

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ УРЕТАНА И СЕЛЕНА

Н.Ю. Тимофеева*, Л.М. Меркулова, Г.Ю. Стручко, Н.В. Бубнова, О.Ю. Кострова,
И.С. Стоменская, А.А. Котёлкина

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»
428015, Российская Федерация, Чебоксары, Московский пр., 15

Надпочечники являются одними из первых органов, реагирующих на воздействия внешних факторов. Кортизол, обладая важными свойствами влияния на состояние иммунной системы, процессы пролиферации и апоптоза в различных тканях, является значимым показателем такого патологического процесса, как злокачественный рост. Селен является мощным антиоксидантом, обладает иммуномодулирующим действием и проявляет антиканцерогенное воздействие. Главной целью данного исследования было изучение морфофункциональных изменений надпочечников в условиях экспериментального канцерогенеза на фоне введения уретана и селена путём определения концентрации кортизола в крови и изучения совокупного морфометрического показателя надпочечников. В ходе исследования выявлено, что введение канцерогена имитирует развитие в организме фаз адаптационного синдрома и сопровождается изменением уровня кортизола и совокупного морфометрического показателя. Максимальные цифры исследуемых показателей определяются через 1 мес. после введения канцерогена, что отражает развитие фазы тревоги. Дальнейшее снижение показателей через 2 и 3 мес. до уровня интактных говорит о развитии фазы резистентности, а резкое уменьшение показателей через 6 мес. — фазы истощения. Изолированное курсовое введение селена приводит к достоверному снижению совокупного морфометрического показателя практически на всех сроках, что указывает на антистрессорное воздействие микроэлемента. При сочетанном воздействии селена и канцерогена выявлено выпадение фазы тревоги, однако быстрая элиминация микроэлемента из организма не смогла предотвратить развитие фазы истощения через 6 мес.

Ключевые слова: кортизол, совокупный морфометрический показатель, надпочечники, уретан, селен, стресс

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тимофеева Н.Ю., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю., Бубнова Н.В., Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Котёлкина А.А. Морфофункциональное состояние надпочечников крыс при введении уретана и селена. *Биомедицина*. 2023;19(1):85–94. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-1-85-94>

Поступила 18.05.2022

Принята после доработки 13.02.2023

Опубликована 10.03.2023

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ADRENAL GLANDS IN RATS UNDER URETHANE AND SELENIUM ADMINISTRATION

Natalia Yu. Timofeeva*, Larisa M. Merkulova, Gleb Yu. Struchko, Natalia V. Bubnova,
Olga Yu. Kostrova, Irina S. Stomenskaya, Anastasiia A. Kotelkina

I.N. Ulyanov Chuvash State University
428015, Russian Federation, Cheboksary, Moskovsky Ave., 15

The adrenal gland is one of the first organs to respond to external influences. Cortisol, with its important properties affecting the immune system, proliferation and apoptosis in various tissues, is a significant indicator of such a pathological process as malignant growth. Selenium is a powerful antioxidant having

an immunomodulatory action and exhibiting anticarcinogenic effects. In this paper, we investigate adrenal morphofunctional changes under experimental carcinogenesis against the background of urethane and selenium administration by determining blood cortisol concentrations and studying the aggregate morphometric index of adrenal glands. The study revealed that carcinogen introduction imitates the adaptation syndrome stages in the organism and is accompanied by changes in the cortisol level and aggregate morphometric index. Maximal values of the studied parameters were detected after 1 month of exposure to carcinogen, which indicated the development of the alarm phase. A further decrease in the indices after 2 and 3 months down to the intact level indicates the development of the resistance stage. A sharp decrease in the indices after 6 months shows the exhaustion stage. An isolated course introduction of selenium leads to a reliable decrease in the aggregate morphometric index practically in all terms that indicates the stress-relieving influence of the microelement. The combined effects of selenium and carcinogen revealed a dropout of the alarm stage, but rapid elimination of the micronutrient from the body could not prevent the development of the exhaustion phase after 6 months.

Keywords: cortisol, cumulative morphometric value, adrenal glands, urethane, selenium, stress

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Timofeeva N.Yu., Merkulova L.M., Struchko G.Yu., Bubnova N.V., Kostrova O.Yu., Stomenskaya I.S., Kotelkina A.A. Morphofunctional State of the Adrenal Glands in Rats under Urethane and Selenium Administration. *Journal Biomed.* 2023;19(1):85–94. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-1-85-94>

Submitted 18.05.2022

Revised 13.02.2023

Published 10.03.2023

Введение

Нарушение гормонального баланса, так же как и состояние иммунодепрессии, в большинстве случаев является обязательным фактором возникновения опухолевого процесса. Развитие злокачественной опухоли создаёт в организме состояние длительного хронического стресса, что негативно влияет на различные физиологические процессы [12]. Чрезмерная активация или резкое угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при действии агрессивных факторов может вызвать срыв адаптационно-защитных механизмов, что влечёт за собой развитие тяжёлых осложнений. Основной глюкокортикоидный гормон гипоталамо-адrenalовой системы — кортизол — выполняет функцию поддержания гомеостаза путём регуляции иммуногенеза [11]. Важным свойством кортизола является его способность влиять на состояние иммунной системы и чувствительность других гормонпродуцирующих структур к регулирующим факторам,

а также контролировать скорость клеточной пролиферации и апоптоза в различных тканях [2, 17].

Причин онкологических заболеваний множество: стресс, вредные выбросы промышленных предприятий, алкоголь, продукты горения и т. д. Одним из канцерогенов, способным приводить к развитию рака лёгких, является уретан. Он является эфиром карбаминовой кислоты, используется в производстве пестицидов и фунгицидов. Рак лёгкого является одной из самых значимых медицинских и социальных проблем во всех странах, занимает первое место в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями и остаётся главной причиной смертности от них [1, 5]. Именно поэтому поиск препаратов, препятствующих развитию рака, в частности рака лёгкого, является одной из основных задач противораковой борьбы.

Одним из микроэлементов, обладающим антиканцерогенным действием, является селен [6, 7, 9]. Данное свойство было обна-

ружено при изучении рака простаты, толстого кишечника и молочной железы [8, 9, 10]. Кроме того, селен является мощным антиоксидантом, обеспечивает нормальную работу ферментов, участвующих в метаболизме гормонов щитовидной железы, улучшает репродуктивную функцию, обладает иммуномодулирующим действием [18]. Показано снижение антиоксидантной защиты раковых клеток на фоне приёма селена [16]. В настоящее время многие люди, придерживаясь правильного образа жизни, несмотря на полноценное питание, обогащают свой рацион антиоксидантными добавками, пытаются застраховать себя от возможных недугов или в надежде избавиться от уже имеющихся болезней, принимают витамины и микроэлементы, обычно курсами по 1 мес., сезонно.

Цель исследования — оценить морфофункциональное состояние надпочечников при введении уретана, селена и сочетанного воздействия двух этих факторов.

Материалы и методы

Работа выполнена на 81 крысе-самце Wistar в возрасте 2–8 мес. массой 200–400 г, полученных из вивария медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». На протяжении всего эксперимента животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». В опыте использовались конвенциональные животные. Эксперименты проводили в соответствии с приказом Минздрава России № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил подлежащей

лабораторной практики». Крысы были разделены на 4 группы. Первая (n=9) — интактная. Вторая (n=24) — самцы с однократным внутривентральным введением уретана в дозе 1 мг/кг массы тела крысы. Третья (n=24) — животные после приёма селена с питьевой водой в дозе 20 мкг/кг массы тела крысы в сутки в течение 1 мес. (курсовой приём селена). Четвертая (n=24) — животные после приёма селена с питьевой водой в дозе 20 мкг/кг массы тела крысы в сутки в течение 1 мес. с последующим однократным внутривентральным введением уретана в той же дозировке.

Выведение животных из эксперимента проводилось через 1, 2, 3 и 6 мес. после введения канцерогена и окончания приёма селена путём цервикальной дислокации. Объектом данного исследования служили кровь и надпочечники. В качестве контроля исследовался материал интактных крыс соответствующего возраста.

С помощью классических общегистологических методов исследования нами также были изучены препараты лёгких всех групп животных.

Полный анализ функциональной активности любого эндокринного органа должен включать в себя контроль над синтезом, секрецией, транспортом и биологическим эффектом гормонов. Для оценки морфофункционального состояния надпочечников нами использовался совокупный морфометрический показатель (СМП), который позволяет устранить колебания отдельных параметров (Чумаченко П.А., 1980; Абдуллаходжаева М.С. и др., 2000). СМП рассчитывали как произведение относительной массы надпочечников и относительного уровня кортизола крови. Относительная масса надпочечников рассчитывалась по формуле: масса надпочечника крысы, делённая на массу тела крысы, умноженная на 100 г. Относительный уровень кортизола представляет собой уровень

кортизола крови в пересчёте на 100 г массы тела животного. СМП отражает количество работающих элементов железы (масса органа) и интенсивность их функционирования (уровень гормона в плазме крови). Уровень кортизола в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе «ChemWell Combo» с помощью иммуноферментного анализа, набор ООО «Хема» (Россия).

Полученный цифровой материал был обработан подсчётом среднего значения выборок и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего. Статистическую достоверность определяли с применением t -критерия Стьюдента с использованием специализированной программы для статистической обработки полученных результатов G-stat (Гунин А.Г., 1994, 1996).

Результаты исследования

При изолированном введении уретана на всех сроках исследования были отмечены изменения в гистологическом строении лёгких. Так, через 1 мес. выявлено полнокровие ткани органа, периваскулярное скопление лимфоцитарных клеток, в отдельных препаратах в альвеолах диагностировалась дисплазия эпителия I степени. С увеличением сроков исследования обнаружены более выраженные изменения в строении лёгких. Полнокровие органа сохранялось, увеличилась площадь альвеол с дисплазией эпителия I–II степени, появились единичные лимфоцитарные фолликулы. Через 3 мес. обнаруживались массивная инфильтрация лимфоцитами с очагами апоптоза, полиморфные железистые структуры с явлениями дисплазии эпителия и формированием псевдососочков. Аналогичная картина наблюдалась через 6 мес. после введения канцерогена.

При сочетанном воздействии двух факторов наблюдалось выраженное полнокровие ткани лёгких, но не было обнаружено явлений

дисплазии, железистых структур с формированием псевдососочков. Приём селена не повлиял на строение лёгких экспериментальных животных.

В ходе эксперимента обнаружено, что однократное внутривентральное введение уретана приводит к уменьшению массы животных по сравнению с нормой в 1,36 раза ($p < 0,004$) через 1 мес. опыта, в остальные сроки значения не отличаются от интактной группы. Масса крыс через 6 мес. после окончания приёма селена в 1,39 раза ($p < 0,024$) превышает массу тела интактных крыс, но не отличается от нормы на остальных сроках исследования и при сочетанном воздействии двух факторов (табл. 1).

Наименьшая масса надпочечников выявлена в группе животных, подвергшихся воздействию канцерогена: через 1 мес. — снижена в 1,34 раза ($p < 0,007$), через 2 мес. — в 1,3 раза ($p < 0,017$), через 3 мес. — в 1,19 раза ($p < 0,004$) и через 6 мес. — в 1,21 раза ($p < 0,002$). В третьей группе показатель достоверно не отличается от интактной группы, в четвёртой группе выявлено достоверное снижение массы надпочечника в 1,11 раза ($p < 0,026$) через 6 мес. (табл. 1).

При исследовании крови на кортизол (табл. 2) во второй группе выявлено повышение его уровня в 1-й мес. эксперимента в 1,57 раза ($p < 0,03$), через 2 и 3 мес. наблюдается снижение показателя до уровня интактных и резкое уменьшение в 5,2 раза ($p < 0,02$) через 6 мес. В третьей группе уровни кортизола достоверно не отличаются от нормы, однако практически на треть меньше нормы через 1, 2 и 3 мес. В четвёртой группе отмечается достоверное снижение уровня гормона через 1 мес. в 1,9 раза ($p < 0,05$) по сравнению с изолированным введением уретана и резкое уменьшение через 6 мес. — в 2,8 раза ($p < 0,023$).

При изучении СМП (табл. 3) выявлено, что при воздействии канцерогена показатель максимально увеличивается в 1,63 раза через 1 мес. ($p < 0,04$), досто-

Таблица 1. Масса крыс и надпочечников через 1, 2, 3 и 6 мес. после различных видов воздействий

Table 1. Weight of rats and adrenal glands after 1, 2, 3 and 6 months after different types of exposure

Группы крыс	Сроки исследования	Масса крысы, г	Масса надпочечников, мг
Интактные	1 мес.	268,3±8,3	15,56±1,07
	2 мес.	245,8±14,56	15,69±0,25
	3 мес.	306,5±7,5	15,42±0,83
	6 мес.	289,5±17,5	18,77±0,7** (p<0,028)
Селен	1 мес.	269,16±21,37	13,9±0,97
	2 мес.	267±17,97	15,07±0,78
	3 мес.	249,8±13,73	13,58±0,73
	6 мес.	402,5±2,5* (p<0,024)	18,32±1,26** (p<0,012)
Канцероген	1 мес.	196,71±11,2* (p<0,004)	11,62±0,81* (p<0,007)
	2 мес.	224,88±10,87	12,07±0,28* (p<0,017)
	3 мес.	247,33±15,47	13,01±0,29* (p<0,004)
	6 мес.	302,2±21,39	15,5±0,46* (p<0,002)
Сочетанное воздействие селена и канцерогена	1 мес.	271,2±11,23	14,29±0,62
	2 мес.	245,87±12,07	13,93±0,31
	3 мес.	281,77±11,64	16,15±0,75** (p<0,004)
	6 мес.	312,83±16,53	16,88±0,37* (p<0,026)

Примечание:* — значимость отличий относительно интактных животных; ** — значимость отличий относительно предыдущего срока исследования.

Note:* — significance of differences relative to intact animals; ** — significance of differences relative to the previous timing of the study.

Таблица 2. Содержание кортизола в крови крыс через 1, 2, 3 и 6 мес. после различных видов воздействий

Table 2. Cortisol level in the blood of rats at 1, 2, 3 and 6 months after completion of different types of exposure

Группы крыс	Сроки исследования	Уровень кортизола, нмоль/л
Интактные крысы	1 мес.	66,64±15,05
	2 мес.	66,10±10,1
	3 мес.	69,38±14,37
	6 мес.	70,79±12,19
Введение уретана	1 мес.	104,53±18,8* (p<0,03)
	2 мес.	66,3±12
	3 мес.	54,24±9,6
	6 мес.	13,6±1,45* (p<0,02)
Введение селена	1 мес.	44,92±7,67
	2 мес.	53,45±6,15
	3 мес.	42,25±8,57
	6 мес.	53,09±7,25
Сочетанное воздействие двух факторов	1 мес.	54,84±8,4** (p<0,05)
	2 мес.	52,56±17,74
	3 мес.	62,35±14,65
	6 мес.	25,28±3,8* (p<0,023)

Примечание:* — значимость отличий относительно интактных животных; ** — значимость отличий относительно изолированного введения канцерогена через 1 мес.

Note:* — significance of differences relative to intact animals; ** — significance of differences relative to isolated carcinogen administration after 1 month.

Таблица 3. СМП через 1, 2, 3 и 6 мес. после различных видов воздействий
Table 3. Cumulative morphometric value at 1, 2, 3 and 6 months after completion of different types of exposure

Группы крыс	Сроки исследования	СМП
Интактные крысы	1 мес.	186,88±24,65
	2 мес.	201,12±24,2
	3 мес.	105,23±39,1*** (p<0,04)
	6 мес.	171,75±10,95
Введение уретана	1 мес.	305,03±35,65* (p<0,04)
	2 мес.	166,3±27,3*** (p<0,023)
	3 мес.	120,38±20,88
	6 мес.	26,42±3,5* (p<0,0002)
Введение селена	1 мес.	98,55±17* (p<0,011)
	2 мес.	137,49±18,04* (p<0,009)
	3 мес.	110,47±21,44
	6 мес.	110,67±33,14* (p<0,0048)
Сочетанное воздействие двух факторов	1 мес.	105,4±10,35** (p<0,02)
	2 мес.	160,63±25,7
	3 мес.	143,9±26,26
	6 мес.	49,21±4,92* (p<0,0003)

Примечание:* — значимость отличий относительно интактных животных; ** — значимость отличий относительно изолированного введения канцерогена через 1 мес.; *** — значимость отличий относительно предыдущего срока исследования.

Note:* — significance of differences relative to intact animals; ** — significance of differences relative to isolated carcinogen administration after 1 month; *** — significance of differences relative to the previous timing of the study

верно не отличается от уровня интактных крыс через 2 и 3 мес. и резко снижается через 6 мес. в 6,5 раза ($p<0,0002$). Введение селена привело к достоверному снижению СМП практически на всех сроках исследования. При совместном введении канцерогена и селена через 1, 2 и 3 мес. показатель не отличается от уровня интактных, однако через 1 мес. результат достоверно меньше показателя при изолированном введении уретана на том же сроке — в 2,89 раза ($p<0,02$). Через 6 мес. наблюдается резкое уменьшение показателя в 3,49 раза ($p<0,0003$). Колебания СМП ($p<0,04$) у интактных животных связаны с изменениями массы животных и надпочечников и уровнем кортизола в крови.

Обсуждение результатов

Развивающийся злокачественный процесс является для организма хроническим

стресс-фактором, в сферу модифицирующего влияния которого вовлекаются различные органы и системы, в т. ч. и непосредственно участвующие в реакции организма на стресс. Одним из первых органов, реагирующим на стресс, являются надпочечники [3]. Общий ответ на внешние раздражения стереотипен и включает в себя три стадии по Г. Селье: стадия тревоги, стадия резистентности, стадия истощения, перетекающих из одной в другую. Первая — стадия тревоги, при которой стрессор через влияние на гипоталамо-гипофизарную систему вызывает высвобождение глюкокортикоидов (кортизола) из надпочечников в кровь. Реакция тревоги означает немедленную мобилизацию защитных сил организма. Во вторую стадию происходит повышение общей сопротивляемости стрессору. Организм пытается противодействовать изменениям, которые произошли во время

стадии тревоги. Количество вырабатываемого кортизола при этом уменьшается [4]. Если стрессор прекратил своё действие и организм справился с последствиями, то развитие стресса на данной стадии заканчивается, организм возвращается в исходное состояние. Третья стадия — истощения, наблюдается при продолжающемся негативном воздействии стресс-фактора. Организм начинает терять способность бороться со стрессором и уменьшать его вредное воздействие, поскольку надпочечники исчерпали свои функциональные возможности. Определяется низкий уровень кортизола. Продолжение действия экстремального фактора на данной стадии вызывает гибель животного [4].

Введение канцерогена, по данным наших исследований, приводит к гипотрофии надпочечников на всех сроках. Динамика изменений уровня глюкокортикоидов в крови животных и СМП отражает развитие фазы тревоги общего адаптационного синдрома по Г. Селье. Через 1 мес. после введения уретана развивается стадия тревоги, которая характеризуется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с увеличением выброса кортизола в кровь. Повышается СМП, который также указывает на значительное повышение функциональной активности надпочечников. Через 2 мес. у животных с введением уретана уровень кортизола в крови и СМП доходят до показателей интактных крыс. Проводя корреляцию изменений уровня кортизола в крови крыс и СМП с изменениями в лёгких, можно предположить развитие фазы резистентности в организме крыс. По данным литературы [14, 15], введение уретана приводит к появлению опухолей лёгких, видимых макроскопически, через 6 мес. Можно предположить, что именно к этому сроку развивается фаза истощения, т. к. канцероген никуда из организма не исчезает, и его действие сохраняется. В нашем эксперименте именно

на этом сроке выявлено резкое падение концентрации гормона в крови и уменьшение СМП, что характерно для развития фазы истощения. Гистологическое исследование лёгких подтверждает развитие патологического процесса ткани и коррелирует с изменениями кортизола, СМП и фазами адаптационного синдрома.

После прекращения курсового введения селена выявлено повышение массы животных и надпочечников через 6 мес., что связывается с улучшением метаболических процессов в организме и действием микроэлемента как анаболика. Уровень кортизола в крови экспериментальных животных достоверно не отличается от показателя интактных, однако СМП, который является более чувствительным для определения активности функционирования желёз, указывает на её снижение. Вероятно, это связано с положительным антистрессорным воздействием селена на работу надпочечников.

Это положительное воздействие установлено и при сочетанном воздействии двух факторов. Через 1, 2 и 3 мес. нами не выявлено отличий показателей кортизола и СМП от уровня интактных животных. Но через 6 мес. определяется резкий спад показателей, уменьшается и масса надпочечников. Если провести аналогию с фазами стресса по Г. Селье, то в данном случае отсутствует фаза тревоги. Сохраняющийся уровень кортизола не исключает фазу резистентности, а резкое уменьшение его указывает на фазу истощения. Вероятнее всего, в первые 3 мес. в организме крысы работал селен, введённый до уретана. Именно он защищал организм от действия канцерогена. Однако через 3 мес. уровень селена в организме иссяк, вследствие чего его защитный эффект начал ослабевать (период полувыведения составляет около 50–60 сут.) [13]. Поэтому надпочечники через 6 мес. среагировали на этот процесс: и масса органа, и уровень кортизола в крови, и СМП уменьшились. Гистологическое

исследование тканей лёгкого при сочетанном воздействии опережающего введения селена и последующего уретана доказывают положительное воздействие селена на организм. Есть перспективность в превентивном использовании селена в профилактике злокачественных заболеваний лёгких. Однако, несмотря на это, курсовое введение селена не смогло противодействовать развитию стадии истощения, а значит, не предотвратило развитие онкопроцесса. Возможно, всё зависит от длительности приёма селена, и целесообразнее принимать его на постоянной основе, однако это требует дальнейших исследований.

Заключение

Таким образом, в результате эксперимента мы выяснили, что введение канцерогена, приём селена и сочетанное

воздействие двух указанных факторов влияют на морфофункциональное состояние надпочечников. Так, введение канцерогена в организм имитирует фазы стресса по Г. Селье: тревоги, резистентности и истощения. Фаза тревоги сопровождается повышением уровня кортизола в крови и СМП, фаза резистентности — отсутствием отличий от интактных животных, истощения — резким снижением данных показателей. Кроме этого, нами выявлено положительное «антитревожное» влияние селена на адренокортикоидную систему и на весь организм в целом, которое сохраняется длительно даже после прекращения курсового приёма микроэлемента. Однако данные нашего исследования показывают, что такой кратковременный приём селена не противодействует развитию онкопроцесса при введении уретана.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Гусев К.В., Кузнецов В.В., Толкачева Е.В. Опыт применения низкодозовой компьютерной томографии для раннего выявления рака лёгкого у населения Тюменской области. *Академический журнал Западной Сибири*. 2018;5(76):26–27. [Gusev K.V., Kuznetsov V.V., Tolkacheva E.V. Opyt primeneniya nizkodozovoi komp'yuternoi tomografii dlya rannego vyavleniya raka legkogo u naseleniya Tyumenskoi oblasti [Experience of low-dose computed tomography for early detection of lung cancer in the Tyumen region population]. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoi Sibiri* [Academic Journal of West Siberia]. 2018;5(76):26–27. (In Russian)].
2. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Трепятики Л.К., Каплиева И.В., Сергостьянц Г.З., Айрапетова Т.Г., Погорелова Ю.А. Состояние системного гормонального гомеостаза у крыс с трансплантированными в лёгкое клетками саркомы С-45. *Фундаментальные исследования*. 2015;1–8:1605–1610. [Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Kaplieva I.V., Sergost'yants G.Z., Airapetova T.G., Pogorelova Yu.A. Sostoyanie sistemnogo gormonal'nogo gomeostaza u krys s transplantirovannymi v legkoe kletkami sarkomy S-45 [State of hormonal homeostasis system in rats with S45 sarcoma cells transplanted to lungs]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2015;1–8:1605–1610. (In Russian)].
3. Кострова О.Ю., Котёлкина А.А., Меркулова Л.М., Стоменская И.С., Стручко Г.Ю., Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В. Изменение содержания биогенных аминов и их соотношения в надпочечниках и тимусе при водноиммобилизационном стрессе. *Acta Medica Eurasica*. 2019;3:53–60. [Kostrova O.Yu., Kotelkina A.A., Merkulova L.M., Stomenskaya I.S., Struchko G.Yu., Timofeeva N.Yu., Bubnova N.V. Izmenenie sodержaniya biogennykh aminov i ikh sootnosheniya v nadpochechnikakh i timuse pri vodnoimmobilizatsionnom stresse [Changes in the content of biogenic amines and their ratio in adrenal glands and the thymus under water-immobilization stress]. *Acta Medica Eurasica*. 2019;3:53–60. (In Russian)].
4. Кухаренко Н.С., Новоселова А.А. Коррекция хронического холодового стресса у крыс пробиотическим препаратом. *Вестник Красноярского государственного аграрного университета*. 2009;7(34):110–112. [Kukharensko N.S., Novoselova A.A. Korrektsiya khronicheskogo kholodovogo stressa u krys probioticheskim preparatom [Chronic cold stress correction in rats by means of the probiotic preparation]. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [The Bulletin of KrasGAU]. 2009;7(34):110–112. (In Russian)].
5. Ральченко Е.С., Книга М.Ю. Некоторые показатели онкологической заболеваемости на юге Тюменской области. *Научный форум. Сибирь*. 2015;1(2):55–56. [Ral'chenko E.S., Kniga M.Yu. Nekotorye pokazateli onkologicheskoi zabolevaemosti na yuge Tyumenskoi oblasti [Some indices of cancer morbidity in the south

- of the Tyumen region]. *Nauchnyi forum. Sibir' [Scientific forum. Siberia]*. 2015;1(2):55–56. (In Russian)].
6. Abdalla M.A., Suliman S., Mühling K.H. Regulation of selenium/sulfur interactions to enhance chemopreventive effects: Lessons to learn from Brassicaceae. *Molecules*. 2020;25(24):5846. DOI: 10.3390/molecules25245846.
 7. Bera S., De Rosa V., Rachidi W., Diamond A.M. Does a role for selenium in DNA damage repair explain apparent controversies in its use in chemoprevention? *Mutagenesis*. 2013;28(2):127–134. DOI: 10.1093/mutage/ges064.
 8. Canter J.A., Ernst S.E., Peters K.M., Carlson B.A., Thielman N.R.J., Grysczyk L., Udofe P., Yu Y., Cao L., Davis C.D., Gladyshev V.N., Hatfield D.L., Tsuji P.A. Selenium and the 15kDa selenoprotein impact colorectal tumorigenesis by modulating intestinal barrier integrity. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10651. DOI: 10.3390/ijms221910651.
 9. Fontelles C.C., Ong T.P. Selenium and breast cancer risk: Focus on cellular and molecular mechanisms. *Adv. Cancer Res.* 2017;136:173–192. DOI: 10.1016/bs.acr.2017.08.001.
 10. Ganash M.A. Anticancer potential of ascorbic acid and inorganic selenium on human breast cancer cell line MCF-7 and colon carcinoma HCT-116. *J. Cancer Res. Ther.* 2021;17(1):122–129. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_989_17.
 11. Giudice A., Aliberti S.M., Barbieri A., Pentangelo P., Bisogno I., D'Arena G., Cianciola E., Caraglia M., Capunzo M. Potential mechanisms by which glucocorticoids induce breast carcinogenesis through Nrf2 inhibition. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2022;27(7):223. DOI: 10.31083/j.fbl2707223.
 12. Lugović L., Situm M., Vurnek M., Buljan M. Djelovanje psiho-neuroimunoloskih i endokrinoloskih cimbenika u bolesnika s malignim bolestima kože [Influence of psychoneuroimmunologic factors on patients with malignant skin diseases]. *Acta Med. Croatica*. 2007;61(4):383–389.
 13. Minich W.B. Selenium metabolism and biosynthesis of selenoproteins in the human body. *Biochemistry (Mosc.)*. 2022;87(Suppl. 1):S168–S177. DOI: 10.1134/S0006297922140139.
 14. Parashar P., Rathor M., Dwivedi M., Saraf S.A. Hyaluronic acid decorated naringenin nanoparticles: appraisal of chemopreventive and curative potential for lung cancer. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):33. DOI: 10.3390/pharmaceutics10010033.
 15. Radwan E., Ali M., Faied S.M.A., Omar H.M., Mohamed W.S., Abd-Elhaffar S.K., Sayed A.A. Novel therapeutic regimens for urethane-induced early lung cancer in rats: Combined cisplatin nanoparticles with vitamin-D3. *IUBMB Life*. 2021;73(2):362–374. DOI: 10.1002/iub.2432.
 16. Sharapov M.G., Novoselov V.I. Catalytic and signaling role of peroxiredoxins in carcinogenesis. *Biochemistry (Mosc.)*. 2019;84(2):79–100. DOI: 10.1134/S0006297919020019.
 17. Xu M.-J., Fang G.-E., Zin Y.-S., Song L.-N. Effect of glucocorticoid on proliferation, differentiation, and glucocorticoid receptor expression in human ovarian carcinoma cell line 3AO. *Acta Pharmacol. Sci.* 2002;23(9):818–823.
 18. Zeng H., Combs G.F. Jr. Selenium as an anticancer nutrient: Roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *J. Nutr. Biochem.* 2008;19(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.005.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тимофеева Наталья Юрьевна*, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»;
[e-mail: bla11blabla@yandex.ru](mailto:bla11blabla@yandex.ru)

Меркулова Лариса Михайловна, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»;
[e-mail: merkulova192@mail.ru](mailto:merkulova192@mail.ru)

Стручко Глеб Юрьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»;
[e-mail: glebstr@mail.ru](mailto:glebstr@mail.ru)

Бубнова Наталья Владимировна, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»;
[e-mail: natalia210485@yandex.ru](mailto:natalia210485@yandex.ru)

Natalia Yu. Timofeeva*, I.N. Ulyanov Chuvash State University;
[e-mail: bla11blabla@yandex.ru](mailto:bla11blabla@yandex.ru)

Larisa M. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.N. Ulyanov Chuvash State University;
[e-mail: merkulova192@mail.ru](mailto:merkulova192@mail.ru)

Gleb Yu. Struchko, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.N. Ulyanov Chuvash State University;
[e-mail: glebstr@mail.ru](mailto:glebstr@mail.ru)

Natalia V. Bubnova, I.N. Ulyanov Chuvash State University;
[e-mail: natalia210485@yandex.ru](mailto:natalia210485@yandex.ru)

Кострова Ольга Юрьевна, к.м.н., доц., ФГБОУ
ВО «Чувашский государственный университет
им. И.Н. Ульянова»;

e-mail: evkbiz@yandex.ru

Стоменская Ирина Станиславовна, к.м.н.,
доц., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный
университет им. И.Н. Ульянова»;

e-mail: irina.stomenskaja@gmail.com

Котёлкина Анастасия Андреевна, к.м.н.,
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный уни-
верситет им. И.Н. Ульянова»;

e-mail: ds6426@chebnet.com

Olga Yu. Kostrova, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., I.N. Ulyanov Chuvash State University;

e-mail: evkbiz@yandex.ru

Irina S. Stomenskaya, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., I.N. Ulyanov Chuvash State University;

e-mail: irina.stomenskaja@gmail.com

Anastasiia A. Kotelkina, Cand. Sci. (Med.),
I.N. Ulyanov Chuvash State University;

e-mail: ds6426@chebnet.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author