные опухоли [18]. Пролактин одновременно выполняет двойную функцию — гормона и цитокина. Он способен активировать метаболизм клетки — ее рост и деление, оказывает митогенный эффект, увеличивает подвижность клетки, стимулирует ангиогенез и ингибирует апоптоз. Повышение выше-

упомянутых пептидных гормонов в опухолевой ткани различного генеза свидетельствует, скорее всего, о пролиферативной активности, а не о трансформации клеток.

В менингиомах обнаружены высокие концентрации кортизола, АКТГ, пролактина, СТГ, тестостерона и ССГ, а также низкий уровень прогестерона. В настоящем исследовании менингиомы оказались «лидерами» по продукции пролактина и СТГ, а также эстриола — эстрогена с достаточно низкой активностью. Однако изменения гормонального фона менингиом являются локальными, изолированными от остальных тканей головного мозга. Вероятно, исследованные гормоны непосредственно в менингиомах являются неспецифическими факторами, стимулирующими пролиферацию. Очевидно, что для получения опухолью злокачественного потенциала необходимы дополнительные факторы, приводящие к необратимым изменениям и затрагивающие перифокальную зону доброкачественной опухоли.

Таким образом, развитие злокачественных (первичных или вторичных), а также доброкачественных процессов в головном мозге приводит к изменению гормонального фона в самой опухоли и ее перифокальной зоне (в случае злокачественных процессов). Способность злокачественных опухолей мозга продуцировать избыточное количество гормонов приводит к увеличению их длительных геномных и быстрых негеномных эффектов, что требует проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Наиболее гормонально активными оказались метастазы РМЖ и их перифокальная зона, что, вероятно, является следствием развития «чужеродной» ткани в мозге.

2. Отличие первичных злокачественных опухолей от вторичных и доброкачественных заключается в повышении уровня кортизола как в опухоли, так и в перифокальной зоне, а также в увеличении коэффициента соотношения кортизола и АКТГ.

3. Вероятно, повышение уровня пролактина и СТГ в тканях опухоли является маркером пролиферации, а не злокачественной трансформации клеток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 340 с. [Berstein L.M. Oncoendocrinology: traditions, modernity, and prospects. Saint Petersburg: Nauka, 2004. 340 p. (In Russ.)].
2. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. М.: Медицина, 2004. 574 с. [Zaridze D.G.

Carcinogenesis. Moscow: Meditsina, 2004. 574 p. (In Russ.)].
3. Короткевич П.Е. Метастатические поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях. Неврология и нейрохирургия в Беларуси 2009;4(04):55–65. [Korotkevich P.E. Metastatic brain damage in malignant

neoplasms. Nevrologiya i neyrokhirurgiya v Belarusi = Neurology and Neurosurgery in Belarus 2009;4(04):55–65. (In Russ.)].
4. Насхлеташвили Д.Р., Абсаямова О.В., Алешин В.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению метастатических опухолей головного мозга. Злокачественные опухоли 2015;4(спец-

- выпуск):80–98. [Nashkletashvili D.R., Absalyamova O.V., Aleshin V.A. et al. Practical recommendations to drug therapy of metastatic brain tumors. *Zlokachestvennye opukhohi = Malignant Tumors* 2015;4(Suppl):80–98. (In Russ.)].
5. Касчиато Д., Карлсон Х., Ловитц Б. Онкология. М.: Практика, 2008. 824 с. [Kasciato D., Karlsson H., Lovitch B. *Oncology*. Moscow: Praktika, 2008. 824 p. (In Russ.)].
6. Nassehi D. Intracranial meningiomas, the VEGF-A pathway, and peritumoral brain oedema. *Dan Med J* 2013;60(4): B4626.
7. Демидова О.В., Рыжавский Б.Я. Влияние половых стероидов на развитие головного мозга. Дальневосточный медицинский журнал 2013;(2):100–4. [Demidova O.V., Ryzhavskiy B.Ya. Impact of sex steroids on brain development. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far East Medical Journal* 2013;(2):100–4. (In Russ.)].
8. Compagnone N.A., Mellon S.H. Neurosteroids: biosynthesis and functional of these novel neuromodulators. *Front Neuroendocrinol* 2000;21:1–56.
9. Wojtal K., Trojnar M.K., Czuczwar S. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. *Farmacol Rep* 2006;58(3): 335–40.
10. Schumacher M., Robel P., Baulieu E.E. Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroids. *Dev Neurosci* 1996;18(1–2):6–21.
11. Baulieu E.E., Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 1997;52:1–32.
12. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный эффект половых гормонов. Успехи физиологических наук 2005;(1):54–67. [Babichev V.N. Neuroendocrine effect of sex steroids. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Progress of Physiological Sciences* 2005;(1):54–67. (In Russ.)].
13. Березина В.В., Кравец Л.Я., Воловик М.Г., Шелудяков А.Ю. Реакция локального кровотока перитуморальной зоны супратенториальных опухолей на частичную декомпрессию мозга (вскрытие твердой мозговой оболочки). Физиология человека 2008;(4):45–6. [Berezina V.V., Kravets L.Ya., Volovik M.G., Sheludyakov A.Yu. Reaction of the local blood flow in the peritumoral area of supratentorial tumors on partial brain decompression (opening of the pachymeninx). *Fiziologiya cheloveka = Human Physiology* 2008;(4):45–6. (In Russ.)].
14. Сашков В.А. Роль нейростероидов мозга в его морфофункциональной организации и реализации процессов поведения, обучения и памяти в онтогенезе. Новые исследования 2009;(1):134–51. [Sashkov V.A. The role of brain neurosteroids regarding its morphological and functional organization and implementation of the behavior, learning, and memorizing processes in ontogenesis. *Novye issledovaniya = New Research* 2009;(1):134–51. (In Russ.)].
15. Dubrovsky B.O. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29(2):169–92.
16. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А. и др. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. Фундаментальные исследования 2013;7(3):560–4. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A. et al. Level of sex hormones and prolactin in the tissues of malignant breast tumors in patients of various age. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental Research* 2013;7(3):560–4. (In Russ.)].
17. Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы. Вопросы онкологии 2007;53(2):131–9. [Shchepotin I.B., Zotov A.S., Kostyuuchenko E.A. Prolactin role in breast physiology and pathology. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2007;53(2):131–9. (In Russ.)].
18. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., Олейник Ч.Г. Гиперпролактинемия: диагностика и современные методы лечения bromокриптином. Русский медицинский журнал 2002;(10):24–8. [Tikhomirov A.L., Lubnin D.M., Oleynik Ch.G. Hyperprolactinemia: diagnostics and modern methods of bromocriptine therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal = RMJ* 2002;(10):24–8. (In Russ.)].