DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-93-99

ПРОБЛЕМЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Г.Ю. Стручко, И.С. Стоменская, О.Ю. Кострова

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; Россия, 428015 Чебоксары, пр-т Московский, 15

Контакты: Наталья Юрьевна Тимофеева bla11blabla@yandex.ru

Несмотря на значительные успехи в развитии медицинских наук, изучение вопросов онкопатологии до сих пор занимает ведущее место из-за выявления большого количества запущенных случаев заболевания. Это может быть связано, во-первых, с быстрым ростом злокачественной опухоли, например на фоне иммунодефицита, во-вторых, – с поздним обращением пациентов, когда уже имеются отдаленные метастазы. Успех лечения любого онкопроцесса прежде всего зависит от сроков диагностики: чем раньше опухоль диагностирована, тем больше шансов на положительный исход и увеличение продолжительности жизни онкобольного. Самым грозным осложнением онкопатологии и главной причиной смерти от нее является метастазирование, которое зачастую сводит к нулю все эффекты терапии. Вопросы метастазирования на сегодняшний день остаются загадкой. Несмотря на большое количество разнообразных теорий, до сих пор не изучен механизм распространения опухоли по организму. Нет определенного ответа на вопрос: метастазируют ли метастазы? Не до конца исследованы механизмы влияния гормонов на процессы метастазирования. Трудности диагностики связаны с отсутствием клинических проявлений до возникновения метастазов, невозможностью прослеживания и сравнения изменений в тканях и органах прижизненно, неспецифичностью результатов доступных методов исследования, отсутствием контроля распространения метастазов по организму. На эти и многие другие вопросы могут дать ответы экспериментальные исследования на лабораторных животных. В обзоре литературы проведен анализ основных вопросов метастазирования.

Ключевые слова: метастаз, метастазирование, злокачественные опухоли, модели метастазирования

Для цитирования: Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В., Стручко Г.Ю. и др. Проблемы метастазирования (обзор литературы). MD-Onco 2021;1(1):93–9. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-93-99

PROBLEMS OF METASTASIS (LITERATURE REVIEW)

N.Yu. Timofeeva, N.V. Bubnova, G.Yu. Struchko, I.S. Stomenskaya, O.Yu. Kostrova

I.N. Ulyanov Chuvash State University; 15 Moskovsky Ave., Cheboksary 428015, Russia

Contacts: Natalya Yuryevna Timofeeva bla11blabla@yandex.ru

Despite significant successes in the development of medical sciences, the study of oncopathology issues still occupies a leading place due to the identification of a large number of advanced cases of the disease. Firstly, this may be due to the rapid growth of a malignant tumor, for example, against the background of immunodeficiency. Secondly, with late treatment of patients, when they already have distant metastases. The success of treatment of any oncological process primarily depends on the timing of the diagnosis: the earlier the tumor is diagnosed, the greater the chance of a positive outcome and an increase in the life expectancy of the cancer patient. The most formidable complication of oncopathology and the main cause of death from it is metastasis, which often reduces to zero all the effects of therapy. Metastasis remains a mystery today. So, despite the large number of various theories, the question of the spread of the tumor throughout the body has not yet been resolved. There is no definite answer to the question: do metastases metastasize? The mechanisms of the influence of hormones on the processes of metastasis have not been fully studied. Difficulties in diagnosis are associated with the lack of clinical manifestations before the appearance of metastases, the inability to track and compare changes in tissues and organs in vivo, the non-specificity of the results of available research methods, and the lack of control of the spread of metastases throughout the body. Experimental studies on laboratory animals can provide answers to these and many other questions. In a review of the literature, a study of the main issues of metastasis is conducted.

Keywords: metastasis, metastatic spread, malignant tumors, metastasis models

For citation: Timofeeva N.Yu., Bubnova N.V., Struchko G.Yu. et al. Problems of metastasis (literature review). MD-Onco 2021;1(1):93–9. (In Russ.) DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-93-99

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения [1]. Успех лечения рака зависит, в первую очередь, от раннего диагностирования, когда опухоль развивается локально. При первичном выявлении болезнь часто находится уже в запущенном состоянии. Опухолевый процесс на III–IV стадии значительно осложняет терапию, что приводит к низкой выживаемости. Основной причиной смерти при раке является процесс формирования отсевов опухолевого роста – метастазов [2–4].

По статистике в 3–15 % случаев злокачественные новообразования манифестируют метастазами. Продолжительность жизни пациентов с 3 и более метастатическими поражениями составляет в среднем около 3 мес. Кроме того, у 60–70 % больных локализация первичных очагов определяется лишь при аутопсии.

Несмотря на значительные успехи в лечении злокачественных опухолей, проблема метастазирования до сих пор остается открытой, и ее пытаются решить многие ученые во всем мире [5]. Механизм распространения опухоли и уничтожения организма-хозяина является загадкой и на сегодняшний день. Многолетние работы по изучению молекулярных основ злокачественных опухолей в значительной степени были сосредоточены на поиске причин онкогенной трансформации и зарождения неоплазм. При этом исследованию механизмов метастазирования опухоли уделялось гораздо меньше внимания.

В настоящее время, несмотря на частоту возникновения, практически невозможно диагностировать метастазы на ранней стадии их появления в связи с недостаточными знаниями о патогенезе. Клинические исследования в этом плане ограничены по ряду причин. Прежде всего это позднее обращение больных вследствие бессимптомного течения начала метастатического процесса, которое остается закрытым для познания, и отсутствие доступного для исследования материала. Анализы крови возможны на любой стадии развития злокачественной опухоли, но они не всегда информативны и, кроме того, неспецифичны. Изучение метастазов, удаленных во время операции, позволяет получить представление только о соотношении определенных биологически активных веществ в них в момент забора материала, но не позволяет проследить динамику процесса роста, сравнить полученные результаты со здоровыми тканями организма. Экспериментальные исследования патогенетических механизмов метастазирования помогают ответить на многие вопросы, которые возникают у врачей.

ПРОБЛЕМА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Метастаз – конечный продукт эволюционного процесса, связанный с расселением клеток опухоли

по организму [6]. Раковые клетки поселяются и размножаются в новых тканях и со временем вызывают дисфункцию и смерть организма.

Процесс метастазирования включает в себя формирование метастатической популяции клеток и образование специфического микроокружения в органе-мишени, стимулирующего возникновение и развитие метастазов – преметастатической ниши [3]. Клетки при этом приобретают свойство изменять характер движения на более эффективный в зависимости от микроокружения, на их поверхности появляются специфические рецепторы, которые обеспечивают направленное движение к органам-мишеням [3]. Кроме того, у них появляются свойства стволовых клеток, которые помогают им выжить и размножиться в новом месте [3].

На сегодняшний день существует целый ряд теорий, характеризующих механизм метастазирования злокачественных клеток [7].

По мнению ряда исследователей, метастатические клетки появляются в результате измененной активности различных генов вирулентности метастазов при нормальной дифференцировке клеток-предшественников, из которых образуются первичные опухоли. Впоследствии при онкогенной трансформации и системном распространении эти клетки становятся способны завершить процесс метастатической колонизации [8, 9].

Другая группа ученых утверждает, что в первичной опухоли в результате мутаций образуются клетки, способные к системному распространению. Попадая в отдаленные ткани, они проходят генетическую или эпигенетическую дифференцировку и превращаются в настоящие метастатические клетки, которые могут дать начало метастатическим узлам [9, 10].

Третьи полагают, что совершенно случайные мутации в гене стохастически собираются в виде «пассажирской мутации» в клонах раковых клеток, которые несут несвязанные «мутации водителя», служащие для стимуляции клональной экспансии клеток в первичных опухолях [9, 10].

Еще одна группа исследователей установила, что злокачественные клетки, присутствующие в метастазах, могут возвращаться в первичную опухоль, из которой они произошли, чтобы получить молекулярные изменения в генах вирулентности метастазов. Данная теория «самозаражения опухоли» была сформулирована на основе наблюдений за моделями ксенотрансплантатов карциномы молочной железы и толстой кишки [9, 11, 12].

Сторонники параллельной модели прогрессирования утверждают, что злокачественные клетки отщепляются от опухоли уже на уровне преднеопластических поражений и подвергаются молекулярной эволюции на будущих участках образования метастазов [5, 9, 13].

Изучая представленные выше гипотезы метастазирования, необходимо выделить один из главных нерешенных на сегодняшний день вопросов: могут ли метастазы вторично метастазировать? Первые 4 гипотезы, представляющие собой варианты линейного метастазирования, допускают такую возможность, в то время как последняя гипотеза, представляющая собой параллельную модель метастазирования, ее вообще не предполагает. Так, согласно параллельной модели метастазирования, которой отдают предпочтение многие ученые, метастатические отсеы происходят одновременно на ранней стадии развития первичной опухоли и являются конечной точкой опухолевого роста [13–19]. Параллельное метастазирование предполагает раннюю диссеминацию опухолевых клеток, менее развитых в «генетическом» плане, и их соматическое прогрессирование в новом месте. В связи с этим адаптация в отдаленном органе является следствием процессов мутации, селекции и наследования новых признаков. Данную гипотезу подтверждают исследования, показывающие возникновение метастазов до появления первых признаков или диагностирования первичной опухоли [15].

Для решения ряда научных задач исследователи используют нестандартные методы трансплантации опухолей на экспериментальных животных [20]. Как правило, в качестве объектов исследования для моделирования метастатического поражения печени используют мышей или крыс с сохраненным или ослабленным иммунитетом. Животным с нормальным иммунитетом (беспородным или линейным) пересаживают опухолевые штаммы данного вида или вводят канцерогены. Иммунодефицитным животным (Nude), а также животным с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) и некоторым другим осуществляется перевивка человеческих опухолей различной гистоструктуры. У Nude крыс и мышей нет тимуса, и, следовательно, они не могут образовывать Т-лимфоциты. Мыши SCID имеют мутацию в рецепторе цитокинов (интерлейкин 2), что приводит к проблемам в созревании лимфоцитов и дефициту циркулирующих зрелых функциональных Т- и В-клеток. Одними из сильных сторон применения иммунодефицитных животных являются широкий спектр типов опухолей и возможность проведения *ex vivo* генетических или терапевтических манипуляций перед ксенотрансплантацией. Однако необходимо признать и ряд недостатков таких моделей: кровоснабжение и строма опухоли обеспечиваются мышью, ортотопическая трансплантация технически затруднена, а метастазирование новообразования происходит очень редко. Кроме того, если источником ксенотрансплантатов являются постоянные непрерывно перевиваемые (более 100 раз) клеточные линии, то они становятся недифференцированными и теряют свое

сходство с реальной гистологией и областью человеческих заболеваний [21]. Мутантные животные не всегда доступны, в том числе из-за их высокой стоимости.

Иногда опухолевая взвесь вводится внутрисосудисто, и тогда новообразования возникают в тех органах, в региональные сосуды которых попали опухолевые клетки: в легком, в печени [22]. В других случаях опухоль помещается непосредственно в орган [23]. По способу воспроизведения все известные экспериментальные модели метастазирования можно разделить на несколько групп.

Первая группа объединяет модели, в которых злокачественные клетки вводятся непосредственно в орган или вены [23–25]. Их главный недостаток состоит в том, что опухолевый процесс при этом нельзя считать метастазом, так как нет первичного очага.

Ко второй группе относятся модели, в которых используют канцерогены [26, 27]. Наиболее часто применяемые канцерогены – это диметилгидразин (DMH) и его метаболиты: азоксиметан (AOM), N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидин (MNNG) и N-метил-N-нитрозомочевина (MNU) [28, 29]. Частота развития рака и его метастазирования зависит от используемого канцерогена, дозировки, длительности, способа и частоты введения, а также от особенностей животного, которому вводят этот канцероген. К основным недостаткам необходимо отнести низкую скорость метастазирования, токсическое воздействие на организм и большую продолжительность эксперимента.

Третья группа основана на моделях с введением раковых клеток различных тканей в селезенку крыс и мышей под общим наркозом [30–33]. Из минусов необходимо отметить использование Nude животных с нарушенной иммунной системой, потерю гистологического сходства клеточных линий злокачественных клеток человека, пересаженных этим животным, с основной опухолью при повторном применении, сочетанное (гематогенно-лимфогенное) метастазирование привитых опухолей не только в печень, но и в лимфатические узлы и другие органы, и отсутствие возможности безаппаратного контроля роста первичного очага опухоли в селезенке.

Что касается вопроса о влиянии гормонов на метастазирование, то наибольший интерес представляет оценка состояния тиреоидных гормонов и кортизола, которые сочетают в себе функции основных типов клеток, тканей и органов-биорегуляторов широкого спектра действия со способностью влиять на неогенез, участвовать в механизмах развития стресса, в том числе связанных с опухолью [34–41]. Известно, что стресс провоцирует прогрессирование рака и усиливает процессы метастазирования. Основой реакции организма на любые стрессовые воздействия являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатoadреналовая системы [42].

Важность изучения процесса лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей объясняется высокой частотой именно такого пути опухолевой прогрессии: около 80 % солидных опухолей метастазируют лимфогенным путем и только около 20 % формируют гематогенные метастазы [43–46]. Кроме того, известно, что выявление метастатического поражения лимфатических узлов является одним из определяющих факторов неблагоприятного прогноза, значительно сокращая продолжительность периода без рецидива и общую выживаемость больных; в то же время отсутствие метастазов в лимфатических узлах повышает шансы пациента на выздоровление.

Раньше считалось, что лимфогенное метастазирование – это пассивный процесс. При этом раковые клетки, случайно попадающие в лимфатические сосуды, механически транспортируются лимфатическим током и закрепляются в лимфатических узлах. Однако к настоящему времени накоплены экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие об активном участии опухолевых и лимфоидных клеток в процессе лимфангиогенеза и лимфогенного метастазирования [43]. Было установлено, что, кроме перитуморальных лимфатических капилляров, существуют интратуморальные капилляры, которые вновь образуются в опухолевой ткани, являются независимыми от роста и развития кровеносной капиллярной сети, хотя оба процесса могут регулироваться другими факторами сосудистого роста [47, 48].

Наличие первичной злокачественной опухоли очень важно в экспериментальной модели метастатического поражения любой локализации, предполагающей изучение патогенеза этого процесса, так как многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существовании постоянного взаимодействия между организмом, развивающейся злокачественной опухолью и метастазами. Удаление опухолевого узла часто приводит к усилению

метастазирования, что косвенно указывает на способность первичной опухоли влиять на эти процессы. Существуют различные точки зрения относительно факторов, связанных с первичной опухолью, которые тормозят образование метастазов. К ним относятся антитела, комплексы антиген–антитело, некоторые компоненты системы комплемента, ангиостатин и эндостатин [49, 50]. Многочисленные эксперименты указывают на то, что первичные опухоли подавляют ангиогенез в метастазах, а удаление первичного очага вызывает вспышку неоангиогенеза и таким образом повышает метаболическую активность в метастазах [50]. Кроме того, известно, что первичная опухоль продуцирует факторы, участвующие в формировании пре-метастатической ниши во вторичных органах.

Что касается конкретного вопроса – могут ли метастазы метастазировать, то этой теме посвящен целый ряд работ [5]. Так, еще в середине 80-х годов прошлого столетия был открыт штамм экспериментальной мышины меланомы B16, который метастазировал сначала в легкие, а из легких – в другие органы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественная опухоль – это заболевание с нарушением тканевого гомеостаза. Трансформация опухолевой ткани является результатом нарушения сложной системы регуляции тканевого гомеостаза со стороны нейроэндокринной и иммунной систем. Прогрессирование опухоли и метастазирование как проявление повышенного дисбаланса в отношениях опухоль–организм также подчиняются центральным механизмам регуляции. Остается много нерешенных вопросов в исследовании механизмов метастазирования. Дальнейшее изучение закономерностей метастазирования опухолей необходимо для формирования патогенетической стратегии терапии как на первичной, так и на метастатической стадии злокачественного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиж Г.А. Современные возможности прогнозирования метастазирования злокачественных новообразований. Маркеры метастазирования. *Forcipe* 2019;1(2):31–41. [Chizh G.A. Modern possibilities of predicting metastasis of malignant neoplasms. Markers of metastasis. *Forcipe* 2019;1(2):31–41. (In Russ.)].
2. Wyld L., Gutteridge E., Pinder S.E. et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89(2):284–90. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601038.
3. Чикина А.С., Александрова А.Ю. Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция. *Молекулярная биология* 2014;48(2):195–213. [Chikina A.S., Aleksandrova A.Yu. Metastasis: cellular mechanisms and their regulation. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2014;48(2):195–213. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0026898414020049.
4. Кит О.И., Каплиева И.В., Франциянц Е.М. и др. Особенности тиреоидного статуса при экспериментальном метастазировании в печень. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2016;135(11):53–8. [Kit O.I., Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M. et al. Features of thyroid status in experimental liver metastasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology* 2016;135(11):53–8. (In Russ.)].
5. Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитакки Л.К., Черярина Н.Д. Профиль половых гормонов, пролактина и ССГ на поздних этапах метастазирования саркомы 45 в печень у самцов крыс. *Трансляционная медицина* 2017;4(2):78–88. [Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D.

- The profile of sex hormones, prolactin and SSG in the late stages of metastasis of sarcoma 45 to the liver in male rats. *Translyatsionnaya meditsina = Translational medicine* 2017;4(2):78–88. (In Russ.)). DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-78-87.
6. Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Гематогенное метастазирование опухолей: ключевые моменты и эволюционирующие парадигмы. *Иммунология гемопоеза* 2018;16(1):109–32. [Markina I.G., Tupitsyn N.N., Mikhaylova I.N., Demidov L.V. Hematogenous tumor metastasis: key points and evolving paradigms. *Immunologiya gemopoeza = Immunology of hematopoiesis* 2018;16(1):109–32. (In Russ.)].
 7. Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Проблемы костномозгового метастазирования при меланоме: история вопроса и современный взгляд на проблему. Обзор литературы. *Иммунология гемопоеза*. 2017;15(1):44–67. [Markina I.G., Tupitsyn N.N., Mikhaylova I.N., Demidov L.V. Problems of bone marrow metastasis in melanoma: a history of the issue and a modern view of the problem. Literature review. *Immunologiya gemopoeza = Immunology of hematopoiesis* 2017;15(1):44–67. (In Russ.)].
 8. Gupta, G.P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006;127(4):679–95. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
 9. Valastyan S., Weinberg R.A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011;147(2):275–92. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.024.
 10. Nguyen D.X., Bos P.D., Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):274–84. DOI: 10.1038/nrc2622.
 11. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S. et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009;139(7):1315–26. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.025.
 12. Benlloch M., Obrador E., Valles S.L. et al. Pterostilbene Decreases the Antioxidant Defenses of Aggressive Cancer Cells *In Vivo*: A Physiological Glucocorticoids- and Nrf2-Dependent Mechanism. *Antioxid Redox Signal* 2016;24(17):974–90. DOI: 10.1089/ars.2015.6437.
 13. Klein C.A. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):302–12. DOI: 10.1038/nrc2627.
 14. Чернова Е.В., Артамонова Е.В., Хайленко В.А. и др. Теоретические предпосылки и результаты удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным раком молочной железы IV стадии. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;2:11–8. [Chernova E.V., Artamonova E.V., Khaylenko V.A. et al. Theoretical background and results of primary tumor removal in patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the female reproductive system* 2012;2:11–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-2-11-18.
 15. Осинский Д.С., Гуменюк Л.Д., Вакуленко Г.А. и др. О различиях ангиогенеза в первичном раке желудка и опухоли Крукенберга: подтверждение гипотезы параллельного метастазирования. *Онкология* 2014;16(3):199–202. [Osinskiy D.S., Gumenyuk L.D., Vakulenko G.A. et al. On the differences of angiogenesis in primary gastric cancer and Krukenberg's tumor: confirmation of the hypothesis of parallel metastasis. *Onkologiya = Oncology* 2014;16(3):199–202. (In Russ.)].
 16. Stoecklein N.H., Klein C.A. Genetic disparity between primary tumours, disseminated tumour cells, and manifest metastasis. *Int J Cancer* 2010;126(3):589–98. DOI: 10.1002/ijc.24916.
 17. Braun S., Vogl F.D., Naume B. et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(8):793802. DOI: 10.1056/NEJMoa050434.
 18. Gruber I.V., Hartkopf A.D., Hahn M. et al. Relationship between hematogenous tumor cell dissemination and cellular immunity in DCIS patients. *Anticancer Res* 2016;36(5):23451.
 19. Sängler N., Effenberger K.E., Riethdorf S. et al. Disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with ductal carcinoma *in situ*. *Int J Cancer* 2011;129(10):25226. DOI: 10.1002/ijc.25895.
 20. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Колесников Е.Н. и др. Роль биогенных аминов в процессе метастазирования в эксперименте. Современные проблемы науки и образования 2015;4:388. [Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kolesnikov E.N. et al. The role of biogenic amines in the process of metastasis in the experiment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2015;4:388. (In Russ.)].
 21. Sausville E.A., Burger A.M. Contributions of human tumor xenografts to anticancer drug development. *Cancer Res* 2006;66(7):3351–4. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3627.
 22. Hatwell C., Zappa M., Wagner M. et al. Detection of liver micrometastases from colorectal origin by perfusion CT in a rat model. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13(3):301–8. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60043-6.
 23. Strowitzki M.J., Dold S., von Heesen M. et al. The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol does not stimulate growth of colorectal liver metastases after major hepatectomy. *Clin Exp Metastasis* 2014;31(7):795–803. DOI: 10.1007/s10585-014-9669-y.
 24. Muraoka T., Shirouzu K., Ozasa H. et al. The effect of starvation on blood stream cancer cell metastasis to the liver in rat after laparotomy. *Kurume Med J* 2013;60(2):59–66. DOI: 10.2739/kurumemedj.ms63005.
 25. Bocuk D., Wolff A., Krause P. et al. The adaptation of colorectal cancer cells when forming metastases in the liver: expression of associated genes and pathways in a mouse model. *BMC Cancer* 2017;17(1):342. DOI: 10.1186/s12885-017-3342-1.
 26. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичев Е.В. и др. Морфофункциональное состояние тимуса в условиях развития опухоли толстой кишки. *Здравоохранение Чувашии* 2009;3:47–52. [Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Moskvichev E.V. et al. Morphofunctional state of the thymus in conditions of colon tumor development. *Zdravookhranenie Chuvashii = Healthcare of Chuvashia* 2009;3:47–52. (In Russ.)].
 27. Москвичев Е.В., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М. и др. Морфология рака толстой кишки после применения 1,2-диметилгидразин дегидрохлорида. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2009;1:76. [Moskvichev E.V., Struchko G.Yu., Merkulova L.M. et al. Morphology of colon cancer after administration of 1,2-dimethylhydrazine dehydrochloride. *Bulleten eksperimental'noy biologii i meditsini = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009;1:76. (In Russ.)].
 28. Heijstek M.W., Kranenburg O., Borel Rinkes I.H. Mouse models of colorectal cancer and liver metastases. *Dig Surg* 2005;22(1–2):16–25. DOI: 10.1159/000085342.
 29. Dunnington D.J., Buscarino C., Gennaro D. et al. Characterization of an animal model of metastatic colon carcinoma. *Int J Cancer* 1987;39(2):248–54. DOI: 10.1002/ijc.2910390221.
 30. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Способ получения метастазов печени в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2014;157(6):745–7. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V. et al. A method for obtaining liver metastases in an experiment. *Bulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2014;157(6):745–7. (In Russ.)].
 31. Suemizu H., Monnai M., Ohnishi Y. et al. Identification of a key molecular regulator of liver metastasis in human pancreatic carcinoma using a novel quantitative model of metastasis in NOD/SCID/gammacnull (NOG) mice. *Int J Oncol* 2007;31(4):741–51.
 32. Nakamura M., Suemizu H. Novel metastasis models of human cancer in NOG mice. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;324:167–77. DOI: 10.1007/978-3-540-75647-7_11.

33. Fleten K.G., Bakke K.M., Maeldandsmo G.M. et al. Use of non-invasive imaging to monitor response to aflibercept treatment in murine models of colorectal cancer liver metastases. *Clin Exp Metastasis* 2017;34(1):51–62. DOI: 10.1007/s10585-016-9829-3.
34. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К. и др. Роль пола в характере системных и тканевых нарушений гормонального гомеостаза у крыс с экспериментальной моделью метастазирования в легкие. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2016;11(3):377–80. [Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K. et al. The role of gender in the nature of systemic and tissue disorders of hormonal homeostasis in rats with an experimental model of lung metastasis. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* = Medical Bulletin of the North Caucasus 2016;3(11):377–80. (In Russ.).]
35. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2011;6(4):26–33. [Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. The role of thyroid hormones in the regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* = Cell transplantation and tissue engineering 2011;6(4):26–33. (In Russ.).]
36. Каледин В.И., Ильницкая С.И., Багинская Н.В., Сенькова А.В. Ингибирующее влияние тироксина на поздние стадии гепатоканцерогенеза, индуцированного у 14-дневных мышей диэтилнитрозамином. *Российский физиологический журнал* 2009;95(9):993–7. [Kaledin V.I., Il'nitskaya S.I., Baginskaya N.V., Sen'kova A.V. The inhibitory effect of thyroxine on the late stages of hepatocarcinogenesis induced in 14-day-old mice by diethylnitrosamine. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal* = Russian Physiological Journal 2009;95(9):993–7. (In Russ.).]
37. Schrepf A., Clevenger L., Christensen D. Cortisol and inflammatory processes in ovarian cancer patients following primary treatment: Relationships with depression, fatigue, and disability. *Brain Behav Immun* 2013;30(Suppl 0):S126–34. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.07.022.
38. Armaiz-Pena G.N., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Sood A.K. Neuroendocrine modulation of cancer progression. *Brain Behav Immun* 2009;23(1):10–5. DOI: 10.1016/j.bbi.2008.06.007.
39. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез: пособие для специалистов. СПб.: Наука, 2000. 197 с. [Bershteyn L.M. Hormonal carcinogenesis: a manual for specialists. SPb.: Nauka, 2000. 197 p. (In Russ.).]
40. Huang Y.H., Lin Y.H., Chi H.C. et al. Thyroid hormone regulation of miR-21 enhances migration and invasion of hepatoma. *Cancer Res* 2013;73(8):2505–17. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2218.
41. Lin Y.H., Liao C.J., Huang Y.H. et al. Thyroid hormone receptor represses miR-17 expression to enhance tumor metastasis in human hepatoma cells. *Oncogene* 2013;32(38):4509–18. DOI: 10.1038/ncr.2013.309.
42. Volden P.A., Conzen S.D. The influence of glucocorticoid signaling on tumor progression. *Brain Behav Immun* 2013;30(Suppl 0):26–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.022.
43. Фильченков А.А. Лимфангиогенез и метастазирование опухолей. *Онкология* 2009;11(2):94–103. [Fil'chenkov A.A. Lymphangiogenesis and metastasis of tumors. *Onkologiya* = Oncology 2009;11(2):94–103. (In Russ.).]
44. Чехун В. Метастазирование – quo vadis? *Онкология* 2009;11(2):84–5. [Chekhun V. Metastasis – quo vadis? *Onkologiya* = Oncology 2009;11(2):84–5. (In Russ.).]
45. Chen J., Alexander J.S., Orr A.W. Integrins and Their Extracellular Matrix Ligands in Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis. *Int J Cell Biol Vol* 2012;2012:853703. DOI: 10.1155/2012/853703.
46. Васильев Н.В. Лимфогенное метастазирование сарком мягких тканей: частота метастазирования, факторы риска, механизмы возникновения. *Сибирский онкологический журнал* 2015;3:68–75. [Vasil'ev N.V. Lymphogenic metastasis of soft tissue sarcomas: the frequency of metastasis, risk factors, mechanisms of occurrence. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal* = Siberian Journal of Oncology 2015;3:68–75. (In Russ.).]
47. Cao Y., Zhong W. Tumor-derived lymphangiogenic factors and lymphatic metastasis. *Biomed Pharmacother* 2007;61(9):534–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2007.08.009.
48. Das S., Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1131:235–41. DOI: 10.1196/annals.1413.021.
49. Уразова Л.Н., Кузнецова Т.И., Видяева И.Г. Влияние вирусных вакцин на развитие послеоперационного метастазирования экспериментальных опухолей. *Бюллетень СО РАМН* 2004;24(1):56–9. [Urazova L.N., Kuznetsova T.I., Vidyayeva I.G. The effect of viral vaccines on the development of postoperative metastasis of experimental tumors. *Bulleten SO RAMN* = Bulletin from the Russian Academy of Medical Sciences 2004;24(1):56–9. (In Russ.).]
50. Peeters C.F., de Geus L.F., Westphal J.R. et al. Decrease in circulating antiangiogenic factors (angiostatin and endostatin) after surgical removal of primary colorectal carcinoma coincides with increased metabolic activity of liver metastases. *Surgery* 2005;137(2):246–9. DOI: 10.1016/j.surg.2004.06.004.

Вклад авторов

Н.Ю. Тимофеева: разработка концепции и дизайна статьи, анализ публикаций по теме статьи, обработка материала, написание текста статьи;
 Н.В. Бубнова: разработка концепции и дизайна статьи, анализ публикаций по теме статьи, обработка материала, написание текста статьи;
 Г.Ю. Стручко: разработка концепции и дизайна статьи, редактирование статьи;
 И.С. Стоменская: редактирование статьи;
 О.Ю. Кострова: написание текста статьи.

Authors' contributions

N.Yu. Timofeeva: development of the concept and design of the article, analysis of publications on the topic of the article, processing of the material, writing the text of the article;
 N.V. Bubnova: development of the concept and design of the article, analysis of publications on the topic of the article, processing of the material, writing the text of the article;
 G.Yu. Struchko: development of the concept and design of the article, editing of the article;
 I.S. Stomenskaya: editing of the article;
 O.Yu. Kostrova: writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Ю. Тимофеева / N.Yu. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>

Н.В. Бубнова / N.V. Bubnova: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>

Г.Ю. Стручко / G.Yu. Struchko: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>

И.С. Стоменская / I.S. Stomenskaya: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>

О.Ю. Кострова / O.Yu. Kostrova: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 03.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.

Article submitted: 03.09.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.