

П.А. Вірич,
<https://orcid.org/0000-0001-6201-3892>

І.М. Воєйкова,
<https://orcid.org/0000-0001-6919-3953>

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

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2026.01.030>

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ГОРМОНІВ СТРЕСУ НА БАЛАНС МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ В ДОСЛІДЖЕННЯХ *IN VITRO* ТА *IN VIVO*

Мета: дослідити вплив гормонів стресу на обмін кальцію, міді та цинку в злоякісно трансформованих клітинах (*in vitro*) та у тварин з модельним пухлинним процесом (*in vivo*). **Об'єкт і методи:** *in vitro* визначення в клітинах раку передміхурової залози людини ліній LNCaP та DU-145 вмісту міді та цинку з використанням флуоресцентних зондів Coppersensor 3 та ZnAF-2F, відповідно, проводили на планшетному флуориметрі Synergy HTX. *In vivo*: введення адреналіну та дексаметазону (0,5 мг/кг) протягом 12 днів щуром лінії Wistar — інтактним та з перещепленою карциномою Герена. Визначення вмісту мікроелементів у плазмі периферичної крові проводили за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора з використанням стандартних наборів. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету Statistica 12.0. **Результати:** в клітинах лінії Du-145 під впливом дексаметазону *in vitro* відбувалося підвищення рівня Zn (на 15%), незначне зниження рівня Cu та зменшення співвідношення Cu/Zn, що є прогностично сприятливим фактором. Суттєвого впливу адреналіну на вміст Zn та Cu не виявлено. Клітини лінії LNCaP виявилися резистентними до впливу обох гормонів стресу. У системі *in vivo* хронічний стрес призводив до суттєвого порушення мінерального гомеостазу. На 7-му добу експерименту адреналін і дексаметазон спричиняли підвищення в периферичній крові вмісту Cu і Ca та зниження рівня Zn, що може бути пов'язано зі змінами у транспорті мікроелементів. На 14-ту та 21-шу доби під впливом обох гормонів зберігалося зростання вмісту Cu та Ca при одночасному суттєвому зниженні вмісту Zn. **Висновок:** гормони стресу та пухлинний процес спричиняють суттєвий дисбаланс мікроелементів. *In vitro* дексаметазон підвищує рівень цинку в клітинах DU-145 що може знижувати агресивність пухлини, тоді як адреналін не виявляє прямого впливу на вміст металів у клітинах. *In vivo* показано, що хронічний стрес в процесі росту пухлини призводить до збільшення рівнів міді та кальцію на тлі дефіциту цинку.

Ключові слова: хронічний стрес, клітинні лінії LNCaP та DU-145, карцинома Герена, адреналін, дексаметазон, мідь, цинк, кальцій.

Мікроелементи, такі як мідь (Cu), цинк (Zn), кальцій (Ca) відіграють ключову роль у багатьох біологічних процесах, зокрема у рості клітин, біосинтезі молекул, виступають універсальними вторинними месенджерами, підтримуючи гомеостаз організму. Порушення балансу цих елементів, часто спровоковане хронічним стресом та дисфункцією печінки, призводить до порушення клітинних процесів, окислювального стресу та

запалення, що є фундаментом для розвитку онкологічних захворювань [1].

У контексті раку молочної залози (РМЗ) баланс між Cu та Zn виступає ключовим регулятором процесів окислювального стресу та прогностичним маркером перебігу захворювання. Високе співвідношення Cu/Zn у сироватці периферичної крові є незалежним предиктором несприятливого прогнозу, де 10-річна виживаність пацієнтів із найвищим

Вірич П.А., Воєйкова І.М. Вивчення впливу гормонів стресу на баланс мікроелементного складу в дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Онкологія. 2026. 28, № 1. С. 24–30. <https://doi.org/10.15407/oncology.2026.01.030>

© 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/>)

показником становить лише 58,3% проти 82,1% у групі з найнижчим рівнем [1, 2]. Якщо дисбаланс Cu/Zn є маркером ранніх етапів захворювання, то порушення обміну кальцію у пацієнток з РМЗ частіше свідчить про прогресування хвороби та метастазування в кістки, де пухлинні клітини стимулюють остеоліз, викликаючи вивільнення значної кількості кальцію в кров та розвиток гіперкальціємії [3]. Рак передміхурової залози (РПЗ) демонструє специфічний профіль мікроелементного дисбалансу. Здорова тканина передміхурової залози містить рекордно високі концентрації Zn, необхідного для її функціонування, проте при малігнізації вміст цього мікроелемента різко падає, а концентрація Cu зростає, що сприяє ангіогенезу пухлини [4]. Роль кальцію при цій патології має подвійний характер: окрім участі у процесах метастазування на пізніх стадіях, він виступає потенційним фактором ризику виникнення хвороби. Оскільки надмірне споживання кальцію з їжею корелює з підвищеним ризиком розвитку агресивних форм РПЗ через пригнічення синтезу онкопротекторного вітаміну D [5]. Кальцій працює як внутрішньоклітинний месенджер, бере участь у Ca^{2+} -сигналіngu та регуляції мітохондріальної функції, проліферації, апоптозу, міграції клітин, адгезії, а порушення його гомеостазу пов'язане з порушенням відповіді на стрес [6]. Zn є кофактором понад 300 ферментів і транскрипційних факторів, підтримує антиоксидантний захист, репарацію ДНК, активність p53, стабільність мембран та імунну відповідь, його дисбаланс часто спостерігається у пухлинах [7]. Cu бере участь в окисно-відновних процесах в клітині, стимулює ангіогенез і проліферацію, а її надлишок має прооксидантний ефект із підвищенням активних форм кисню (reactive oxygen species, ROS). Показано, що дисрегуляція цих металів пов'язана з прогресією раку [8]. Враховуючи все перелічене нами було проведено експериментальне дослідження впливу гормонів стресу на обмін кальцію, міді та цинку в злоякісно трансформованих клітинах (*in vitro*) та у тварин з модельним пухлинним процесом (*in vivo*).

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначення *in vitro* вмісту цинку та міді у злоякісно трансформованих клітинах РПЗ під дією адреналіну та дексаметазону. В дослідженні використані лінії клітин РПЗ людини — LNCaP (андрогенчутлива високодиференційована) та DU-145 (андрогенрезистентна низькодиференційована), отримані з банку клітинних ліній Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Клітини культивували в поживному середовищі DMEM (BioWest, Франція) з 10% фетальною сироваткою теляти (BioWest, Франція), 100 Од/мл

пеніцилін/стрептоміцин (BioWest, Франція), в атмосфері 5% CO_2 при 37°C. Для оцінки вмісту мікроелементів в зразках клітини висаджували на 96-лункові планшети (SPL, Корея) в кількості 1×10^4 /лунку.

В лунки з клітинами додавали дексаметазон в концентрації 1 мкмоль/мл або адреналін — 5 мкмоль/мл для LNCaP, 10 мкмоль/мл для DU-145. Клітини LNCaP інкубували протягом 72 год., DU-145 — протягом 48 год. Після чого середовище відбирали та промивали клітини 2 рази фосфатно-сольовим буфером.

Після промивання для визначення вмісту Cu в лунки додавали по 100 мкл 2 мМ розчину Coppersensor 3 (Toronto Research Chemicals, Канада), для визначення вмісту Zn додавали по 100 мкл 10 мМ розчину ZnAF-2F (Sigma-Aldrich, США) та інкубували 30 хв. при 37°C. Після забарвлення клітини промивали 0,2 мл фосфатно-сольового буферу. Інтенсивність забарвлення клітин аналізували при $\text{Ex} = 495 \text{ нм}$ / $\text{Em} = 525 \text{ нм}$. Для кожної групи клітин дослідження проводили в 5 повторях. Вимірювання проводилося на планшетному флуориметрі Synergy HTX (BioTek, США).

Визначення *in vivo* змін вмісту цинку, міді та кальцію у плазмі крові щурів лінії Wistar під дією адреналіну та дексаметазону. Суспензію клітин карциноми Герена готували на фізіологічному розчині NaCl та перешеплювали у кількості 1×10^6 клітин на тварину підшкірно в тазову область спини.

Тварин розподілили на 6 груп: “Інтактний контроль, ІК” — інтактні щури, яким вводили фізіологічний розчин NaCl ($n = 15$); “ІК + А” — інтактні щури, яким вводили адреналін ($n = 15$); “ІК + Д” — інтактні щури, яким вводили дексаметазон ($n = 15$); “Герен” — щури з карциномою Герена, яким вводили фізіологічний розчин NaCl ($n = 15$); “Герен + А” — щури з пухлинами, яким вводили адреналін ($n = 15$); “Герен + Д” — щури з пухлинами, яким вводили дексаметазон ($n = 15$).

Тваринам відповідних груп вводили дексаметазон (Дексаметазон розчин д/ін., 4 мг/мл, ПАТ “Лекхім-Харків”, Харків, Україна) або адреналін (Адреналін-розчин д/ін., 1,82 мг/мл, “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, Харків, Україна) у концентраціях 0,5 мг/кг. Усі препарати вводили підшкірно починаючи з 2-ї доби після перешеплення пухлинних клітин, через день, протягом 12 діб. Об’єм ін’єкції для кожного зразка 0,5 мл. Розчини вводили за допомогою мікроін’єкційного інсулінового шприца U-40 BD Micro-Fine Plus 30G (Becton, Dickinson and Company, США). Місце для ін’єкції обробляли 96% етиловим спиртом (MyChem, Україна).

На 7-, 14-, 21-шу доби після початку експерименту периферичну кров дослідних тварин відбирали у пробірки з гепарином (InterVacTechnology, Естонія), центрифугували при 1500g протягом 10 хв.

Плазму відбирали та зберігали при -20°C , безпосередньо перед проведенням дослідження розморожували при кімнатній температурі. Дослідження вмісту мікроелементів в плазмі периферичної крові проводили за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ChemWell 2900 (Awareness Technology, США) з використанням наборів реагентів для визначення цинку (Greiner Diagnostic, Німеччина), міді (Greiner Diagnostic, Німеччина), кальцію (FAR S.r.l, Італія). Підготовку та вимірювання зразків проводили згідно з інструкцією виробника. Вимірювання проводили в 5 повторах, результати представляли як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$).

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням пакету програмного забезпечення Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Порівняння проводили з використанням t -критерію Стьюдента, тесту Шеффе. Різниця між досліджуваними групами вважалась достовірною при $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді $M \pm SD$, де M — середнє арифметичне, SD — стандартне відхилення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміни рівнів цинку та міді у злоякісно трансформованих клітинах після інкубації з адреналіном та дексаметазоном *in vitro*. Однією з ключових невирішених проблем онкології залишається розуміння впливу системних факторів, таких як гормони стресу, на метаболізм мікроелементів у пухлинних клітинах. Зокрема, зниження рівня Zn, що є критичним для нормальної функції передміхурової залози є однією з найбільш послідовних біохімічних ознак РПЗ [9].

В клітинах лінії Du-145 під впливом дексаметазону відмічали зростання внутрішньоклітинної флуоресценції Zn на 15% порівняно з контролем.

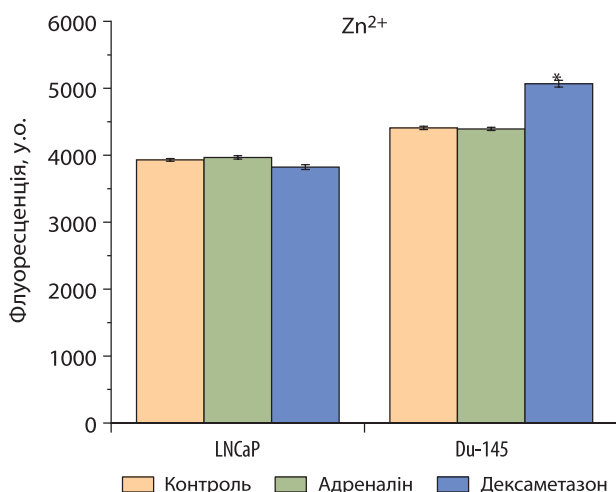


Рис. 1. Рівень Zn у клітинах РПЗ людини ліній LNCaP та DU-145 після інкубації з адреналіном та дексаметазоном. * — $p < 0,05$ порівняно з контролем, $M \pm SD$

Змін вмісту Zn в клітинах лінії LNCaP не спостерігали (рис. 1). Такий ефект може бути викликаний тим, що дексаметазон сприяє підвищенню рівня Zn через активацію синтезу металотіонеїнів [10]. Застосування адреналіну не призводило до помітних змін рівня цього мікроелемента у клітинах обох досліджуваних ліній.

Вміст Cu у клітинах РПЗ за умови впливу гормонів стресу *in vitro* продемонстрував відносну стабільність (рис. 2). Тенденцію до зниження рівня Cu у клітинах лінії Du-145 виявлено лише під впливом дексаметазону. Цей результат є фізіологічно важливим, оскільки він підтверджує конкурентний механізм між Zn та Cu. Зростання рівнів Zn призводить до витіснення або зменшення поглинання Cu, що загалом є сприятливим, оскільки мідь сприяє ангиогенезу та росту пухлини [11]. У клітинах лінії LNCaP вміст Cu залишався стабільним або незначно підвищувався. В жодній з ліній клітин РПЗ не відмічали помітних змін вмісту Cu під впливом адреналіну (див. рис. 2).

Отже, у клітинах лінії Du-145 під впливом дексаметазону відмічали зниження співвідношення Cu/Zn — ключового біомаркера, підвищення якого асоціюється з агресивністю пухлин передміхурової залози [11]. Адреналін не впливав на внутрішньоклітинні рівні цих мікроелементів однак, за літературними даними, він бере участь у системному перерозподілі металів, викликаючи збільшення Cu в периферичній крові, що також може впливати на пухлинний процес [12]. В клітинах лінії LNCaP не спостерігали суттєвих змін вмісту Cu та Zn під впливом як адреналіну, так і дексаметазону.

Таким чином, дослідження впливу адреналіну та дексаметазону на метаболізм мікроелементів *in vitro* виявило селективну чутливість клітинних ліній РПЗ. Клітини лінії LNCaP виявилися ре-

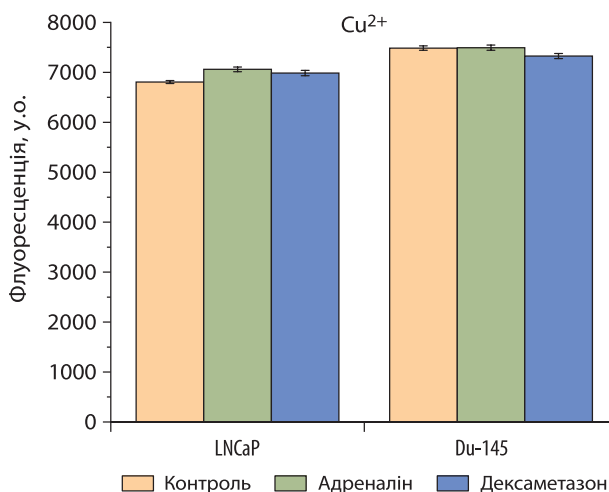


Рис. 2. Рівень Cu у клітинах РПЗ ліній LNCaP та DU-145 після інкубації з адреналіном та дексаметазоном. * — $p < 0,05$ порівняно з контролем, $M \pm SD$

зистентними до впливу обох гормонів. В клітинах гормононезалежної лінії Du-145 під впливом дексаметазону спостерігали позитивні зміни — підвищення рівня Zn (на 15%), незначне зниження рівня Cu та, відповідно, зменшення співвідношення Cu/Zn, що є прогностично сприятливим фактором, оскільки може свідчити про потенційне зниження ангиогенезу та зменшення агресивності пухлинного процесу. На відміну від дексаметазону, адреналін не продемонстрував прямого впливу на вміст Zn та Cu *in vitro* в клітинах обох досліджуваних ліній. Це, дозволяє припустити, що вплив адреналіну на метаболізм мікроелементів реалізується системно, через їх загальний перерозподіл у периферичній крові, а не шляхом безпосередньої дії на внутрішньоклітинний метаболізм. Тому, наступним етапом нашого дослідження було визначення *in vivo* змін вмісту мікроелементів в периферичній крові тварин з модельним пухлинним процесом за умови тривалого впливу гормонів стресу.

Зміни вмісту цинку, міді та кальцію в плазмі периферичної крові щурів лінії Wistar під дією адреналіну та дексаметазону. Дослідження продемонструвало наявність суттєвих змін вмісту мікроелементів в периферичній крові інтактних щурів та тварин з модельним пухлинним процесом, які залежали як від характеру впливу гормонів, так і від терміну спостереження. Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, які показали, що адреналін та глюкокортикоїди здатні змінювати баланс мікроелементів (зокрема, Cu, Zn і Ca) у крові [13, 14].

Введення адреналіну інтактним щурам призвело до помітних змін в гомеостазі Cu. Вже на 7-му добу концентрація цього мікроелементу перевищила контрольний рівень приблизно на 80%. На 14- та 21-шу доби показники дещо знизилися, але залишалися вищими за контрольні на 60 та 35% відповідно (рис. 3). Вплив дексаметазону викликав більш виражені зміни, ніж при дії адреналіну. На 7-му добу зафіксовано пік зростання концентрації Cu на 95% порівняно з контрольним показником групи “ІК”. У подальшому вміст Cu поступово знижувався, але залишався суттєво ($p < 0,05$) підвищеним відносно контролю: на 45% на 14-ту добу та на 30% на 21-шу добу (див. рис. 3).

Розвиток пухлинного процесу характеризувався специфічною, відмінною від стресових груп інтактних щурів динамікою вмісту досліджуваних мікроелементів. У контрольних щурів з карциномною Герена, яким гормони стресу не вводили, на 7-му добу відбулося різке зниження (в 2 рази, $p < 0,05$ порівняно з ІК) концентрації Cu в плазмі периферичної крові. Однак, в подальшому відмічене стрімке зростання вмісту Cu: на 14-ту добу практично до рівня ІК, на 21-шу добу — до значень, що перевищують ІК на 80% (див. рис. 3). На противагу цьому, введення адреналіну на тлі

пухлинного росту вже на 7-му добу експерименту призводило до підвищення вмісту Cu порівняно як з показниками інтактного контролю (в 1,6 раз, $p < 0,05$), так і з показниками групи “Герен” (у 2,7 раз, $p < 0,05$). Протягом усього періоду спостереження рівень Cu стабільно перевищував показники інтактного контролю в 1,6–2,2 раз, контролю пухлинного росту — в 1,4–2,7 раз.

Під впливом дексаметазону на 7-му добу пухлинного росту відбувалося найбільш виражене зростання ($p < 0,05$) концентрації Cu в плазмі периферичної крові щурів: порівняно з показниками групи “ІК” — на 47%, групи “Герен” — у 4 рази, групи “Герен + А” у 1,4 раз. Надалі показники знизилися, але залишалися вищими за контроль на 40–55% (див. рис. 3).

Введення адреналіну інтактним щурам призводило до помірного зниження в плазмі рівня Zn. Протягом усього експерименту рівень Zn був статистично достовірно нижчим ($p < 0,05$) за значення ІК: на 7-му добу — на 30%, на 14-ту добу — на 35%, на 21-шу добу — на 20% (рис. 4). Дексаметазон викликав прогресуюче падіння рівня Zn. Якщо на 7-му та 14-ту доби зниження становило відповідно 30 та 25% від контролю, то на 21-шу добу дефіцит збільшився Zn і його концентрація знизилася на 45% (див. рис. 4).

Контрольні тварини з пухлинами мали найглибший дефіцит Zn. На 21-шу добу його концентрація зменшилась більше ніж у 2,5 рази порівняно з ІК (рис. 4). Введення щурам з карциномною адреналіну супроводжувалося прискоренням зниження вмісту Zn в крові. Вже на 14-ту добу рівень Zn був удвічі нижчим за контрольні показники, а на 21-шу добу досяг мінімальних значень та зрівнявся з показником групи “Герен”

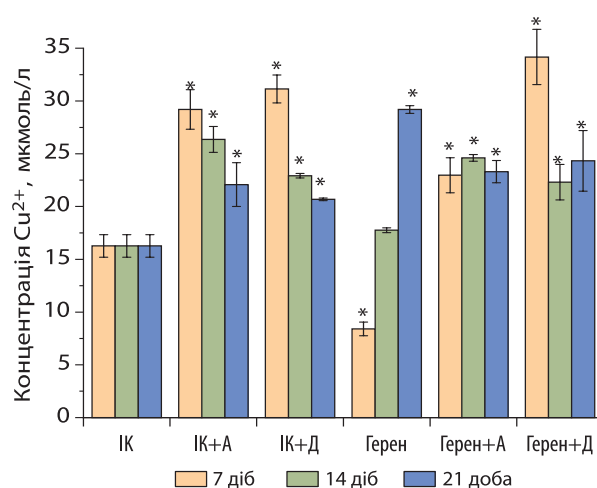


Рис. 3. Зміни кількісного вмісту Cu в плазмі крові щурів лінії Wistar протягом 21 дня експерименту за умови впливу адреналіну та дексаметазону. ANOVA тест Шеффе. * — $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками групи “ІК”, $M \pm SD$

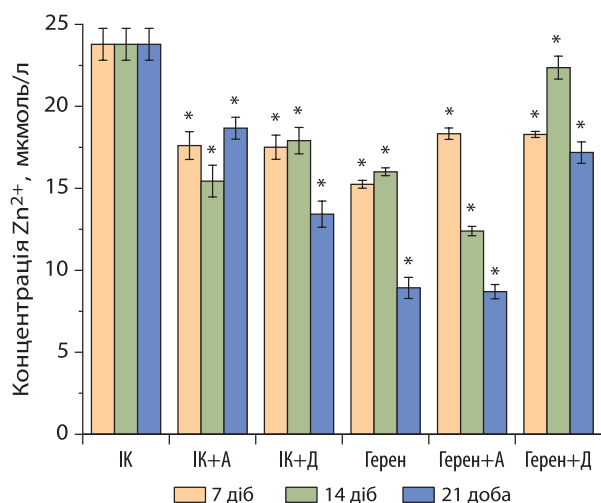


Рис. 4. Зміни кількісного вмісту Zn в плазмі крові щурів лінії Wistar протягом 21 дня експерименту за умови впливу адреналіну та дексаметазону. ANOVA тест Шеффе. * — $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками групи “ІК”, $M \pm SD$

(зниження порівняно з ІК до 4 разів). На відміну від цього, у тварин групи “Герен + Д” виявлено певний протекторний ефект дексаметазону. Після початкового зниження на 7-му добу (на 25%, $p < 0,05$), на 14-ту добу вміст Zn відновився до рівня ІК. Проте, цей ефект був тимчасовим і на 21-шу добу знову відмічали зниження вмісту Zn на 30% порівняно з ІК. Проте, потрібно відмітити, що у тварин з пухлинами введення дексаметазону супроводжувалось суттєвим зростанням на 14-ту та 21-шу доби в периферичній крові вмісту Zn порівняно з показниками груп “Герен” (відповідно на 39 та 91%, $p < 0,05$) та “Герен + А” (відповідно на 55 та 50%, $p < 0,05$) (див. рис. 4).

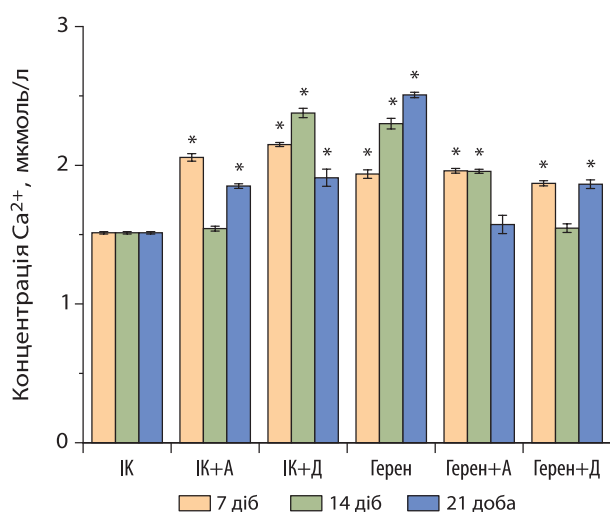


Рис. 5. Зміни кількісного вмісту Ca в плазмі крові щурів лінії Wistar протягом 21 дня експерименту за умови впливу адреналіну та дексаметазону. ANOVA тест Шеффе. * — $p < 0,05$ порівняно з відповідними показниками групи “ІК”, $M \pm SD$

Результати дослідження динаміки вмісту Ca в плазмі периферичної крові інтактних щурів лінії Wistar показали, що при введенні адреналіну на 7-му добу зафіксовано зростання його рівня приблизно на 35% відносно контролю (рис. 5). На 14-ту добу показник нормалізувався до рівня ІК, проте на 21-шу добу знову зріс, перевищивши контроль на 25%. Вплив дексаметазону викликав зростання вмісту Ca на 7-му добу на 40%, на 14 добу — на 60%.

У контрольній групі тварин з пухлиною характерним було поступове зростання концентрації Ca протягом усього експерименту, на 21-шу добу зафіксовано перевищення рівня ІК на 65%. У групі “Герен + А” спостерігали підвищення вмісту Ca на 7–14-ту доби на 33% ($p < 0,05$) з подальшою нормалізацією на 21-шу добу. Введення дексаметазону супроводжувалось підвищенням вмісту Ca на 7-му та 21-шу доби на 25% ($p < 0,05$) порівняно з ІК та чергувалось з нормалізацією показника на 14-ту добу дослідження (див. рис. 5). На віддалені терміни росту пухлини при введенні адреналіну і дексаметазону відбувалося достовірне зниження вмісту Ca порівняно з показниками щурів з пухлинами, які не зазнавали впливу гормонів стресу.

Таким чином, дослідження показали, що зміни вмісту мікроелементів в периферичній крові на тлі росту пухлини мають фазовий характер та поглиблюються з прогресуванням пухлинного процесу. Про це свідчить значне зростання порівняно з показниками ІК вмісту міді (на 80%) та зменшення вмісту цинку (на 40%) на термінальній стадії росту карциноми. Такі зміни, за даними літератури, є достовірною ознакою пухлинної прогресії. Зокрема, мідь є кофактором металозалежних ферментів, відіграє значну роль в процесі ангиогенезу, а також є маркером посилення оксидативного пошкодження тканин; дефіцит цинку, в свою чергу, може свідчити про виснаження антиоксидантного захисту та пригнічення Т-клітинного імунітету. Вплив гормонів стресу на тлі росту пухлини призводить до певного перерозподілу мікроелементів. Адреналін сприяє збільшенню концентрації міді та суттєвому зменшенню вмісту цинку, поглиблюючи негативні зміни. Дексаметазон демонструє здатність до тимчасової стабілізації вмісту цинку ймовірно, через перерозподіл елементів між тканинами або вплив на синтез металотіонеїнів. Отримані результати підтверджують, що баланс Cu^{2+} , Ca^{2+} і Zn^{2+} є чутливим показником метаболічних і гормонально-стресових реакцій [15, 16].

ВИСНОВКИ

1. В клітинах лінії Du-145 під впливом *in vitro* дексаметазону відбувалося підвищення рівня Zn (на 15%), незначне зниження рівня Cu та зменшення співвідношення Cu/Zn, що є прогностично сприятливим фактором. Суттєвого впливу адрена-

ліну на вміст Zn та Cu не виявлено. Клітини лінії LNCaP виявилися резистентними до впливу обох гормонів стресу.

2. У системі *in vivo* хронічний стрес призводив до суттєвого порушення мінерального гомеостазу. На 7-му добу експерименту адреналін і дексаметазон спричиняли підвищення в периферичній крові вмісту Cu і Ca та зниження рівня Zn, що може бути пов'язано зі змінами у транспорті мікроелементів. На 14-ту та 21-шу доби під впливом обох гормонів зберігалось зростання вмісту Cu та Ca при одночасному суттєвому зниженні вмісту Zn.

Робота виконана в рамках НДР “Розробка технології ідентифікації стрес-індукованих факторів ініціації метастатичного ураження кісткової тканини” (№ держреєстрації 0125U000655) за підтримки 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

- Sandsveden M, Manjer J. Serum copper, zinc and copper/zinc ratio in relation to survival after breast cancer diagnosis: A prospective multicenter cohort study. *Redox Biol* 2023; **63**: 102728. doi: 10.1016/j.redox.2023.102728.
- Michalczyk K, Cymbaluk-Płoska A. The role of zinc and copper in gynecological malignancies. *Nutrients* 2020; **12** (12): 3732. https://doi.org/10.3390/nu12123732.
- Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer*. 2005; **12**(3): 549–83. https://doi.org/10.1677/erc.1.00543.
- Xiong K, Lu L, Ge P, et al. Calcium intake and risk of prostate cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *J Trace Elem Med Biol* 2025; **89**: 127652. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2025.127652.
- Monteith GR, Prevarskaya N, Roberts-Thomson SJ. The calcium-cancer signalling nexus. *Nat Rev Cancer* 2017; **17** (6): 367–80. https://doi.org/10.1038/nrc.2017.18.
- Alharbi A, Zhang Y, Parrington J. Deciphering the role of Ca²⁺ signalling in cancer metastasis: From the bench to the bedside. *Cancers (Basel)* 2021; **13**(2): 179. https://doi.org/10.3390/cancers13020179.
- Michalczyk K, Cymbaluk-Płoska A. The role of zinc and copper in gynecological malignancies. *Nutrients* 2020; **12** (12): 3732. https://doi.org/10.3390/nu12123732.
- Tang X, Yan Z, Miao Y, et al. Copper in cancer: from limiting nutrient to therapeutic target. *Front Oncol* 2023; **13**: 1209156. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1209156.
- Zhang Y, Song M, Mucci LA, Giovannucci EL. Zinc supplement use and risk of aggressive prostate cancer: a 30-year follow-up study. *Eur J Epidemiol* 2022; **37**(12): 1251–60. https://doi.org/10.1007/s10654-022-00922-0.
- Pieretti JC, Freire BM, Armentano GM, et al. Chronic exposure to nitric oxide sensitizes prostate cancer cells and improved ZnO/CisPt NPs cytotoxicity and selectivity. *Int J Pharm* 2023; **640**: 122998. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122998.
- Saleh SAK, Adly HM, Abdelkhalik AA, Nassir AM. Serum levels of selenium, zinc, copper, manganese, and iron in prostate cancer patients. *Curr Urol* 2020; **14**(1): 44–9. https://doi.org/10.1159/000499261.
- Cassera E, Ferrari E, Vignati DAL, Capucciati A. The interaction between metals and catecholamines: oxidative stress, DNA damage, and implications for human health. *Brain Res Bull* 2025; **226**: 111366. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111366.
- Shkurashivska S, Ersteniuk H. The effect of adrenaline on the mineral and trace element status in rats. *Open Life Sci* 2019; **14**: 158–64. https://doi.org/10.1515/biol-2019-0018.
- Yamashita K, Ogihara T, Hayashi M, et al. Association between dexamethasone treatment and alterations in serum concentrations of trace metals. *Pharmazie* 2020; **75**(5): 218–22. https://doi.org/10.1691/ph.2020.034.
- Xie L, Jiao Z, Zhang H, et al. Altered hippocampal GR/KCC2 signaling mediates susceptibility to convulsion in male offspring following dexamethasone exposure during pregnancy in rats. *Toxicol Lett* 2022; **364**: 12–23. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2022.05.004.
- Nobili F, Vignolini F, Figus E, Mengheri E. Treatment of rats with dexamethasone or thyroxine reverses zinc deficiency-induced intestinal damage. *J Nutr* 1997; **127**(9): 1807–13. https://doi.org/10.1093/jn/127.9.1807.

STUDY OF THE STRESS HORMONES EFFECT ON MICRONUTRIENT BALANCE IN EXPERIMENTS *IN VITRO* AND *IN VIVO*

P.A. Virych, I.M. Voyeykova

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 metabolism of calcium, copper, and zinc in malignant transformed cells (*in vitro*) and in animals with a model tumor process (*in vivo*). **Objects and Methods:** *in vitro*: determination of copper and zinc content in human prostate cancer cell lines LNCaP and DU-145 using the fluorescent probes Coppensor 3 and ZnAF-

2F, respectively, was performed on a Synergy HTX plate fluorometer. *In vivo*: epinephrine and dexamethasone (0.5 mg/kg) were administered for 12 days to Wistar rats — both intact and those with transplanted Guerin carcinoma. The trace element content in peripheral blood plasma was determined using an automatic biochemical analyzer with standard kits. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 12.0 software package. **Results:** in DU-145 cells under the influence of dexamethasone *in vitro*, there was an increase in Zn levels (by 15%), a slight decrease in Cu levels, and a reduction in the Cu/Zn ratio, which is considered a favorable prognostic factor. No significant effect of epinephrine on Zn and Cu content was observed. LNCaP cells were found to be resistant to the effects of both stress hormones. *In the*

in vivo system, chronic stress led to significant disruption of mineral homeostasis. On the 7th day of the experiment, epinephrine and dexamethasone caused an increase in Cu and Ca levels and a decrease in Zn levels in the peripheral blood, which may be associated with changes in trace element transport. On the 14th and 21st days, the growth of Cu and Ca levels persisted under the influence of both hormones, accompanied by a simultaneous significant decrease in Zn content. **Conclusion:** stress hormones and the tumor process cause a significant imbalance of trace elements. *In vitro*, dexamethasone increases zinc levels in DU-145 cells, which may reduce tumor aggressiveness, while epinephrine shows no direct effect on metal content in the cells. *In vivo*, it was shown that chronic stress

during tumor growth leads to increased levels of copper and calcium against a background of zinc deficiency.

Keywords: chronic stress, LNCaP and DU-145 cell lines, Guerin carcinoma, adrenaline, dexamethasone, copper, zinc, calcium.

Адреса для листування:

Вірич П.А.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

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

E-mail: anabenas@gmail.com

Одержано: 30.10.2025

Рекомендовано до друку: 10.02.2026

Підписано до друку: 17.04.2026