С.В. Гоголь,
https://orcid.org/0000-0002-2453-3130
Н.І. Федосова,
https://orcid.org/0009-0007-7228-5286
В.Ф. Чехун,
https://orcid.org/0000-0003-1024-3703

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

DOI: https://doi.org/10.15407/oncology.2026.01.031

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ГОРМОНІВ СТРЕСУ НА НЕСПЕЦИФІЧНУ ПРОТИПУХЛИННУ ІМУННУ ВІДПОВІДЬ

Мета: *дослідити вплив гормонів стресу на неспецифічну імунну відповідь інтактних щурів та тварин з модельним пухлинним процесом.* ***Об'єкт і методи:*** *експериментальні дослідження проведені на щурах лінії Wistar; в якості моделі пухлинного росту використана карцинома Герена. Дослідження включало визначення змін функціональної активності природних кілерних клітин (ПКК) та перитонеальних макрофагів (пМф) за умови тривалого впливу гормонів стресу: дексаметазону (синтетичний аналог кортизолу) та адреналіну (0,5 мг/кг). На 7-, 14- та 21-шу доби проводили оцінку показників функціональної активності Мф: визначення цитотоксичної активності; оцінку рівнів продукції NO та активності аргінази. Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними показниками при* $p < 0,05$. ***Результати:*** *за умови тривалого впливу гормонів стресу відбувалося пригнічення цитотоксичної активності ПКК та поступова поляризація пМф до протизапальних клітин М2 типу. Найбільш виражені зміни активності ПКК та пМф виявлені у щурів з карциномою Герена під впливом дексаметазону: короткочасне статистично достовірне підвищення на 14-ту добу (*$p < 0,05$*) та подальше стрімке зниження на 21-шу добу. Внаслідок дії адреналіну відбувалося поступове пригнічення активності цих клітин. Вплив дексаметазону призводив до прискорення росту модельної пухлини: на ранніх етапах (7–14 доби) розмір первинного пухлинного вузла був практично однаковим у щурів всіх дослідних груп; на 21-шу добу експерименту спостерігали спостерігали суттєве збільшення розміру пухлин у щурів груп "КПР" та "Дексаметазон".* ***Висновки:*** *тривалий вплив адреналіну та дексаметазону супроводжувався суттєвими змінами функціональної активності основних ефекторів неспецифічної резистентності: значне пригнічення цитотоксичної активності ПКК та поляризація Мф М2, які володіють протизапальними та імуносупресивними властивостями. Імуносупресивний ефект дексаметазону супроводжувався прискоренням росту модельної пухлини.*

Ключові слова: *хронічний стрес, адреналін, дексаметазон, карцинома Герена, протипухлинна імунна відповідь, природні кілери, макрофаги.*

Взаємодія між нервовою, ендокринною та імунною системами безсумнівно відіграє ключову роль в забезпеченні гомеостазу організму. У сучасних умовах інтенсивність психоемоційних навантажень постійно зростає, тому особливої актуальності набуває вивчення впливу хронічного стресу на захисні механізми, в тому числі, на імунну відповідь. За даними ряду досліджень хронічний стрес безпосередньо корелює з ростом онкологічних захворювань, однією з можливих причин такої

Цитування: Гоголь С.В., Федосова Н.І., Чехун В.Ф. Експериментальне дослідження впливу хронічного стресу на неспецифічну протипухлинну імунну відповідь. Онкологія. 2026. 28, № 1. С. 31–37. https://doi.org/10.15407/oncology.2026.01.031

© РН "Akademperiodyka" of the NAS of Ukraine, 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

дії може виступати пригнічення протипухлинної імунної відповіді під дією гормонів стресу [1–3]. Ключову роль в цьому процесі відіграють глюкокортикоїди (кортизол) та катехоламіни (адреналін і норадреналін), які виступають головними медіаторами адаптаційної відповіді. Хронічний стрес сьогодні розглядають як вагомий етіологічний фактор онкогенезу. Глюкокортикоїди та катехоламіни виступають активними модуляторами ініціації, промоції та прогресії злоякісних новоутворень. Вплив стресу на пухлинний процес реалізується через багаторівневу систему механізмів: модуляція онкогенних шляхів, ремоделювання пухлинного мікрооточення, мікробний дисбіоз, формування хіміорезистентності [1–3].

Особливий інтерес з точки зору онкології становить дослідження впливу хронічного стресу на природну (неспецифічну) імунну відповідь, яка забезпечує контроль за появою трансформованих клітин та їх своєчасною елімінацією. Як відомо, тривалість дії гормонів стресу має суттєве значення при формуванні відповіді основних ефекторів природного імунітету — природних кілерних клітин (ПКК) та макрофагів (Мф): якщо короткочасний вплив стимулює імунну відповідь, то тривалий вплив призводить до глибокої імуносупресії або, навпаки, до виникнення деструктивної системної запальної відповіді та аутоімунних процесів [4–6].

Вплив глюкокортикоїдів та катехоламінів на Мф та ПКК має дещо різні механізми. Зокрема, загальною реакцією Мф на дію гормонів стресу є пригнічення їх прозапальної активності та зміна напрямку поляризації від М1 до М2 типу. Дія кортизолу реалізується шляхом впливу на внутрішньоклітинні глюкокортикоїдні (ГК) рецептори, що призводить до зміни експресії генів та перепрограмування метаболізму Мф, до пригнічення фосфорилювання мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK), ферментів (iNOS, COX-2), гальмування продукції прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF-α) та фагоцитарної активності [7, 8]. В той час, як наслідком взаємодії катехоламінів з поверхневими β-адренорецепторами є пригнічення хемотаксису Мф, суттєве зниження продукції NO та цитотоксичної активності [9, 10].

Вплив глюкокортикоїдів та катехоламінів на активність ПКК також реалізується за допомогою різних механізмів. Взаємодія кортизолу з ГК-рецепторами призводить до пригнічення експресії генів, відповідальних за процеси адгезії, за синтез ефекторних молекул (перфорину, гранзимів) та IFNγ. Під впливом адреналіну відбувається короткочасне збільшення в периферичній крові кількості ПКК, що супроводжується транзиторним посиленням імунної відповіді [11, 12]. Наслідком тривалого впливу адреналіну на β-адренорецептори є пригнічення цитотоксичної активності ПКК (зокрема, через зниження здатності розпізнавати клітини-мішені) та зменшення продукції таких цитокінів, як IL-2, IL-12, IFNγ [3]. Таким чином, оскільки гормони стресу здатні суттєво модифікувати імунну відповідь, дослідження їх впливу на активність імунокомпетентних клітин не лише за фізіологічних умов, а й за умов злоякісного росту є важливим для розуміння механізмів пухлинної прогресії та розробки методів корекції імуносупресивних станів. Проведення досліджень in vivo з використанням експериментальних тварин дозволяє більш детально вивчити та проаналізувати процеси, які відбуваються в організмі в умовах хронічного стресу на тлі розвитку пухлинного процесу, підібрати найбільш інформативні показники для подальшого використання в клінічній практиці.

Враховуючи сказане, метою роботи було експериментальне дослідження впливу гормонів стресу на активність ефекторів неспецифічної імунної відповіді інтактних щурів та тварин з модельним пухлинним процесом.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили на щурах-самцях лінії Wistar віком 2,5 міс, масою 180–200 г, розводки віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (ІЕПОР). Під час проведення досліджень тварини перебували в стандартних умовах віварію з природним режимом освітлення, на повноцінному раціоні харчування з вільним доступом до їжі та води. Утримання тварин та робота з ними здійснювались відповідно до стандартних міжнародних правил з біологічної етики та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях [13]. Дозвіл на проведення досліджень затверджено Комісією з біоетики ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України (протокол № 5 від 06.05.2025 р.). Всі тварини перед залученням у дослідження проходили попередній 10-добовий карантин. Після завершення адаптаційного періоду тварин зважували, розподіляли на групи і маркували за порядковим номером.

Модель пухлинного росту. В якості моделі пухлинного росту використана карцинома Герена — класична модель неметастатичної солідної пухлини, яка в короткі терміни прогресує і призводить до значного рівня смертності експериментальних тварин. Перещеплення пухлинних клітин проводили підшкірно в тазову область спини в кількості 1×10^6 клітин у фізіологічному розчині NaCl.

Схема експерименту. Дослідження включало визначення змін функціональної активності основних ефекторів неспецифічного імунітету (ПКК та пМф) за умови тривалого впливу гормонів стресу на організм інтактних щурів лінії Wistar та щурів

ISSN 3083-7154, 1562-1774 • ОНКОЛОГІЯ • Т. 28 • № 1 • 2026

тієї ж лінії з карциномою Герена. В якості гормонів стресу використовували адреналін (розчин д/ін. 1,82 мг/мл, "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Харків, Україна) та синтетичний аналог кортизолу дексаметазон (розчин д/ін. 4 мг/мл, ПАТ "Лекхім-Харків", Харків, Україна) у концентраціях 0,5 мг/кг ваги. Препарати вводили протягом 12 діб, починаючи з 2-ї доби після перещеплення карциноми Герена, через день. Розчини вводили підшкірно за допомогою мікроін'єкційного інсулінового шприца U-40 BD Micro-Fine Plus 30G (Becton, Dickinson and Company, США). Дози та схеми введення препаратів інтактним щурам і тваринам з пухлинами були однаковими.

Сформовано 6 груп:

- "Інтактний контроль, ІК" — інтактні щури, яким вводили фізіологічний розчин NaCl ($n = 15$);
- "ІК + Адреналін" — інтактні щури, яким вводили адреналін ($n = 15$);
- "ІК + Дексаметазон" — інтактні щури, яким вводили дексаметазон ($n = 15$);
- "Контроль пухлинного росту, КПР" — щури з карциномою Герена, яким вводили фізіологічний розчин NaCl ($n = 15$);
- "Адреналін" — щури з пухлинами, яким вводили адреналін ($n = 15$);
- "Дексаметазон" — щури з пухлинами, яким вводили дексаметазон ($n = 15$).

В динаміці на 7-, 14- та 21-шу доби експерименту визначали вагу первинного пухлинного вузла та проводили імунологічні дослідження, які включали визначення цитотоксичної активності ПКК та пМф; оцінку рівнів продукції макрофагами NO та активності аргінази (Arg) за методиками, докладно описаними в наших попередніх дослідженнях [14, 15].

Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням GraphPad Prism 8.0.1 (Graphpad Software Inc., США). Вірогідність різниці між контрольними та дослідними групами оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними показниками при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив гормонів стресу на активність ефекторів неспецифічної імунної відповіді інтактних щурів лінії Wistar. Зміни цитотоксичної активності ПКК та перитонеальних Мф в умовах тривалого впливу гормонів стресу мали різну динаміку. Більшою мірою адреналін та дексаметазон впливали на ПКК: на 14-ту добу від початку введення препаратів спостерігали короткотривале транзиторне підвищення їх цитотоксичної активності (в 1,4 та 1,3 раза відповідно, $p < 0,05$); в подальшому — значне зниження порівняно як з показниками інтактного контролю (в 1,9 та 2,3 раза відповідно, $p < 0,05$), так і з показником попереднього терміну дослідження (в 2,7 та 3,1 раза відповідно, $p < 0,05$) (*табл. 1*). Статистично достовірні зміни цитотоксичної активності перитонеальних Мф відмічали лише на 21-шу добу від початку введення адреналіну (в 1,8 раза, $p < 0,05$) або дексаметазону (в 2,2 раза, $p < 0,05$).

Важливою характеристикою стану функціональної активності Мф є особливості метаболізму аргініну. Як відомо, Мф розділяють на 2 типи: класично активовані прозапальні (Мф М1) та альтернативно активовані імуносупресорні (Мф М2). Простим інформативним методом для визначення напрямку поляризації Мф є оцінка рівня продукції NO та активності Arg, оскільки відомо, що

Таблиця 1

Зміни показників функціональної активності ПКК та пМф інтактних тварин за умови тривалого впливу адреналіну та дексаметазону

Група тварин	Цитотоксична активність, %		Рівні продукції NO пМф, ммоль $NO_2^-/10^6$ клітин	Активність Arg в зразках пМф, од./10^6 клітин
	ПКК	пМф		
ІК	24,9 ± 2,1	34,8 ± 2,1	17,4 ± 1,1	0,52 ± 0,05
7 доба				
ІК + Адреналін	21,6 ± 3,6	29,5 ± 3,1	19,8 ± 0,9	0,87 ± 0,09[1]
ІК + Дексаметазон	24,0 ± 3,0	34,2 ± 5,6	25,9 ± 2,6	0,80 ± 0,06[1]
14 доба				
ІК + Адреналін	35,1 ± 2,7[1,2]	37,1 ± 2,0	29,8 ± 1,3[1,2]	0,78 ± 0,06[1]
ІК + Дексаметазон	32,7 ± 3,2[1]	34,3 ± 4,6	35,2 ± 3,1[1]	0,81 ± 0,03[1]
21 доба				
ІК + Адреналін	12,8 ± 4,0[1,2]	18,9 ± 3,9[1,2]	9,0 ± 1,0[1,2]	0,83 ± 0,02[1]
ІК + Дексаметазон	10,6 ± 3,0[1,2]	15,6 ± 4,7[1,2]	11,7 ± 1,1[1,2]	1,01 ± 0,05[1,2]

Примітка: [1] $p < 0,05$ порівняно з показником ІК; [2] $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником попереднього терміну дослідження.

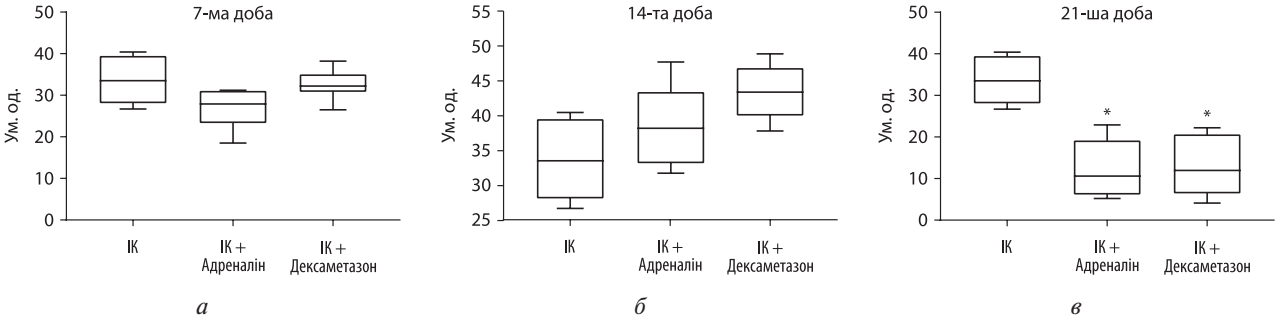

Рис. 1. Зміни рівнів співвідношення NO/Arg на різні терміни впливу гормонів стресу (*а–в*) в зразках пМф інтактних щурів. * — $p < 0,05$ порівняно з показником групи "ІК"

метаболізм аргініну в Мф М1 та М2 відбувається різними шляхами. Мф М1 за допомогою iNOS метаболізують аргінін до NO та цитруліну; аргіназа, яка експресується в Мф М2, гідролізує аргінін до орнітину і сечовини та обмежує його доступність для синтезу NO. Обидва метаболічні шляхи перехресно інгібують один одного. Тому визначення рівня продукції NO та активності Arg зумовлює коректність оцінки поляризаційного статусу Мф [16].

Результати наших досліджень продемонстрували, що під впливом як адреналіну, так і дексаметазону на 14-ту добу відбувалося суттєве збільшення порівняно з ІК продукції NO (відповідно в 1,7 та 2,0 рази, $p < 0,05$); за умови подальшої дії гормонів продукція NO суттєво знижувалась по відношенню як до ІК, так і до відповідних показників попереднього терміну дослідження. Активність аргінази, навпаки, зростала протягом всього терміну спостереження (див. *табл. 1*, *рис. 1*). Тобто, за умови тривалого впливу гормонів стресу відбувалась поступова поляризація перитонеальних Мф до клітин М2 типу, які володіють протизапальними та імуносупресорними властивостями.

Таким чином, тривалий вплив адреналіну та дексаметазону на організм інтактних щурів лінії Wistar супроводжувався суттєвим пригніченням функціональної активності обох основних ефекторів неспецифічної резистентності, які відіграють провідну роль в реалізації протипухлинної імунної відповіді.

Вплив гормонів стресу на активність ефекторів неспецифічної імунної відповіді щурів лінії Wistar з модельним пухлинним процесом. Результати *in vivo* дослідження щодо впливу гормонів стресу на функціональну активність ПКК та перитонеальних Мф за умови пухлинного росту представлені в *табл. 2*. Наслідком короткочасного впливу (до 7 діб) адреналіну була статистично достовірна активація ПКК ($p < 0,05$ порівняно показниками тва-

Таблиця 2

Вплив адреналіну та дексаметазону на активність ПКК та пМф тварин з модельним пухлинним процесом

Група тварин	Цитотоксична активність, %	Рівні продукції NO пМф, ммоль NO_2^-/10^6 клітин		Активність Arg в зразках пМф, од./10^6 клітин
		ПКК	пМф	
ІК	24,9 ± 2,1	34,8 ± 2,1	17,4 ± 1,1	0,52 ± 0,05
7 доба				
Адреналін	59,9 ± 2,7[1,3]	39,8 ± 2,3	26,5 ± 1,1[1]	0,81 ± 0,05[1]
Дексаметазон	40,0 ± 5,5[1]	39,3 ± 2,8	21,3 ± 2,0	0,56 ± 0,04[3]
КПР	37,8 ± 3,8[1]	32,2 ± 2,4	20,6 ± 2,3	0,80 ± 0,08[1]
14 доба				
Адреналін	29,4 ± 2,1[2]	32,3 ± 1,5[2,3]	34,7 ± 2,5[1,2,3]	1,05 ± 0,09[1]
Дексаметазон	53,7 ± 5,3[1,3]	55,4 ± 4,0[1,2,3]	36,6 ± 3,5[1,2,3]	0,90 ± 0,07[1,2,3]
КПР	15,1 ± 4,3	22,1 ± 2,4[1,2]	27,0 ± 1,3[1]	1,31 ± 0,09[1]
21 доба				
Адреналін	13,5 ± 3,4[1,2]	13,5 ± 3,5[1,2]	10,6 ± 0,9[1,2]	0,83 ± 0,05[1]
Дексаметазон	5,1 ± 1,2[1,2]	8,6 ± 1,6[1,2]	13,4 ± 1,0[2]	1,08 ± 0,06[1]
КПР	9,0 ± 2,5[1]	12,8 ± 1,9[1,2]	13,1 ± 1,4[1,2]	1,25 ± 0,08[1]

Примітка: [1] $p < 0,05$ порівняно з показником ІК; [2] $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником попереднього терміну дослідження; [3] $p < 0,05$ порівняно з показником групи "КПР".

рин всіх інших груп в цей термін дослідження). Суттєве пригнічення цитотоксичної активності ПКК спостерігали починаючи вже з 14-ї доби впливу гормону. Введення дексаметазону супроводжувалось транзиторним збільшенням на 14-ту добу цитотоксичної активності ПКК (в 2,2 раза порівняно з показником ІК, в 3,6 раза — з показником групи "КПР", $p < 0,05$) з подальшим пригніченням на 21-шу добу. Потрібно зазначити, що за умови тривалого впливу дексаметазону активність ПКК зменшувалась не лише порівняно з ІК (в 4,9 раза, $p < 0,05$), а й з показниками щурів, що отримували адреналін (в 2,6 раза, $p < 0,05$) (див. *табл. 2*).

Цитотоксична активність пМф більшою мірою змінювалась за умови впливу дексаметазону: на 14-ту добу спостерігали короткочасне статистично достовірне підвищення її рівня порівняно з показниками всіх інших груп ($p < 0,05$) з подальшим стрімким зниженням до значень показника групи "КПР" на 21-шу добу експерименту. Наслідком дії адреналіну було поступове зниження від 7-ї доби дослідження цитотоксичної активності пМф до рівня показника групи "КПР" (див. *табл. 2*).

За умови тривалої дії обох гормонів стресу динаміка показників, що характеризують метаболізм L-аргініну (рівні продукції NO та активність Arg), відповідала змінам цитотоксичної активності пМф, які свідчать про активацію цих клітин на 14-ту добу росту пухлини (поляризація Мф М1) з подальшим стрімким пригніченням на 21-шу добу (поляризація Мф М2) (див. *табл. 2*, *рис. 2*). Найбільш вираженими такі зміни були в групі тварин, яким вводили дексаметазон. Отримані результати свідчать про поляризацію в умовах стресу пМф до клітин з фенотипом і функціональними властивостями супресорних Мф М2, які відіграють негативну роль в формуванні протипухлинної резистентності.

Таким чином, хронічний вплив гормонів стресу на організм як інтактних тварин, так і тварин з модельним пухлинним процесом супроводжувався порушенням функціонування обох основних ефекторів неспецифічного імунітету, задіяних в протипухлинній імунній відповіді. При цьому, найбільш виражені зміни (короткочасна активація з подальшим стрімким пригніченням активності) відмічали при дії дексаметазону — синтетичного глюкокортикоїду, що є фторованим похідним гідрокортизону. Як відомо, глюкокортикоїди мають подвійний вплив на імунну відповідь: у короткострокові терміни вони посилюють активність імунних клітин (зокрема ПКК та Мф) та сприяють виробленню ними прозапальних цитокінів; тривалий вплив призводить до порушення імунної регуляції та розвитку імуносупресії [17–19]. Відмічене нами короткочасне суттєве збільшення активності ПКК та Мф на 14-ту добу від початку введення дексаметазону може бути обумовлене специфічністю механізмів дії даного препарату. Представлені в науковій літературі дані свідчать, що екзогенне введення синтетичних кортикостероїдів, зокрема дексаметазону, може зменшити продукцію гормонів, пов'язаних зі стресом, таких як кортикотропін-рилізинг-гормон (КРГ), адренокортикотропний гормон (АКТГ) та кортизол, через негативний зворотний зв'язок при дії на гіпоталамус, передню частку гіпофіза та надниркову залозу [20, 21]. Крім того, дексаметазон має добре вивчені протизапальні властивості та може зменшувати негативні ефекти, пов'язані із запаленням, тим самим додатково послаблюючи стресову реакцію [22].

Проведене дослідження демонструє, що вплив як адреналіну, так і дексаметазону характеризується короткотривалим етапом активації імунної відповіді з наступним різким та стійким пригніченням імунних функцій. Тривала дія стресорних гормонів спричиняє глибоке порушення функціональної активності ключових ефекторів неспецифічного імунітету (ПКК та макрофагів), що є критичним фактором у послабленні протипухлинного нагляду. Отримані дані дозволили зробити припущення, що під впливом дексаметазону може відбуватися прискорення пухлинного росту. На ранніх етапах (7–14 доби) розмір первинного пух-

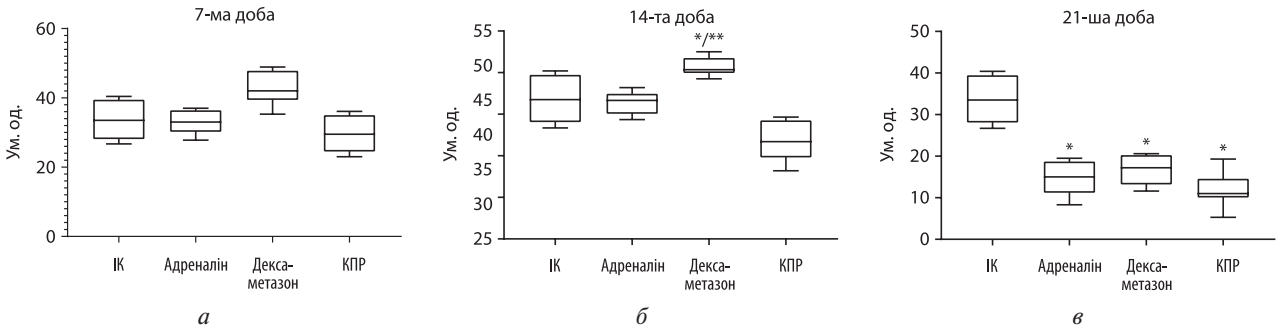

Рис. 2. Зміни рівнів співвідношення NO/Arg на різні доби росту пухлини (*а–в*) в зразках пМф щурів з карциномою Герена за умови впливу гормонів стресу. * — $p < 0,05$ порівняно з показником групи "ІК", ** — $p < 0,05$ порівняно з показником групи "КПР"

линного вузла був практично однаковим у щурів всіх дослідних груп. При подовженні дії гормонів стресу (на 21-шу добу) спостерігали суттєве збільшення розміру пухлини у щурів груп "КПР" та «Дексаметазон» середній розмір пухлин складав відповідно 23068 мм^3 та 29700 мм^3, що підтверджує гіпотезу про стимуляцію росту карциноми Герена за рахунок пригнічення під впливом дексаметазону цитотоксичної ланки імунітету. Аналогічні результати представлені групою дослідників, які вивчали вплив дексаметазону на реакції протипухлинного імунітету у мишей лінії C57Bl6 на моделі EG7 [18]. Порівняно з контрольними тваринами у мишей, яким вводили дексаметазон, спостерігали прискорення росту пухлини на тлі супресії Т-лімфоцитів та ПКК з одночасною активацією Т-регуляторних клітин, що свідчить про пригнічення реакцій як природного, так і адаптивного імунітету.

Таким чином, використання експериментальної моделі хронічного стресу продемонструвало, що тривалий нейроендокринний дисбаланс (обумовлений в нашому дослідженні тривалим введенням тваринам гормонів стресу — адреналіну та дексаметазону) супроводжується розвитком імуносупресивного стану, що створює сприятливі умови для підсилення пухлинного росту, зокрема, за рахунок пригнічення активності ефекторів неспецифічного імунітету.

ВИСНОВКИ

1. Тривалий вплив адреналіну та дексаметазону супроводжувався суттєвими змінами функціональної активності ПКК і макрофагів як у інтактних тварин, так і за наявності пухлинного процесу. За умови тривалого впливу гормонів стресу відбувалася поляризація Мф М2, які володіють імуносупресорними властивостями.

2. У тварин з модельним пухлинним процесом (карцинома Герена) наслідком дії дексаметазону було короткочасне статистично достовірне підвищення активності ПКК та Мф порівняно з показниками всіх інших груп ($p < 0,05$) та подальше стрімке зниження до показника групи "КПР" при подовженні впливу гормону. Наслідком дії адреналіну було поступове зниження активності ПКК та Мф.

3. Вплив дексаметазону призводив до прискорення росту модельної пухлини: на ранніх етапах (7–14 доби) розмір первинного пухлинного вузла був практично однаковим у щурів всіх дослідних груп; на 21-шу добу експерименту спостерігали спостерігали суттєве збільшення розміру пухлин у щурів груп "КПР" та "Дексаметазон".

Робота виконана в рамках НДР "Розробка технології ідентифікації стрес-індукованих факторів ініціації метастатичного ураження кісткової тканини" (№ держреєстрації 0125U000655) за підримки цільової програми НАН України "Наукові і науково-технічні (експериментальні) роботи за пріоритетним напрямом "Розроблення сучасних біологічних та біомедичних методів, діагностичних засобів і технологій для забезпечення держави у воєнний та повоєнний час" на 2025–2026 рр."

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Hong H, Ji M, Lai D.** Chronic stress effects on tumor: pathway and mechanism. Front Oncol 2021; **11**: 738252. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.738252.
2. **Khan A, Song M, Dong Z.** Chronic stress: A fourth etiology in tumorigenesis? Mol Cancer 2025; **24**(1): 196. https://doi.org/10.1186/s12943-025-02402-x
3. **Lei Y, Liao F, Tian Y, *et al.*** Investigating the crosstalk between chronic stress and immune cells: implications for enhanced cancer therapy. Front Neurosci 2023; **17**: 1321176. https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1321176.
4. **Seizer L, Pascher A, Branz S, *et al.*** Bridging acute and chronic stress effects on inflammation: protocol for a mixed-methods intensive longitudinal study. BMC Psychol 2025; **13**(1): 464. https://doi.org/10.1186/s40359-025-02777-y.
5. **Chaudhary R, Prasad A, Agarwal V, *et al.*** Chronic stress predisposes to the aggravation of inflammation in autoimmune diseases with focus on rheumatoid arthritis and psoriasis. Int Immunopharmacol 2023; **125**(Pt A): 111046. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111046.
6. **Balcerowska M, Kwaśnik P.** The multifaceted impact of stress on immune function. Mol Biol Rep 2025; **52**(1): 1008. https://doi.org/10.1007/s11033-025-11134-6.
7. **Maciuszek M, Klak K, Rydz L, *et al.*** Cortisol metabolism in carp macrophages: a role for macrophage-derived cortisol in M1/M2 polarization. Intern J of Mol Sci 2020; **21**(23): 8954. https://doi.org/10.3390/ijms21238954.
8. **Dong J, Li J, Cui L, *et al.*** Cortisol modulates inflammatory responses in LPS-stimulated RAW264.7 cells via the NF-κB and MAPK pathways. BMC Vet Res 2018; **14**(1): 30. https://doi.org/10.1186/s12917-018-1360-0.
9. **Sigola LB, Zinyama RB.** Adrenaline inhibits macrophage nitric oxide production through beta1 and beta2 adrenergic receptors. Immunol 2000; **100**(3): 359–63. https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00029.x.
10. **Freire BM, de Melo FM, Basso AS.** Adrenergic signaling regulation of macrophage function: do we understand it yet? Immunother Adv 2022; **2**(1): ltac010. https://doi.org/10.1093/immadv/ltac010.
11. **Ince LM, Weber J, Scheiermann C.** Control of leukocyte trafficking by stress-associated hormones. Front Immunol 2019; **9**: 3143. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03143.
12. Evans W. NK cell recruitment and exercise: Potential immunotherapeutic role of shear stress and endothelial health. Med Hypotheses 2017; **109**: 170–73. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.10.015.
13. Parliament, European Council, European. Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. 2010. EU Official Journal. L276. https://www.researchgate.net/publication/262605952_Directive_201063EU_-_Implementing_the_Three_Rs_Through_Policy.
14. **Chumak AV, Fedosova NI, Shcherbina VM, *et al.*** Influence of bacterial lectin on key regulatory links of functional activity of macrophages of mice with Ehrlich carcinoma. Exp. Oncol 2021; **43**(3): 197–203. https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-3.16537.
15. **Chumak A, Fedosova N, Cheremshenko N, *et al.*** Effect of lectin B. subtilis IMB B-7724 on the activity of the effectors of cellular component of anticancer immunity. Exp

Oncol 2023; **45**(3): 328–36. https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2023.03.238
16 **Karadima E, Chavakis T, Alexaki VI.** Arginine metabolism in myeloid cells in health and disease. Semin Immunopathol 2025; **47**(1): 11. https://doi.org/10.1007/s00281-025-01038-9.
17. Alotiby A. Immunology of stress: A review article. J Clin Med 2024; **13**(21): 6394. https://doi.org/10.3390/jcm13216394.
18. **Chen L, Jondal M, Yakimchuk K.** Regulatory effects of dexamethasone on NK and T cell immunity. Inflammopharmacology 2018; **26**(5): 1331–38. https://doi.org/10.1007/s10787-017-0418-0.
19. **O'Neil JD, Bolimowska OO, Clayton SA, *et al.*** Dexamethasone impairs the expression of antimicrobial mediators in lipopolysaccharide-activated primary macrophages by inhibiting both expression and function of interferon β. Front Immunol 2023; **14**: 1190261. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1190261.
20. **Cole MA, Kim PJ, Kalman BA, Spencer RL.** Dexamethasone suppression of corticosteroid secretion: evaluation of the site of action by receptor measures and functional studies. Psychoneuroendocrinology 2000; **25**(2): 151–67. https://doi.org/10.1016/s0306-4530(99)00045-1.
21. **Batool M, Aslam B, Batool F.** Evaluation and study of pathophysiological role of glucocorticoid receptor (GR) ligands in acetaminophen-induced liver injury in mice. Biol Clin Sci Res J 2023; **4**(1): 433. https://doi.org/10.54112/bcsrj.v2023i1.433.
22. **Kaiser K, Karstensen SH, Valorenzos ANV, *et al.*** The effect of dexamethasone in laparoscopic abdominal surgery — a review on inflammatory markers for stress response. BMC Surg 2025; 25 (1): 367. https://doi.org/10.1186/s12893-025-03061-x.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE IMPACT OF STRESS HORMONES ON THE NATURAL ANTITUMOR IMMUNE RESPONSE

S.V. Gogol, N.I. Fedosova, V.F. Chekhun

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. ***Aim:*** *to investigate the effect of stress hormones on the non-specific immune response of intact rats and animals with a model tumor process.* ***Object and methods:*** *experimental studies were conducted on Wistar rats; Guerin carcinoma was used as a model of tumor growth. The study included determining changes in the functional activity of natural killer (NK) and peritoneal macrophages (pMph) under prolonged exposure to stress hormones. Dexamethasone and adrenaline (0.5 mg/kg body weight) were used as stress hormones. On the 7th, 14th and 21st days, the weight of the primary tumor node was determined and immunological studies were performed: determination of cytotoxic activity; assessment of NO production levels and arginase activity. Statistical processing of the results was performed using generally accepted methods of variational statistics. The difference between the compared indicators was considered significant at $p < 0.05$.* ***Results:*** *under the condition of prolonged exposure to stress hormones, the cytotoxic activity of NK was suppressed and peritoneal Mph gradually polarized to anti-inflammatory M2 type cells. The most pronounced changes in NK and Mph activity were found in rats with Guerin carcinoma under the influence of dexamethasone: a short-term statistically significant increase on the 14th day ($p < 0.05$) and a subsequent rapid decrease to the indicator of the control group on the 21st day. As a result of the action of adrenaline, there was a gradual decrease in NK and Mph activity. The effect of dexamethasone led to an acceleration of the growth of the model tumor: in the early stages (7–14 days) the size of the primary tumor node was practically the same in rats of all experimental groups; on the 21st day of the experiment a significant increase in its size was observed in the control group and "Dexamethasone" groups.* ***Conclusions:*** *long-term exposure to adrenaline and dexamethasone was accompanied by significant changes in the functional activity of the main effectors of nonspecific resistance: significant inhibition of the cytotoxic activity of NK and gradual polarization of Mph to M2 type cells, which have anti-inflammatory and immunosuppressive properties. The immunosuppressive effect of dexamethasone was accompanied by an acceleration of the growth of the model tumor.*

Keywords: chronic stress, adrenaline, dexamethasone, Guerin carcinoma, antitumor immune response, natural killers, macrophages.

Адреса для листування:

Гоголь С.В.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: tantattoo72@gmail.com

Одержано: 27.02.2026
Рекомендовано до друку: 03.04.26
Підписано до друку: 17.04.2026