



ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.А. Шалатова¹, А.А. Юсупова¹, Ф.В. Алябьев¹, А.Н. Русских¹, М.И. Слезкин², А.В. Плахотников³

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ул. Партизана-Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Россия

²Областное бюро судебно-медицинской экспертизы, ул. Юрия Семовских, д. 14, г. Тюмень, 625032, Россия

³Красноярское краевое патологоанатомическое бюро, ул. Партизана-Железняка, д. 3Д, г. Красноярск, 660022, Россия

Резюме. Онкопатология является одной из основных причин смертности и затрудняет диагностику из-за бессимптомного течения метастазов и неспецифичности анализов. Опухоли выступают как стрессоры, вызывая метаболические расстройства и изменяя регуляцию обмена веществ. Надпочечники реагируют на стрессовые факторы, и их изменения, особенно в пучковой и сетчатой зонах, могут указывать на длительное воздействие опухоли. Однако литература недостаточно освещает влияние различных доброкачественных и злокачественных опухолей на морфофункциональное состояние надпочечников. Изученные закономерности изменения морфофункционального состояния надпочечников при различных злокачественных опухолях органов брюшной полости могут быть использованы для прогнозирования течения онкопатологии, оценки влияния сопутствующей патологии на течение заболевания и эффективности проводимого лечения на исход. Выявленные возрастные и половые особенности изменения морфофункционального состояния надпочечников при различных злокачественных опухолях органов брюшной полости могут быть положены в основу методов профилактики летальных исходов.

Ключевые слова / Keywords [MeSH]: надпочечники / adrenal glands [D000311]; онкология / oncology [D008495 (Me[Dical Oncology]); метастазирование / metastasis [D009362 (Neoplasm Metastasis)]; патоморфология / pathomorphology [D010336 (Pathology)]; опухоли / neoplasms [D009369]; кортизол / cortisol [D006854 (Hy[Drocortisone]); стресс / stress [D013315 (Stress, Physiological)]; гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система / hypothalamic-pituitary-adrenal axis [D007030]; паранеопластический синдром / paraneoplastic syndrome [D010257]; гиперплазия коры надпочечников / adrenal cortex hyperplasia [D000306 (A[Drenal Cortex [Diseases])].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шалатова М.А., Юсупова А.А., Алябьев Ф.В., Русских А.Н., Слезкин М.И., Плахотников А.В. Изменения морфофункционального состояния надпочечников при онкологическом заболевании (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(6):105-112. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.3>

CHANGES IN THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE ADRENAL GLANDS IN CANCER (LITERATURE REVIEW)

Marina A. Shalatoва¹, Aleksandra A. Yusupova¹, Fedor V. Alyab'ev¹, Andrey N. Russkikh¹,
Mikhail I. Slezkin², Artem V. Plakhotnikov³

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Partizana Zheleznyaka str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

²Regional Bureau of Forensic Medicine, Yuri Semovskikh St., 14, Tyumen, 625032, Russia

³Krasnoyarsk Regional Pathological Anatomy Bureau, Partizana Zheleznyaka str., 3D, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. Oncopathology is one of the main causes of mortality and makes diagnosis difficult due to the asymptomatic course of metastases and non-specificity of analyses. Tumours act as stressors, causing metabolic disorders and altering metabolic regulation. The adrenal glands respond to stressors and their changes, especially in the fascicular and reticular zones, may indicate long-term tumour exposure. However, the literature is insufficient to highlight the impact of various benign and malignant tumours on the morphofunctional state of the adrenal glands. The studied patterns of changes in the morphofunctional state of the adrenal glands in various malignant tumors of the abdominal organs can be used to predict the course of oncopathology, assess the effect of concomitant pathology on the course of the disease and the effectiveness of treatment on the outcome. The revealed age and sex characteristics of changes in the morphofunctional state of the adrenal glands in various malignant tumors of the abdominal organs can be used as the basis for methods of preventing deaths.

Competing interests. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Shalatoва M.A., Yusupova A.A., Alyab'ev F.V., Russkikh A.N., Slezkin M.I., Plakhotnikov A.V. Changes in the morphofunctional state of the adrenal glands in cancer (literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health.* 2025;15(6):105-112. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.6.MORPH.3>



ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания представляют собой глобальную проблему здравоохранения. По прогнозам Международного противоракового союза (UICC), к 2050 году в мире будет зарегистрировано 27 млн новых случаев рака, при этом 17,5 млн человек умрут от этой болезни. Существуют несколько основных теорий канцерогенеза. В середине XX века в онкологии доминировали две основные этиологические теории опухолей: полиэтиологическая теория Н.Н. Петрова, Л.М. Шабада и Л.Ф. Ларионова, а также вирусная теория Л.А. Зильбера. Проведены фундаментальные работы, подтверждающие различные теории канцерогенеза: эксперименты Н.Н. Петрова и Н.А. Кроткиной подтвердили теорию эмбриональных зачатков Конгейма. Исследования показали влияние хронического раздражения на развитие рака желчного пузыря (теория Вирхова). Работы А.М. Троицкой продемонстрировали влияние гормональных факторов: введение канцерогенных углеводов в комбинации с эстрогенами приводило к развитию аденокарциномы матки у кроликов [1, 2].

Тема изучения патоморфологии надпочечников при новообразованиях достаточно специфична, она расположена на стыке эндокринологии, патоморфологии и онкологии.

Основные направления исследований в патоморфологии надпочечников и их связи с онкологией представлены такими исследованиями, как разработка и валидация панелей иммуногистохимических маркеров для дифференциальной диагностики аденокортикальной карциномы (АКК), феохромоцитомы и метастатических поражений надпочечника, в результате которых маркеры коркового слоя: Inhibin alpha, SF-1 (Steroidogenic Factor-1), Melan-A (MART-1) показали высокую чувствительность и специфичность для дифференциации аденокортикальных опухолей (как аденом, так и карцином) от опухолей другого происхождения [3].

Также проводился комплексный молекулярный и патоморфологический анализ аденокортикального рака в рамках проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA), в результате которого исследования показали, что определённые генетические изменения (например, мутации в β -катенине) могут коррелировать с конкретными гистологическими паттернами (например с наличием «видимых ядрышек»). Это позволяет патологам предполагать наличие определённых мутаций при рутинном исследовании [4].

При аутопсийном исследовании надпочечников у пациентов, умерших от распространённого рака, было выявлено значительное истощение липидов (липоидная атрофия) в пучковой зоне коры. Это морфологическое отражение хронической гипер-

стимуляции коры надпочечников для выработки кортизола в ответ на стресс опухолевого заболевания. Это изменение коррелирует с состоянием хронического гиперкортицизма, который наблюдается у онкологических больных (анорексия, потеря мышечной массы, иммуносупрессия) [5].

Наиболее точные исследования, описывающие патоморфологию надпочечников, были изучены при синдроме Кушинга, опубликованы в 1979 году авторами С. Таşсă и L. Stefăneanu. В данном исследовании говорилось, что некоторые опухоли (например мелкоклеточный рак лёгкого) могут продуцировать АКТГ-подобные вещества, вызывая эктопический АКТГ-синдром. Это приводит к специфическим изменениям в надпочечниках. Наблюдается диффузная или узловатая гиперплазия коры надпочечников. Кора утолщена, клетки пучковой зоны, продуцирующие кортизол, выглядят увеличенными, с обильной эозинофильной или вакуолизированной цитоплазмой [6].

Активация онкогенных путей и ингибция противовоспалительных путей необходимы для начала и развития онкогенеза. Эти изменения, связанные с генетическими мутациями и эпигенетическими воздействиями, могут быть вызваны как врожденной предрасположенностью, так и внешними мутагенами (например канцерогенами). Однако новые исследования показывают, что хроническое локальное воспаление может выступать в роли мощного индуктора мутаций и эпигенетических изменений без влияния генетических факторов или внешних мутагенов [6, 7].

Воспалительная микросреда является неотъемлемой частью злокачественных новообразований, указывая на активную иммунную реакцию. Воспаление имеет ключевое значение на всех стадиях опухолевого процесса, включая инициацию, прогрессирование, злокачественное преобразование и метастазирование [8, 9].

Основная концепция теории Пэджета утверждает, что развитие рака зависит не только от генетических изменений в клетках, но и от внешних факторов, таких как хроническое воспаление и взаимодействие с окружающей тканью. Пэджет впервые ввел термин «микроокружение», которое может как способствовать, так и подавлять рост раковых клеток. Он также отметил важную роль иммунного ответа и клеточных взаимодействий в канцерогенезе. Успешная имплантация раковых клеток зависит от состояния и молекулярных характеристик микросреды в конкретном органе или ткани [10].

Опухолевые клетки демонстрируют эффект Варбурга – аэробный гликолиз, протекающий в 200 раз интенсивнее, чем в нормальных тканях, даже при достатке кислорода. Это подтверждается исследо-

ваниями с меченой глюкозой ([U-13C]), показывающими усиление гликолиза. Данный метаболический сдвиг лежит в основе ключевых признаков рака: инвазии за счёт подкисления межклеточного пространства и разрушения матрикса, ускоренной пролиферации вследствие изменения внутриклеточного pH и геномной нестабильности. Таким образом, несмотря на гетерогенность опухолей, у них существует общая метаболическая основа, изучение которой открывает возможности для ранней диагностики и предотвращения метастазирования. Оценка метаболических сдвигов может быть полезной для оценки эффективности терапии. Глубокое понимание этих процессов открывает возможности для разработки новых биомаркеров для диагностики и мониторинга лечения рака [11, 12].

Приведённые выше исследования наглядно показывают, что надпочечники являются не просто пассивной мишенью для метастазов, а активным органом, который существенно меняет своё строение и функцию в ответ на онкологический процесс в организме. Патоморфологический анализ позволяет выявить эти изменения, что имеет значение для диагностики, определения стадии заболевания и понимания патофизиологии раковой кахексии и других системных эффектов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – систематизировать имеющиеся сведения о морфофункциональных, патоморфологических изменениях надпочечников и связанных с ними нарушениях внутренней среды организма при онкологических заболеваниях для определения перспективных направлений научных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён поиск доступных источников литературы на русском и английском языках в базах данных eLIBRARY, Springer Nature, Wiley Journals, PubMed, КиберЛенинка. Глубина поиска составила 15 лет. В запросе использовались ключевые слова и их различные комбинации: надпочечники, онкология, гомеостаз, морфология, патоморфология, морфофункциональные изменения, патология, эндокринные изменения, стресс, патологическая анатомия. По результатам первичной выборки было проанализировано около 600 публикаций. После проверки на соответствие критериям включения (релевантность цели и тематике исследования) для анализа было отобрано 33 источника.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прямое воздействие опухоли на организм

Ряд исследований указывают на то, что злокачественное новообразование оказывает на организм

системное патогенное воздействие, которое реализуется преимущественно через два ключевых механизма: паранеопластический синдром и раковую кахексию. Паранеопластический синдром представляет собой опосредованное влияние опухоли, обусловленное аномальной продукцией биологически активных веществ (гормонов, цитокинов, нейротропных и иммуноактивных соединений), не свойственной исходной ткани, что приводит к разнообразным эндокринным, неврологическим и иммунным нарушениям на расстоянии от первичного очага. Одновременно с этим развивается кахексия – комплексное метаболическое расстройство, характеризующееся прогрессирующей потерей массы тела, анорексией и распадом скелетной мускулатуры, в патогенезе которого ключевую роль играет нарушение регуляции энергетического обмена под действием опухолевых факторов, таких как фактор некроза опухоли- α (кахектин) [13].

Неблагоприятными предвестниками системных паранеопластических расстройств при раковых заболеваниях являются прогрессирующая моноцитопения, лимфоцитопения и снижение уровня различных типов Т- и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов. Недостаточная активность механизмов, ответственных за выведение опухолевых клеток при участии моноцитарно-макрофагальной и лимфоцитарной систем, способствует переходу малигнизации в стадию промоции. Иммунодефицитные состояния и стрессовые факторы увеличивают риск развития промоции и прогрессирования опухоли. Различные иммуносупрессивные состояния увеличивают риск злокачественных опухолей кожи у взрослых, особенно среди ВИЧ-инфицированных, у которых этот риск возрастает в 3-5 раз. Наиболее часто встречаются лимфомы, меланома, саркома Капоши и плоскоклеточный рак. У ВИЧ-пациентов плоскоклеточный рак проявляется в более молодом возрасте и связан с высоким риском рецидивов и метастазов. Базальноклеточный рак также имеет агрессивное течение и может приводить к отдалённым метастазам, в отличие от пациентов с нормальным иммунитетом. Меланома характеризуется плохим прогнозом и низкой выживаемостью. При стрессе выделяются гормоны адаптации, такие как АКТГ и глюкокортикоиды (ГК), которые приводят к разрушению лимфоидной ткани и развитию вторичного иммунодефицита. Последний является не только фактором риска дальнейшего роста опухоли, но и причиной серьёзных инфекционных осложнений у онкологических пациентов [14, 15].

При выделении фактора некроза опухоли- α наблюдается сдвиг в равновесии между системами свертывания и фибринолиза, что приводит к гиперкоагуляции. Это проявляется снижением активности

антикоагулянтных и фибринолитических механизмов, что может вызвать тромбообразование и риск внутрисосудистого свертывания крови [16].

Система свертывания крови, состоящая из активации тромбина и полимеризации фибрина, а также сосудисто-тромбоцитарного компонента, играет важную роль в развитии онкологических заболеваний. Многие солидные опухоли выделяют тканевой фактор, что запускает каскад свертывания и увеличивает риск тромбозов у больных раком. Тромбоциты, которые являются основой тромбов, способствуют метастазированию, связываясь с опухолевыми клетками и защищая их от иммунной системы, а также помогают в прикреплении и распространении клеток в тканях. Они могут привлекаться и даже поглощаться опухолью, что улучшает её рост и сосудистое развитие, что происходит как через активацию свертывающей системы, так и благодаря адгезионным свойствам опухоли [17, 18].

Опухоль ведет себя как «метаболический паразит». Эффект Варбурга (аэробный гликолиз) приводит к массивному потреблению глюкозы, создавая её дефицит для здоровых тканей. Это воспринимается организмом как состояние голодания и энергетического дефицита, что является мощным стрессовым сигналом [19].

Активация стрессовых систем организма в ответ на опухоль

Развитие злокачественного новообразования запускает две ключевые системы организма – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) и симпатoadреналовую систему (САС). Развитие опухолевого процесса подавляет физиологические механизмы парасимпатической регуляции, в частности угнетая вагусный тормозной контроль через снижение тонуса блуждающего нерва на фоне системного воспаления. Это создаёт условия для доминирования стимулирующих сигналов: активации ГГНС, прямого действия цитокинов на ствол мозга, гипоксии и болевой импульсации. Одновременно нарушается механизм отрицательной обратной связи через β_2 -адренорецепторы, ведущее к их десенситизации. Экспериментальные данные подтверждают критическую роль симпатической системы в адаптации – её блокада приводит к резкому снижению стрессоустойчивости, нарушению метаболизма и функции сердца. Таким образом, опухоль индуцирует патологический симпатико-адреналовый гипертонус, формируя порочный круг прогрессирования заболевания. В свою очередь активация симпатической нервной системы приводит к выбросу катехоламинов из мозгового слоя надпочечников [20].

Активность ГГНС – ключевой элемент стресс-реакции, а её конечный гормон – кортизол – оказывает комплексное регулирующее действие на мета-

болизм и ключевые системы организма. Активность во время стресса стимулируется катехоламинергическими нейронами ствола мозга, в то время как афферентные пути блуждающего нерва, как показывают эксперименты с ваготомией, служат её мощным физиологическим тормозом, подавляя избыточную секрецию адреналина. Но на фоне ослабленного вагусного торможения мощные стимулирующие сигналы, идущие к САС, начинают доминировать [21].

Влияние гормонов надпочечников

Повышенный уровень кортизола, который возникает в условиях стресса, может угнетать иммунный ответ и способствовать воспалению, что связано с опухолевыми процессами. Кортизол также может воздействовать на апоптоз (процесс клеточной смерти) опухолевых клеток, увеличивая их выживаемость. Исследования в отношении альдостерона свидетельствуют о том, что альдостерон может играть роль в прогрессировании опухолей, особенно молочной железы и предстательной железы. Он может участвовать в регуляции клеточного роста и дифференцировки [22].

Современные исследования убедительно демонстрируют, что онкологическое заболевание вызывает системные изменения в секреции гормонов надпочечников, которые активно влияют на прогрессирование болезни. Метаанализы и оригинальные работы показывают, что у пациентов с распространённым раком, например раком молочной железы, часто наблюдается нарушение суточного ритма кортизола, характеризующееся сглаженным профилем и повышенным вечерним уровнем. Это нарушение является независимым прогностическим фактором сокращения выживаемости, поскольку хронически повышенный кортизол подавляет противоопухолевый иммунитет и усугубляет катаболизм, способствуя развитию кахексии [23].

Параллельно с этим активируется и симпатoadреналовая система. Классические эксперименты на моделях рака яичников продемонстрировали, что хронический стресс и повышенный уровень катехоламинов (адреналина и норадреналина) напрямую стимулируют рост опухоли и ангиогенез через активацию β -адренергических рецепторов на раковых клетках. Важно отметить, что блокада этих рецепторов, так же как пропранололом, эффективно подавляла указанные эффекты, что открывает потенциальные пути для адьювантной терапии [24].

В некоторых случаях сама опухоль становится источником гормональной стимуляции надпочечников. Как детализируют исследования, при эктопическом АКТГ-синдроме, наиболее характерном для мелкоклеточного рака лёгкого, опухолевые клетки производят АКТГ, что приводит к массивной гипер-

секреции кортизола. Это состояние вызывает тяжёлые метаболические нарушения – гипокалиемию, гипергликемию и артериальную гипертензию – и ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом [25].

Таким образом, гормональный ответ надпочечников при раке представляет собой не просто реакцию на стресс, а интегральный компонент патогенеза, который через кортизол, катехоламины и другие стероиды напрямую влияет на выживаемость, прогрессирование опухоли и метастазирование.

Влияние глюкокортикоидов на опухолевые процессы

Глюкокортикоиды (ГК) являются мощным инструментом в онкологии, но их применение должно быть строго целевым. Они незаменимы для контроля симптомов, лечения лимфопролиферативных заболеваний и управления осложнениями. Однако в контексте современной иммунотерапии и при длительном применении при некоторых солидных опухолях их про-опухолевый потенциал требует взвешенного подхода. Решение о назначении всегда принимается на основе баланса между пользой для качества жизни/контроля конкретных осложнений и потенциальными рисками, которые могут повлиять на эффективность противоопухолевого лечения.

Однако недавние исследования выявили, что даже небольшие дозы ГК, таких как дексаметазон и преднизолон, могут существенно снизить или полностью подавить эффективность иммунотерапии рака. Это открытие побудило учёных глубже изучить взаимодействие между иммунными клетками, опухолями и этими препаратами. Эксперименты показали, что снижение эффективности иммунотерапии под воздействием дексаметазона связано с повышенной активностью особого типа макрофагов (TREM2+). Хотя макрофаги обычно уничтожают бактерии и раковые клетки, в некоторых случаях они начинают защищать опухоль и вырабатывать иммуносупрессивные сигнальные молекулы. Учёные обнаружили, что ключевую роль в этом процессе играет малоизученный белок цистатин С (CysC), ранее связываемый только с заболеваниями почек. Под воздействием ГК макрофаги начинают производить большое количество CysC, что подавляет иммунотерапию и стимулирует рост опухоли [26].

Также в исследовании впервые были выявлены негеномные эффекты ГК на сократительные функции лимфатических сосудов и узлов. С иммунологической перспективы, лимфоток, который обеспечивается сокращениями лимфатических сосудов, играет важную роль в доставке антигенов и антигенпрезентирующих клеток в лимфатические узлы. В терапевтических концентрациях ГК повышают тонус лимфатических сосудов и узлов, увеличивают частоту со-

кращений и снижают их амплитуду. Механизмы действия ГК включают активацию α -адренорецепторов и сигнального пути RhoA/ROCK, а также ингибирование синтеза оксида азота и простагландина I₂ эндотелиальными клетками. Эти изменения в функционировании лимфатических сосудов и узлов влияют на транспорт лимфы, скорость доставки антигенов в лимфатические узлы и выход лимфоцитов, что, в свою очередь, регулирует иммунные реакции [27].

Исследования однозначно демонстрируют, что при онкологических заболеваниях происходит сложное изменение секреции гормонов надпочечников. Это не просто пассивная реакция на стресс, а активный компонент патогенеза, который напрямую влияет на прогрессирование опухоли, метастазирование и общее состояние пациента, формируя порочный круг.

Постоянная активация симпатoadреналовой системы теоретически должна приводить к гиперплазии хромаффинных клеток, продуцирующих катехоламины. Гистологические доказательства у людей менее изучены. Однако экспериментальные исследования на животных, подвергнутых хроническому стрессу, демонстрируют увеличение размера и пролиферативной активности мозгового слоя.

Морфофункциональные изменения в надпочечниках при хроническом стрессе

Известные в литературе патологоанатомические изменения в надпочечниках не содержат развёрнутых данных об изменениях при онкологических процессах, только при следующих состояниях:

- Надпочечники как мишень при гематогенных метастазах. Морфология соответствует первичной опухоли.
- Диффузная или узловая гиперплазия коры надпочечников при эктопическом АКТГ-синдроме.
- Истощение липидных запасов в пучковой зоне коры, что визуализируется как исчезновение «пенистой» вакуолизированной цитоплазмы и появление компактных эозинофильных клеток.
- Лимфоцитарная инфильтрация и разрушение коры с последующим фиброзом при болезни Аддисона.

Гипертрофия надпочечников связана с фазами стрессового ответа, что указывает на её изменчивость. В отличие от типичных колебаний функциональных показателей, хроническая гипертрофия надпочечников проявляет значительную степень вариабельности. Эти различия становятся очевидными при сравнении влияния различных стимулов, таких как физическая нагрузка, гипоксия, гипокинезия, электрошоковое раздражение, прерывистая иммобилизация и скученное содержание крыс. Вариабельность хронической стрессовой гипертрофии обусловлена специфическими особенностями

повреждений, оказывающими влияние на надпочечники. Основная часть стрессовой гипертрофии надпочечников происходит в пучковой зоне, где наблюдается увеличение размеров клеток, их ядер, а также митохондрий и поверхности гладкого эндоплазматического ретикула. Однако следует отметить, что большинство существующих исследований относится к кратковременному воздействию нагрузок, в то время как работы, посвящённые хронической гипертрофии надпочечников, встречаются редко [28].

Исследования показывают, что изменения в структуре и функции надпочечников могут быть связаны с нервной регуляцией и стрессом, а не только с эндокринными заболеваниями. Надпочечники иннервируются эфферентными и афферентными нервными волокнами, а также содержат многочисленные ганглиозные клетки и микроганглии. Регуляция их секреции происходит через нервные импульсы и гуморальные механизмы, что увеличивает скорость реакций. В одном из исследований провели анализ надпочечников мужчин 35–55 лет, погибших в результате несчастных случаев. Были выявлены микроганглии с различным количеством клеток и типами нейронов, а также характерными вздутиями на концах дендритов, что свидетельствует о реактивных изменениях нейронов в ответ на травму. Основные моменты изменений: надпочечники реагируют на стресс через нервную систему. Исследованы ганглии и нейроны, показывающие разнообразие клеток. Замечаемые изменения, такие как вздутия на концах дендритов (Кюгель-феномен), указывающие на симптомы возбуждения, свидетельствуют о реактивных изменениях в нейронах, которые, очевидно, являются ответом на травму организма [29].

ОБСУЖДЕНИЕ

Утверждение, что изменения надпочечников при онкологии не описано, не совсем достоверно. Изменения при раке – это, в первую очередь, «стрессовая инволюция» и гиперплазия в ответ на паранеопластические синдромы. Эти находки являются неспецифическим маркером системной стресс-реакции, в которой опухоль выступает в роли хронического стрессора, и хорошо документированы в патоморфологической литературе, однако существующие описания остаются недостаточно полными и систематизированными – в частности, практически отсутствуют комплексные исследования, коррелирующие специфику морфологических изменений в надпочечниках с первичными локализациями опухолей (например при раке лёгкого, поджелудочной железы или молочной железы), их гистологическими типами, стадией заболевания и вовлечением

других органов-мишеней стрессорного ответа, таких как гипофиз, щитовидная железа и иммунокомпетентная ткань.

Перспектива исследования заключается в изучении влияния эндокринной системы на метастазирование и развитие новообразований. Надпочечники, как орган чувствительный к изменениям внутренней среды организма, играют в этом процессе значительную роль. Кора надпочечников отвечает за поддержание гомеостаза, регулируя уровень кортизола, альдостерона и половых гормонов (андрогенов и, в меньшей степени, эстрогенов). Мозговой слой надпочечников, в свою очередь, управляет реакцией на стресс, выделяя адреналин и норадреналин. Изменения внутренней среды организма, способствующие развитию опухолевого процесса и метастазированию, часто связаны с гормональными нарушениями и сбоями в регуляторных связях между центральными и периферическими эндокринными органами. Рост опухоли сам по себе является стрессовым фактором для организма. Ключевую роль в реакции на стресс играют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатoadrenalовая системы, в обеих из которых надпочечники занимают важное место [30].

Срыв механизмов стресс-адаптации проявляется глубокой дезорганизацией компенсаторных процессов, которая сопровождается комплексом молекулярно-клеточных нарушений. Хроническая активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при опухолевом процессе приводит к продолжительной компенсаторной гиперфункции надпочечников, которая завершается их функциональным истощением. Это истощение характеризуется не только постепенной атрофией пучковой зоны коры надпочечников, но и хронической гиперстимуляцией АКТГ, прогрессирующим апоптозом стероидогенных клеток, опосредованным оксидативным стрессом и митохондриальной дисфункцией [31–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования морфологического состояния надпочечников показывают их роль в формировании защитных и адаптивных реакций организма. Микроскопические изменения в корковой зоне надпочечников, возникающие в процессе перенесённого стресса, проявляются волнообразно и сопровождаются признаками отёка и дистрофии на фоне повышенной функциональной нагрузки. Микроскопические характеристики надпочечников подтвердили этапность изменений коры, а также участие их гормонов в регулировании как нормальных, так и патологических состояний, оказывая влияние на развитие защитных механизмов адаптации [34].

В отдельных исследованиях рассматриваются морфологические изменения надпочечников в условиях стресса, однако большинство работ сосредоточено на патоморфологии надпочечников при различных формах новообразований самих надпочечников. В научной литературе практически отсутствуют исследования, в которых бы предоставлялась полная и точная информация о состоянии надпочечников при различных онкологических заболеваниях других органов. Также недостаточно

исследований, направленных на изучение морфологии надпочечников при онкологических заболеваниях с учётом их морфофункционального строения.

Учитывая вышеизложенное, необходимо исследовать морфофункциональное состояние надпочечников при различных онкопатологиях, а также связь изменений в надпочечниках с метастазированием и проводимым лечением, чтобы лучше понять механизмы онкопатологии и формирование системной реакции организма.

Литература [References]

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. 2017;250. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen. 2017;250. (In Russ.)
- Гарин А.М. Эволюция и революционные события в онкологической науке в конце XX века и первом десятилетии XXI века. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(3):32-36. Garin A.M. EVOLUTION AND REVOLUTIONARY EVENTS IN ONCOLOGY IN THE END OF XX - BEGINNING OF XXI CENTURY. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(3):32-36. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i3.182> (In Russ.)
- Mete O, Asa SL, Giordano TJ, Papotti M, Sasano H, Volante M. Immunohistochemical Biomarkers of Adrenal Cortical Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):137-149. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9525-8> PMID: 29542002.
- Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, Moffitt RA, Danilova L, Murray BA, et al. Comprehensive Pan-Genomic Characterization of Adrenocortical Carcinoma. *Cancer Cell*. 2016;29(5):723-736. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.002> PMID: 27165744
- Colombo C, Ceruti D, Succi M, De Leo S, Trevisan M, Moneta C, et al. Impact of systemic treatments for advanced thyroid cancer on the adrenal cortex. *Eur Thyroid J*. 2024;13(3):e230246. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0246> PMID: 38642580
- Țaşcă C, Ștefăneanu L. Ultrastructural pathology of the adrenal gland in Cushing's syndrome. *Endocrinologie*. 1979;17(3):157-162. PMID: 504955
- Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019;51(1):27-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.025> PMID: 31315034
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025> PMID: 20303878
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-330. <https://doi.org/10.1038/nature21349> PMID: 28102259
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. 1989;8(2):98-101. PMID: 2673568
- Кобляков В.А. Роль вне- и внутриклеточного значения pH в регуляции опухолевого процесса. *Цитология*. 2021;63(6):531-537. Koblyakov V.A. The role of extracellular and intracellular pH in the regulation of the tumor process. *Cytology*. 2021;63(6):531-537. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0041377121060079>
- Abdullah S, Chakraborty R, Kumkar PS, Debnath B, Bala A. Molecular Pathogenesis, Organ Metastasis, and Targeted Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2024;43(3):13-38. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2024051317> PMID: 38608143
- Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022;22(1):19-31. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003073> PMID: 34510016.
- Титов К.С., Гомберг М.А., Неретин Е.Ю., Маркин А.А. Особенности прогноза и лечения у пациентов с ВИЧ-ассоциированными злокачественными опухолями кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(4):510-515. Titov K.S., Gomberg M.A., Neretin E.Yu., Markin A.A. Prognosis and treatment of HIV-associated malignant skin tumors. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2022;21(4):510-515. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202221041510>
- Quinn KM, Kartikasari AER, Cooke RE, Koldej RM, Ritchie DS, Plebanski M. Impact of age-, cancer-, and treatment-driven inflammation on T cell function and immunotherapy. *J Leukoc Biol*. 2020;108(3):953-965. <https://doi.org/10.1002/JLB.5MR0520-466R> PMID: 32678927
- Салухов В.В., Харитонов М.А., Варавин Н.А., Красовская А.С., Сантаков А.А. Влияние стресса на гемостаз. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):91-94. Salukhov V.V., Kharonov M.A., Varavin N.A., Krasovskaya A.S., Santakov A.A. Impact of stress on hemostasis: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):91-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.2.202183>
- N Augustine T. The aegis: platelets as biomarkers of tumor progression. *Biomark Med*. 2020;14(7):573-585. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0514> PMID: 32462904
- Li S, Lu Z, Wu S, et al. The dynamic role of platelets in cancer progression and their therapeutic implications. *Nat Rev Cancer*. 2024;24(1):72-87. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00639-6> PMID: 38040850
- Miller J, Dreckowski G, Ramage MI, Wigmore SJ, Gallagher IJ, Skipworth RJE. Adipose depot gene expression and intelectin-1 in the metabolic response to cancer and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(4):1141-1153. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12568> PMID: 32232960
- Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Ограничение активности симпатoadренальной системы и устойчивость организма к стрессу. *Вестник ВГМУ*. 2020;19(6):41-53. Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V. the restriction of sympathoadrenal system activity and the body's resistance to stress. *Vestnik VGMU*. 2020;19(6):41-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.41>
- Kageyama K, Iwasaki Y, Daimon M. Hypothalamic Regulation of Corticotropin-Releasing Factor under Stress and Stress Resilience. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12242. Published 2021 Nov 12. <https://doi.org/10.3390/ijms222212242> PMID: 34830130
- Li X, Kuang W, Qiu Z, Zhou Z. G protein-coupled estrogen receptor: a promising therapeutic target for aldosterone-induced hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1226458. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226458> PMID: 37664844
- Jagiello AD, Benedict C, Spiegel D. Circadian, hormonal, and sleep rhythms: effects on cancer progression implications for treatment. *Front Oncol*. 2023;13:1269378. Published 2023 Sep 7. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1269378> PMID: 37746277
- Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*. 2006;12(8):939-944. <https://doi.org/10.1038/nm1447> PMID: 16862152
- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371-377. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1542> PMID: 16303835
- Kleeman SO, Thakir TM, Demestichas B, Mourikis N, Loiero D, Ferrer M, et al. Cystatin C is glucocorticoid responsive, directs recruitment of Trem2+ macrophages, and predicts failure of cancer immunotherapy. *Cell Genom*. 2023;3(8):100347. Published 2023 Jun 23. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2023.100347> PMID: 37601967

- 27 Лобов Г.И., Унт Д.В. Глюкокортикоиды стимулируют сократительную активность лимфатических сосудов и узлов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;16(4):73-79. Lobov G.I., Unt D.V. Glucocorticoids stimulate the contractile activity of lymphatic vessels and lymph nodes. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2017;16(4):73-79. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-73-79>
- 28 Городецкая И.В. Влияние тиреоидного статуса на интенсивность стресс-реакции при хроническом стрессовом воздействии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2010;9(4): 24-33. Gorodetskaya I.V. The effect of thyroid status on the intensity of stress response during chronic stress exposure. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2010;9(4):24-33. (In Russ.)
- 29 Каргина-Терентьева, Р.А. Реактивные изменения в микроганглиях надпочечника человека при стрессовых состояниях организма. *Фундаментальные исследования*. 2006;3:62-63. Kargina-Terentyeva, R.A. Reactive changes in the microganglia of the human adrenal gland under stress conditions of the body. *Fundamental research*. 2006;3:62-63. (In Russ.)
- 30 Kennel KB, Bozlar M, De Valk AF, Greten FR. Cancer-Associated Fibroblasts in Inflammation and Antitumor Immunity. *Clin Cancer Res*. 2023;29(6):1009-1016. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1031> PMID: 36399325
- 31 Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, Steenblock C. The adrenal gland in stress - Adaptation on a cellular level. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;190:198-206. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.006> PMID: 30959152
- 32 McEwen BS. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2017;1:2470547017692328. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328> PMID: 28856337
- 33 Ажикова А.К., Самотруева М.А., Смирнов А.В., Замлелов А.А. Морфофункциональное состояние аркуатного ядра гипоталамуса крыс в динамике ожоговой травмы. *Морфологические ведомости*. 2020;28(2):9-17. Azhikova A.K., Samotrueva M.A., Smirnov A.V., Zamllelov A.A. The morphological and functional state of the arcuate nucleus of the hypothalamus of rats in burn injury dynamics. *Morphological Newsletter*. 2020;28(2):9-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/mv-mn>

Авторская справка**Шалатова Марина Алексеевна**

Соискатель кафедры патологической анатомии имени П.Г. Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

ORCID 0009-0001-7658-8547; marina.shalatowa@gmail.com

Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Юсупова Александра Альбертовна

Аспирант кафедры патологической анатомии имени П.Г. Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

ORCID 0009-0000-8687-4312; aleksandra-yusup@mail.ru

Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Алябьев Федор Валерьевич

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии имени П.Г. Подзолкова, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

ORCID 0000-0003-4438-1717; alfedval@mail.ru

Вклад автора в статью: разработка концепции исследования, постановка задач исследования, работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Русских Андрей Николаевич

Д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

ORCID 0000-0002-2548-8044; chegevara-84@mail.ru

Вклад автора в статью: разработка концепции исследования, постановка задач исследования, работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Слезкин Михаил Игоревич

Врач судебно-медицинский эксперт отделения судебно-гистологической экспертизы, Областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Тюмень.

ORCID: 0009-0004-6484-3370; smimmm5@gmail.com

Вклад автора: работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Плахотников Артем Вячеславович

Заведующий Северо-Енисейским отделением судебно-медицинской экспертизы, Красноярское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы.

ORCID 0000-0003-3614-9416; artem5378@mail.ru

Вклад автора в статью: разработка концепции исследования, постановка задач исследования, работа с источниками, анализ и обобщение полученных данных.

Author's reference**Marina A. Shalatova**

Postgraduate Student, Department of Pathological Anatomy named after P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky.

ORCID 0009-0001-7658-8547; marina.shalatowa@gmail.com

Author's contributions: source analysis, analysis, and summary of the obtained data.

Aleksandra A. Yusupova

Postgraduate Student, Department of Pathological Anatomy named after P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky.

ORCID 0009-0000-8687-4312; aleksandra-yusup@mail.ru

Author's contributions: source analysis, analysis, and summary of the obtained data.

Fedor V. Alyab'ev

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy named after P.G. Podzolkov, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky.

ORCID 0000-0003-4438-1717; alfedval@mail.ru

Author's contribution to the article: development of the study concept, formulation of the research objectives, work with sources, analysis and synthesis of the obtained data.

Russkikh Andrey Nikolaevich

Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky.

ORCID 0000-0002-2548-8044; chegevara-84@mail.ru

Author's contribution to the article: development of the study concept, formulation of the research objectives, work with sources, analysis and synthesis of the obtained data.

Mikhail I. Slezkin

Forensic Medical Examiner, Forensic Histology Department, Regional Clinical Bureau of Forensic Medical Examination, Tyumen.

ORCID: 0009-0004-6484-3370; smimmm5@gmail.com

Author's contribution: source analysis, data analysis, and summary.

Artem Vyacheslavovich Plakhotnikov

Head of the Severo-Yenisei Forensic Medical Examination Department, Krasnoyarsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination.

ORCID 0000-0003-3614-9416; artem5378@mail.ru

Author's contribution to the article: development of the study concept, formulation of the study objectives, source analysis, data analysis, and summary.