

©Коллектив авторов

ВЛИЯНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА И ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ НА УРОВЕНЬ НЕЙРОСТЕРОИДОВ В МОЗГЕ КРЫС

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Н.Д. Черярина, Е.И. Сурикова, И.В. Нескубина, И.М. Котиева, Е.В. Шалашина, Л.К. Треницаки*

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,
344037, Ростов-на-Дону, 14 линия, 63; *эл. почта: sunsur2000@mail.ru

Исследовали содержание половых стероидных гормонов в белом веществе головного мозга крыс при злокачественном процессе, сопряжённом с хронической нейрогенной болью (ХНБ), которую моделировали путём двусторонней перевязки седалищных нервов. Работа выполнена на самцах белых беспородных крыс ($n=74$). В основной группе животным через 45 дней после моделирования ХНБ перевивали саркому М1 подкожно ($n=11$) или в подключичную вену ($n=11$). Две группы сравнения (в каждой по 13 крыс) – ложно оперированные животные с перевивкой саркомы М1 подкожно и внутривенно, но без ХНБ. Контрольные группы – животные с ХНБ и ложно оперированные животные. Эвтаназию производили на 21 день канцерогенеза. В белом веществе головного мозга определяли содержание общего и свободного тестостерона (Т), эстрона (Е1), эстрадиола (Е2), эстриола (Е3) и прогестерона (Р4). ХНБ вызывает снижение общего и свободного Т в среднем в 1,5 раза ($p<0,05$), Е2 и Р4 в 1,9 раза и 3 раза соответственно ($p<0,05$), Е3 в 1,6 раза ($p<0,05$) и повышение уровня Е1 в 1,4 раза ($p<0,05$) относительно уровня в белом веществе мозга крыс без ХНБ. Выявлено, что ХНБ стимулирует рост саркомы М1 как при традиционной подкожной, так и при внутривенной перевивке. Независимо от локализации опухолевого роста динамика уровней общего Т, Е2 и Е3 в мозге имела схожие черты, однако динамика уровней свободного Т, Р4 и Е1 различалась. Таким образом, обнаруженные изменения уровня нейростероидов в белом веществе мозга крыс при ХНБ и опухолевом росте в самостоятельном виде или сопряженном с ХНБ являются реакцией на стрессорное воздействие.

Ключевые слова: половые стероидные гормоны; головной мозг; крысы; хроническая нейрогенная боль; саркома М1

DOI: 10.18097/PBMC20206602151

ВВЕДЕНИЕ

Накоплено много данных, свидетельствующих в пользу того, что помимо половых желез и надпочечников системы локального синтеза стероидов существуют и в других органах. На сегодняшний день доказано, что в мозге синтезируются половые стероиды, включая 17 β -эстрадиол (17 β -Е2), тестостерон и дигидротестостерон [1]. Образование стероидов в мозге было исследовано у различных позвоночных животных, в том числе грызунов [2], а также у человека [3]. С каждым годом расширяется диапазон потенциальных возможностей применения нейростероидов в клинике. Классическая гипотеза организации и активации, впервые сформулированная шестьдесят лет назад, гласит, что передача сигналов гормонами в раннем возрасте определяет половые различия в мозге, которые впоследствии активируются гормонами взрослого человека, чтобы вызвать типичное для пола репродуктивное и территориальное поведение [4, 5]. При рождении у самцов мышей и крыс происходит резкое увеличение циркулирующего тестостерона, который превращается в эстрадиол непосредственно в мозге с помощью цитохрома Р450 – фермента ароматазы [6]. Взаимодействие эстрадиола со своими каноническими рецепторами (ER α/β), которые являются факторами транскрипции, влияет на экспрессию генов. Кроме того, эстрогены могут быстро реализовывать свои эффекты, действуя на рецепторы клеточной мембраны и вызывая активацию нейронов [7].

Неонатальное воздействие эстрадиола изменяет траекторию развития головного мозга, влияя на количество клеток и дифференцировку [8]. Существуют обширные половые различия в реакциях на стресс и мотивированное поведение [9]. Исследования выявили влияние тестостерона и эстрогенов на различные типы нейронов и астроцитов [10]. Установлено, что андрогены (тестостерон и дигидротестостерон) усиливают нейрогенез гиппокампа у взрослых, увеличивая выживаемость новых нейронов у самцов крыс и мышей с помощью пути андрогенного рецептора [11].

Ранее нами было показано изменение уровня и соотношения биогенных аминов, выполняющих роль нейротрансмиттеров в головном мозге животных, под действием хронической нейрогенной боли (ХНБ) [12]. Роль нейростероидов при росте опухоли вне центральной нервной системы (ЦНС) остаётся неизвестной.

Целью настоящего исследования было изучение содержания половых стероидных гормонов в белом веществе головного мозга крыс при злокачественном процессе, сопряжённом с ХНБ.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на 74 самцах белых беспородных крыс массой 180-220 г разводки вивария Национального медицинского исследовательского центра онкологии. В основной группе животным перевивали злокачественную опухоль на фоне состояния ХНБ.

НЕЙРОСТЕРОИДЫ В МОЗГЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОМ РОСТЕ

Воспроизведение хронической нейрогенной боли

Каждому животному из основной группы вводили ксила-золетилловый наркоз: ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела, через 10 мин – Золетил 50 в дозе 10 мг/100 г массы тела. После наступления медикаментозного сна воспроизводили модель ХНБ: в стерильных условиях выделяли седалищные нервы с двух сторон, накладывали на них лигатуру, ушивали раны.

Перевивка злокачественной опухоли

Через 45 дней [13] после воспроизведения ХНБ: (i) 11 животным перевивали саркому М1 подкожно (п/к) по стандартной методике;

(ii) 11 животным в подключичную вену (в/в) вводили 0,3 мл взвеси опухолевых клеток саркомы М1 в физиологическом растворе в разведении (1×10^6 /л).

Группами сравнения в каждом случае служили ложно оперированные животные ($n=13$ в каждой группе) с перевивкой саркомы М1 в ту же область, в той же дозе и объеме, что и в основных группах, но без воспроизведения модели ХНБ.

Контрольными группами служили 13 животных, которым воспроизвели ХНБ, и 13 ложно оперированных животных, которых декапитировали в те же сроки, что и крыс основной группы и групп сравнения (на 21 сутки канцерогенеза).

После декапитации животных мозг быстро извлекали и на льду готовили 10% гомогенат белого вещества на 0,1 М калий-фосфатном буфере рН 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА. Методом ИФА определяли: уровень общего и свободного тестостерона (Т), эстрона (Е1), эстрадиола (Е2), эстриола (Е3) и прогестерона (Р4) (“Cusabio”, Китай).

Статистическую обработку полученных результатов проводили программой Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро-Уилка). Для показателей, распределение

которых соответствовало нормальному распределению, мы использовали критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному распределению – критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе крыс с подкожным введением саркомы М1, в том числе на фоне ХНБ, опухоль росла у 100% животных и приводила их к гибели. Средняя продолжительность жизни крыс при подкожном введении саркомы М1 составила $79,2 \pm 9,3$ дней, при подкожном введении М1 на фоне ХНБ – $80 \pm 11,8$ дней. Средний объем опухоли в группе при подкожном введении М1 составил $99,6 \pm 5,2$ см³, при подкожном введении М1 на фоне ХНБ – $145,5 \pm 7,1$ см³ ($p < 0,05$).

При внутривенном введении опухолевой взвеси саркомы М1 без ХНБ опухолевые узлы в лёгких не были обнаружены, продолжительность жизни оказалась на 36 дней больше, чем средняя продолжительность жизни в основной группе животных с ХНБ ($119,0 \pm 10,2$ против $82,4 \pm 12,5$; $p < 0,05$). Опухолевые очаги в лёгких на фоне ХНБ появлялись практически у всех крыс, развивались и приводили к гибели животных. Объем опухоли в этом случае составил $55,44 \pm 6,2$ см³. Средняя продолжительность жизни животных составила $87,8 \pm 12,5$ дней.

Результаты изучения половых стероидов в белом веществе головного мозга крыс представлены в таблице. Установлено, что ХНБ вызывает выраженные изменения уровня нейростероидов. Так, содержание общего и свободного Т было снижено в 1,7 раза ($p < 0,05$) и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно относительно показателей в белом веществе головного мозга интактных крыс. Содержание Е2 и Р4

Таблица. Уровень нейростероидов в белом веществе головного мозга крыс при различных вариантах роста саркомы М1 и на фоне хронической нейрогенной боли

Группы	Тестостерон общий (нм/г тк)	Тестостерон свободный (пм/г тк)	Эстрон (Е1; пм/г тк)	Эстрадиол (Е2; нм/г тк)	Эстриол (Е3; нм/г тк)	Прогестерон (Р4; нм/г тк)
контрольные крысы	$4,4 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,22$	$78,5 \pm 6,9$	$9,3 \pm 1,2$	$2,4 \pm 0,3$	$0,6 \pm 0,08$
крысы с ХНБ	$2,6 \pm 0,3^3$	$1,4 \pm 0,11^3$	$111,6 \pm 12,3^3$	$5,0 \pm 0,6^3$	$1,5 \pm 0,2^3$	$0,2 \pm 0,024^3$
крысы с п/к саркомой М1	$3,4 \pm 0,3^3$	$1,6 \pm 0,18$	$78,1 \pm 8,3$	$17,9 \pm 1,6^3$	$2,4 \pm 0,28$	$0,7 \pm 0,09$
крысы с п/к саркомой М1 + ХНБ	$2,5 \pm 0,27^{1,3}$	$1,2 \pm 0,14^{1,2,3}$	$80,6 \pm 8,3^2$	$5,3 \pm 0,51^{1,3}$	$1,9 \pm 0,16^{1,2}$	$0,2 \pm 0,021^{1,3}$
крысы с в/в саркомой М1	$3,0 \pm 0,33^3$	$1,6 \pm 0,2$	$103,1 \pm 11,4^3$	$17,4 \pm 1,9^{2,3}$	$3,0 \pm 0,4^2$	$0,3 \pm 0,031^{2,3}$
крысы с в/в саркомой М1 + ХНБ	$2,4 \pm 0,29^{1,3}$	$1,6 \pm 0,19$	$134,3 \pm 12,5^{1,3}$	$2,4 \pm 0,3^{1,2,3}$	$1,9 \pm 0,22^1$	$0,6 \pm 0,07^{1,2}$

Примечание: 1 – статистически значимо отличается от показателя в группе без ХНБ ($p < 0,05$); 2 – статистически значимо отличается от показателя в группе с ХНБ ($p < 0,05$); 3 – статистически значимо отличается от показателя в группе контрольных животных ($p < 0,05$).

под влиянием ХНБ в белом веществе головного мозга крыс снизилось в 1,9 раза и 3 раза соответственно. Вместе с тем, уровень эстрогена под влиянием ХНБ повысился в 1,4 раза ($p < 0,05$), а его метаболита ЕЗ, напротив, снизился в 1,6 раза ($p < 0,05$).

При традиционной подкожной перевивке саркомы М1 изменения относительно показателей в белом веществе головного мозга контрольных крыс зарегистрированы только в снижении содержания общего Т – в 1,3 раза ($p < 0,05$) и увеличении уровня Е2 – в 1,9 раза ($p < 0,05$). Остальные исследуемые показатели не претерпели значимых изменений. Вместе с тем, при традиционном подкожном воспроизведении саркомы М1 на фоне ХНБ обнаружены изменения практически всех изученных гормонов. Так, уровень общего тестостерона снижался относительно показателя у животных соответствующей группы без ХНБ в 1,4 раза ($p < 0,05$), а свободной формы гормона – в 1,3 раза ($p < 0,05$). Сниженными оказались также содержание Е2 – в 3,4 раза, Р4 – в 3,5 раза, ЕЗ – в 1,3 раза ($p < 0,05$). При традиционном подкожном воспроизведении саркомы М1 на фоне ХНБ неизменным оставался уровень Е1 относительно значений в группе с М1 без ХНБ.

Особый интерес, на наш взгляд, представляла группа с внутривенным введением клеток саркомы М1. Внутривенное введение клеток саркомы М1 без ХНБ не приводило к развитию опухолевого процесса в лёгком, и только введение опухолевой взвеси на фоне ХНБ вызывало рост опухоли. Установлено, что несмотря на отсутствие опухолевого роста в лёгком, в мозге крыс с внутривенным введением саркомы М1 уровень общего Т был снижен по сравнению с показателями в группе контроля в 1,5 раза ($p < 0,05$), Р4 – в 2 раза ($p < 0,05$). При этом уровень Е1 и Е2, напротив, был в 1,3 раза и 1,9 раза выше ($p < 0,05$), чем в мозге контрольных крыс.

При росте опухоли в лёгком после внутривенного введения взвеси клеток М1 на фоне ХНБ найдено следующее: уровень общего Т был снижен относительно показателя в группе крыс без боли в 1,3 раза ($p < 0,05$) и значимо не отличался от показателя в группе крыс только с ХНБ; уровень Е1 был повышен в 1,3 раза ($p < 0,05$) относительно показателя у крыс без боли и значимо не отличался от показателя в группе крыс только с ХНБ; уровень Е2 был снижен в 7,3 раза относительно показателя в группе крыс без боли и в 2 раза относительно показателя в группе крыс только с ХНБ; уровень ЕЗ был снижен в 1,6 раза относительно показателя в группе крыс без ХНБ и значимо не отличался от показателя в группе крыс только с ХНБ. Уровень Р4 в этом случае был в 2 раза выше, чем у крыс с внутривенным введением, но без боли и в 3 раза превосходил уровень показателя у крыс только с ХНБ.

Мы изучили уровень ряда стероидных гормонов в белом веществе мозга крыс при различных патологических состояниях и получили определённую закономерность изменения большинства из них в зависимости от воспроизводимого процесса. Ферменты синтеза стероидов присутствуют

в различных областях мозга, что позволяет синтезировать основные стероидные гормоны, включая прогестерон, эстрадиол и тестостерон в ЦНС [14]. Нейростероиды – это эндогенные стероиды, синтезируемые в ЦНС и влияющие на возбудимость нейронов. ЦНС является высокостероидогенной средой, синтезирующей стероиды *de novo*, а также метаболизирующей стероиды, поступающие из кровотока [1]. Циркулирующие стероиды, вырабатываемые надпочечниками, гонадами и плацентой, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и достигают клеток-мишеней в ЦНС путём диффузии. Они называются “нейроактивными” стероидами [15]. Считается, что стероиды, синтезируемые в ЦНС, и стероиды, полученные из кровообращения, оказывают идентичное действие в мозге [16].

Состояние ХНБ сопровождалось глубокими изменениями содержания стероидных гормонов в белом веществе головного мозга крыс. Найдено снижение уровня общего и свободного тестостерона, эстрадиола и эстриола, прогестерона и при этом повышение эстрогена. Существует три основных формы эстрогенов: эстрон, эстрадиол и эстриол. Наиболее биологически активным из эстрогенов является 17β -эстрадиол. Результаты немногочисленных исследований показывают, что эстриол обладает эффектами, направленными на уменьшение воспаления и устранение синаптической дисфункции [17]. Эстрон является более слабым эстрогеном, чем эстрадиол, так как связывается с меньшим сродством к внутриклеточным ER [18]. Известно, что эстрогены и андрогены могут проявлять свои нейрозащитные свойства через соответствующие рецепторы [19]. В ЦНС эстрогены играют роль в пластичности нейронов и формировании синапса [20]. Андрогены также могут играть нейропротективную роль, индуцируя образование синапсов [21]. Прогестерон оказывает нейропротекторное действие в нескольких моделях повреждения мозга, таких как инсульт и черепно-мозговые травмы [22]. Прогестин также может взаимодействовать с эстрогенами в головном мозге, например, в регуляции образования синапсов, и участвуют в таких процессах, как поддержание структурной целостности миелина, синаптогенез, выживание нейронов и рост дендритов [23].

Учитывая изложенное, можно предположить, что ХНБ является тем сложным стрессорным фактором, который приводит к нарушению синаптической передачи нервного импульса.

Традиционная подкожная перевивка саркомы М1 не оказала серьёзного влияния на уровень нейростероидов в белом веществе головного мозга крыс: обнаружено только снижение уровня общего тестостерона и повышение уровня эстрадиола. В связи с этим следует отметить, что у крыс с ХНБ также имело место снижение уровня тестостерона и подъём уровня эстрогена – эстрона. Можно предположить, что это проявление хронического стресса, который сопровождает ХНБ. Введение опухолевой взвеси и рост опухоли также

является стрессом, хотя и другого генеза. В группе крыс с внутривенным введением опухолевой взвеси, не сопровождаемым опухолевым ростом, наблюдается такое же изменение уровня нейростероидов: снижение уровня тестостерона и повышение содержания эстрогенов. Это можно трактовать как стрессорное воздействие, связанное с внутривенным введением опухолевой взвеси. При росте опухоли после традиционной перевивки на фоне ХНБ или внутривенного введения опухолевых клеток на фоне ХНБ, скорее всего, именно хронический стресс, связанный с ХНБ, оказывает более выраженное воздействие на уровень исследуемых стероидов, так как изменения их спектра схожи с показателями только при ХНБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами обнаружены изменения в содержании нейростероидов в белом веществе головного мозга крыс при ХНБ и опухолевом росте в самостоятельном виде или сопряжённом с ХНБ, являющиеся реакцией на стрессорное воздействие.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено в рамках государственного задания.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами “Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах” (Директива 86/609/ЕЕС) и приказом Минздрава РФ №267 от 19.06.03 “Об утверждении правил лабораторной практики”. Исследование было одобрено биоэтическим комитетом по работе с животными Ростовского научно-исследовательского онкологического института, протокол №2 от 29.05.2018.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hojo Y., Kawato S. (2018) *Front. Endocrinol.*, **9**, 183.
2. Tsutsui K., Ukena K., Sakamoto H., Okuyama S., Haraguchi S. (2011) *Front. Endocrinol.*, **2**, 61.
3. Melcangi R.C., Panzica G., Garcia-Segura L.M. (2011) *Neuroscience*, **191**, 1-5.
4. Phoenix C.H., Goy R.W., Gerall A.A., Young W.C. (1959) *Endocrinology*, **504**, 369-382.
5. Gegenhuber B., Tollkuhn J. (2019) *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.*, e348. DOI: 10.1002/wdev.348
6. Clarkson J., Herbison A.E. (2016) *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, **371**(1688), 20150115. DOI: 10.1098/rstb.2015.0115
7. Stincic T.L., Rønnekleiv O.K., Kelly M.J. (2018) *Horm. Behav.*, **104**, 146-155.
8. Turano A., Osborne B.F., Schwarz J.M. (2019) *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, **43**, 69-110.
9. Becker J.B., Chartoff E. (2019) *Neuropsychopharmacology*, **44**(1), 166-183.
10. McCarthy M.M., Wright C.L. (2017) *Biol. Psychiatry*, **81**(5), 402-410.
11. Duarte-Guterman P., Lieblich S.E., Wainwright S.R., Chow C., Chaiton J.A., Watson N.V., Galea L.A.M. (2019) *Endocrinology*, **160**(9), 2128-2136.
12. Кут О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Бликян М.В. (2017) *Патогенез*, **15**(4), 49-55. [Kit O.I., Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Blikyan M.V. (2017) *Patogenez*, **15**(4), 49-55.]
13. Кут О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Котиева И.М., Шалашина Е.В., Ишонина О.Г. (2019) Пат. РФ №2676641; опублик. 09.01.2019. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Kotieva I.M., Shalashnaya E.V., Ishonina O.G. (2019) RF Patent no. 2676641; published 09.01.2019.]
14. Mendell A.L., MacLusky N.J. (2018) *Front. Mol. Neurosci.*, **11**, 359.
15. Starka L., Duskova M. (2015) *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **145**, 254-260.
16. Alexaki V.I., Fodelianaki G., Neuwirth A., Mund C., Kourgiantaki A., Ieronimaki E., Lyroni K., Troullinaki M., Fujii C., Kanczkowski W., Ziogas A., Peitzsch M., Grossklaus S., Sönnichsen B., Gravanis A., Bornstein S.R., Charalampopoulos I., Tsatsanis C., Chavakis T. (2018) *Mol. Psychiatry*, **23**(6), 1410-1420.
17. Ziehn M.O., Avedisian A.A., Dervin S.M., O'Dell T.J., Voskuhl R.R. (2012) *Lab. Invest.*, **92**(8), 1234-1245.
18. Galea L.A.M., Frick K.M., Hampson E., Sohrabji F., Choleris E. (2017) *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, **76**(Pt B), 363-379.
19. Hansberg-Pastor V., González-Arenas A., Piña-Medina A.G., Camacho-Arroyo I. (2015) *Front. Psychiatry*, **6**, 165.
20. McEwen B.S., Akama K.T., Spencer-Segal J.L., Milner T.A. (2012) *Behav. Neurosci.*, **126**(1), 4-16.
21. Moraga-Amaro R., van Waard A., Doorduyn J., de Vries E.F.J. (2018) *J. Neuroendocrinol.*, **30**(2), DOI:10.1111/jne.12565
22. Singh M., Chang S. (2013) *Horm. Behav.*, **63**(2), 284-290.
23. Schumacher M., Hussain R., Gago N., Oudinet J.P., Mattern C., Ghomari A.M. (2012) *Front. Neurosci.*, **6**, 10.

Поступила в редакцию: 14. 11. 2019.
 После доработки: 26. 03. 2020.
 Принята к печати: 20. 04. 2020.

**INFLUENCE OF MALIGNANT GROWTH AND CHRONIC NEUROGENIC PAIN
ON NEUROSTEROID LEVELS IN RAT BRAIN**

E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Kaplieva, N.D. Cheryarina, E.I. Surikova,
I.V. Neskubina, I.M. Kotieva, E.V. Shalashnaya, L.K. Trepitaki*

National Medical Research Centre for Oncology,
63, 14-line, Rostov-on-Don, 344037 Russia; *e-mail: sunsur2000@mail.ru

The aim of the study was to determine the level of sex steroid hormones in white matter of the brain of rats with tumors combined with chronic neurogenic pain (CNP), which was modeled by bilateral sciatic nerve ligation. The study included albino male rats (n=74). In the main group, M1 sarcoma was transplanted subcutaneously (n=11) or into the subclavian vein (n=11) 45 days after CNP modeling. Two comparison groups (n=13 each) included sham operated animals (without CNP) with M1 sarcoma transplanted subcutaneously and intravenously. Control groups included animals with CNP and sham operated animals. Rats were euthanized on day 21 of the carcinogenesis. Levels of total and free testosterone (T), estrone (E1), estradiol (E2), estriol (E3) and progesterone (P4) in the brain white matter were measured using ELISA kits ("Cusabio", China). CNP caused a decrease in the total and free T by 1.5 times ($p<0.05$), E2 and P4 by 1.9 and 3 times, respectively, E3 by 1.6 times ($p<0.05$), as well as an increase in E1 by 1.4 times ($p<0.05$) as compared to the corresponding levels in the brain white matter of rats without CNP. CNP stimulated M1 sarcoma growth in both subcutaneous and intravenous transplantation. Regardless of the tumor site, the dynamics of total T, E2 and E3 in the brain had similar features, but the dynamics of free T, P4 and E1 differed. Thus, changes in the level of neurosteroids in the white matter of rat brain with CNP and tumor growth alone or associated with CNP are a reaction to stress.

Key words: sex steroid hormones; brain; rats; chronic neurogenic pain; M1 sarcoma

Funding. The research was carried out within the framework of the state task.

Received: 14.11.2019, revised: 26.03.2020, accepted: 20.04.2020.