

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ИЗМЕНЕНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ РОСТА ОПУХОЛИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ У КРЫС ОБОЕГО ПОЛА ПРИ РАЗВИТИИ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина[✉], И. В. Каплиева, Е. И. Сурикова, И. В. Нескубина,
Ю. А. Погорелова, Л. К. Трепитаки, Н. Д. Черярина, Л. А. Немашкалова, А. Ю. Аракелова

НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение изменения патофизиологических параметров роста перевивной опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ) у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне индуцированного гипотиреоза.

Материалы и методы. У белых беспородных крыс обоего пола с подкожно перевитой карциномой Герена на фоне индуцированного тиреостатиком гипотиреоза (основная группа) изучали динамику роста опухоли и среднюю продолжительность жизни, радиоиммунным и иммуноферментным методами (РИА и ИФА) определяли содержание тиреоидных гормонов в крови, щитовидной железе и в образцах опухоли, тиреотропного рилизинг гормона в гипоталамусе и тиреотропного гормона (ТТГ) в гипофизе. В эксперименте использовали 2 контрольные группы: животные обоего пола с гипотиреозом – контрольная группа № 1 (по 15 животных) и контрольная группа № 2 – самостоятельный рост опухоли – подкожная перевивка карциномы Герена (по 15 животных).

Результаты. У самок крыс гипотиреоз вызвал торможение роста перевивной опухоли и увеличение средней продолжительности жизни в 1,8 раза ($p < 0,05$). У самцов основной группы подобного эффекта не наблюдали. У самок основной группы установлено снижение уровня регуляторных пептидов гипоталамуса и гипофиза, тогда как у самцов уровень ТТГ в гипофизе повышался несмотря на снижение ТГ-рилизинга в 3,5 раза. В щитовидной железе и крови у животных обоего пола установлено снижение содержания ТГ, однако в опухоли установлено падение уровня общего и свободного тироксина (Т4 и FT4) в 1,6 раза и в 2,8 раза соответственно, образцы карциномы Герена у самцов основной группы оставались насыщенными Т4 и FT4 также, как и в контрольной, у животных без индуцированного гипотиреоза.

Заключение. Выявленные в настоящем исследовании половые различия в патофизиологии течения злокачественного процесса на фоне гипотиреоза, а также изменения функциональной активности ГГТ оси у экспериментальных животных, вероятно, могут быть связаны с половыми гормонами, что требует дальнейшего исследования гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) оси и показателей стероидных гормонов в периферических органах и образцах опухоли.

Ключевые слова:

карцинома Герена, гипотиреоз, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось, тиреоидные гормоны

Для корреспонденции:

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Финансирование: финансирование в рамках государственного задания № 121031100252-6.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Немашкалова Л. А., Аракелова А. Ю. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне гипотиреоза. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(4): 26-39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>

Статья поступила в редакцию 26.05.2022; одобрена после рецензирования 21.10.2022; принята к публикации 12.12.2022.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Немашкалова Л. А., Аракелова А. Ю., 2022

CHANGES IN PATHOPHYSIOLOGY OF TUMOR GROWTH AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-THYROID AXIS IN RATS OF BOTH SEXES WITH THE DEVELOPMENT OF GUERIN'S CARCINOMA ON THE BACKGROUND OF HYPOTHYROIDISM

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina✉, I. V. Kaplieva, E. I. Surikova, I. V. Neskubina, Yu. A. Pogorelova, L. K. Trepitaki, N. D. Cheryarina, L. A. Nemashkalova, A. Yu. Arakelova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ valerryana@yandex.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Was to analyze changes in pathophysiological parameters of transplantable tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT) in rats of both sexes with Guerin's carcinoma in presence of induced hypothyroidism.

Materials and methods. The dynamics of tumor growth and average life span were assessed in white alley rats of both sexes with Guerin's carcinoma transplanted subcutaneously on the background of thyreostatic induced hypothyroidism. RIA (radioimmune assay) and ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) methods were used to determine levels of thyroid hormones in the blood and thyroid and tumor samples, and thyrotropin-releasing hormone (TRH) in the hypothalamus, as well as TSH in the pituitary gland. The experiment included 2 control groups: animals of both sexes with hypothyroidism (control group 1, number of rodents = 15) and animals with subcutaneously transplanted Guerin's carcinoma without hypothyroidism (control group 2, number of rodents = 15).

Results. Hypothyroidism in female rats inhibited the tumor growth and improved median survival by 1.8 times ($p < 0.05$). No such effect was observed in males of the main group. Levels of regulatory peptides of the hypothalamus and pituitary gland declined in females of the main group, while levels of TSH in the pituitary gland in males increased, despite a decrease in TRH by 3.5 times. TSH levels decreased in the thyroid and blood of animals of both sexes; however, a decrease in levels of total and free circulating thyroxine (T4 and FT4) by 1.6 times and by 2.8 times was found in the tumor, respectively; samples of Guerin's carcinoma in males of the main group remained saturated with T4 and FT4 as well as and in control group rodents without induced hypothyroidism.

Conclusions. The gender differences in the pathophysiology of the tumor development in presence of hypothyroidism, as well as changes in the functional activity of the HPT axis in experimental animals revealed in this study can probably be associated with sex hormones, which requires further study of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and steroid hormones in peripheral organs and tumor samples.

Keywords:

Guerin's carcinoma, hypothyroidism, hypothalamic-pituitary-thyroid axis, thyroid hormones

For correspondence:

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Funding: financing within the framework of state task No. 121031100252-6.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Nemashkalova L. A., Arakelova A. Yu. Changes in pathophysiology of tumor growth and functional activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in rats of both sexes with the development of Guerin's carcinoma on the background of hypothyroidism. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(4): 26-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>

The article was submitted 26.05.2022; approved after reviewing 21.10.2022; accepted for publication 12.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Гормоны щитовидной железы (ТГ) являются одними из факторов, оказывающими наибольшее влияние на человеческий организм, и играют ключевую регулирующую роль во многих физиологических процессах, включая клеточный рост, дифференцировку и метаболизм [1; 2]. Синтез и высвобождение ТГ строго контролируется осью гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа (ГГТ ось). В ответ на различные физиологические и экологические раздражители нейроны мелкоклеточных паравентрикулярного ядра секретируют тиреотропин-высвобождающий гормон (ТГ-рилизинг), который стимулирует переднюю долю гипофиза вырабатывать тиреотропный гормон (ТТГ). ТТГ, в свою очередь, регулирует все этапы роста и функции щитовидной железы. С другой стороны, продукция ТГ-рилизинг и ТТГ подвергается отрицательному контролю с помощью ТГ [2].

Щитовидная железа вырабатывает два основных гормона: L-тироксин (Т4) и L-трийодтиронин (Т3). Т4 – это преобладающая форма (более 80 %), секретируемая железой и циркулирующая, тогда как Т3 считается наиболее активной формой, поскольку он связывается с гораздо более высоким сродством с ядерными рецепторами [2; 3]. Свободный трийодтиронин и сводный тироксин (FT3 и FT4) проникают в клетки через трансмембранные белки-переносчики и наиболее известные механизмы их действия основаны на регуляции транскрипции, опосредованной ядерными рецепторами. Однако некоторые клеточные активности инициируются ТГ на плазматической мембране и обозначаются как «негеномные» [2].

ГГТ ось взаимодействует с другими регуляторными осями – гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГ) и надпочечниковой. Так, ТГ-рилизинг гормон гипоталамуса способен стимулировать высвобождение пролактина, а ТГ гормоны – регулировать маммотропные эффекты пролактина и влиять на метаболизм половых стероидов [4], с другой стороны активность дейодиназ находится под эндокринным влиянием половых стероидов и пролактина [5].

Гипотиреоз относится к патологическому состоянию дефицита гормонов щитовидной железы. Отсутствие адекватной терапии может привести к серьезным неблагоприятным последствиям для здоровья и, в конечном итоге, к смерти [6]. Гипотиреоз является распространенным заболеванием, поражающим около 5 % населения, и чаще встречается у женщин [7].

Из-за плеiotропного действия гормонов щитовидной железы гипотиреоз также может влиять на течение других заболеваний. Механизм связи между дисфункцией щитовидной железы как гипотиреоза и риском развития рака остается неясным, а сведения эпидемиологических и экспериментальных исследований достаточно противоречивы [8; 9]. В одних исследованиях было установлено, что женщины с гипотиреозом подвержены более высокому риску рака молочной железы, чем женщины без гипотиреоза, а прием левотироксина может снизить риск развития рака молочной железы у женщин с гипотиреозом [10]. В других исследованиях сообщалось, что более высокие уровни ТТГ в крови, как биомаркера гипотиреоза, связаны со снижением риска рака молочной железы [11]. В то время как Khan S. R. с соавт. не выявил в своих исследованиях связь между гипотиреозом и раком молочной железы (РМЖ) [12]. Wang Y. с соавт. сообщали, что высокие уровни ТТГ в сыворотке улучшают результаты лечения рака головы и шеи, глиомы и РМЖ, но связаны с плохими результатами лечения почечно-клеточного рака [13].

В то же время экспериментальные данные показали, что Т4 и Т3 обладают пролиферативным и антиапоптотическим действием на опухолевые клетки рака молочной железы, регулируя экспрессию генов и стимулируя эстрогеноподобные эффекты [9; 14]. Роль ТГ в патофизиологическом механизме пролиферации и дифференцировки в клетках злокачественных опухолей остается спорным, однако известно, что их повышенный уровень может коррелировать с худшим прогнозом течения заболевания [15].

Повышение риска возникновения злокачественных новообразований различных локализаций под влиянием приема тиреоидных гормонов для лечения гипотиреоза может быть объяснено тем фактом, что ТГ усиливают активацию митохондриальной функции, ответственной за перепроизводство активных форм кислорода (АФК). Повышенный уровень АФК может быть связан с усилением окислительного стресса в организме и дальнейшим развитием рака. Предыдущие исследования показали, что окислительный стресс может нарушать функцию клеток и, следовательно, приводит к ряду хронических болезненных состояний, включая рак и аутоиммунные заболевания [16].

Однако, поскольку механизмы, объясняющие связь между дисфункцией щитовидной железы и риском развития рака, так до конца и не опреде-

лены, необходим новый подход для дальнейшего изучения причинно-следственной связи между ними. Экспериментальная животная модель, с учетом половой принадлежности, может быть лучшим вариантом для определения возможного биологического механизма.

Цель исследования: изучение изменения патофизиологических параметров роста перевивной опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ), у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне индуцированного гипотиреоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах обоего пола массой 150–180 г. Животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Лабораторные животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), а также в соответствии с «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

В работе использовали штамм карциномы Герена, полученный из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Материал для трансплантации получали от крыс-доноров на 12–16 сутки роста опухоли. Трансплантацию карциномы Герена животным осуществляли путем стандартного введения опухолевой взвеси под кожу правой лопатки в объеме 0,5 мл взвеси клеток в разведении 1:10 в физиологическом растворе.

Белые беспородные крысы обоего пола в течение 30 дней получали фармакопейный тиреостатик – препарат «мерказолил» («Акрихин» Россия) (действующее вещество Thiamazole) в суточной дозе 2,5 мг/100 г веса (суммарная доза составила 75 мг/100 г веса). Животные не отказывались от еды, прибавили в весе, зарегистрировано ухудшение внешнего вида кожи и волосяного покрова,

вялость и сонливость. Гипотиреоз у животных подтверждали определением содержания в сыворотке крови общего тироксина и тиреотропного гормона радиоиммунным методом (РИА) с помощью стандартных наборов (Immunotech, Чехия) через 30 дней приема тиреостатика. Животные каждого пола были разделены на следующие группы:

Основная группа – после получения стойкого гипотиреоза для исследования его влияния на рост злокачественных опухолей группам животных обоего пола (по 15 самок и 15 самцов) подкожно перевивали карциному Герена

Контрольная группа № 1 животные обоего пола с гипотиреозом ($n = 15$ самок и $n = 15$ самцов)

Контрольная группа № 2 животные обоего пола ($n = 15$ самок и $n = 15$ самцов) с подкожной перевивкой карциномы Герена в той же дозе и объеме, что и у животных из основных групп.

Интактные животные обоего пола (по 10 шт.).

Животных с опухолевым ростом – контрольной группы № 2 и основной группы – декапитировали спустя 14 суток роста карциномы Герена. Животных контрольной группы № 1 и интактных крыс декапитировали в те же сроки, что и основную группу. В крови и 10 % гомогенатах опухоли, перифокальной зоне, щитовидной железе и 1 % гомогенатах гипофизов радиоиммунным анализом (РИА методом) с помощью стандартных наборов определяли уровень тиреоидных гормонов и ТТГ, в 1 % гомогенатах гипоталамусов иммуноферментным методом (ИФА) методом определяли уровень ТГ-рилизинга.

Кроме того, у 60 крыс обоего пола (по 15 животных) исследовали динамику роста опухоли и среднюю продолжительность жизни при росте карциномы Герена в самостоятельно варианте и на фоне индуцированного гипотиреоза.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах проводили с использованием t – критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности роста опухолей при стандартной перевивке карциномы Герена и перевивке на фоне гипотиреоза у крыс обоего пола представлены в таблицах 1 и 2. Подкожная опухоль у самок крыс основной группы начала определяться через 4 дня после перевивки, опухоль перевивалась у 80 % самок, тогда как у 20 % крыс-самок с гипотиреозом

карцинома Герена не воспроизвелась. В контрольной группе опухоль также определялась через 4 суток, перевиваемость составила 100 %. У самок основной группы на всех этапах измерения опухолей средний объем был меньше, чем в контрольной группе: через 4 день в 1,3 раза, через 7 и 10 дней в 1,4 раза, через 14 дней в 1,5 раза, через 18 дней в 1,3 раза и через 21 день в 1,4 раза ($p < 0,05$). При этом выживаемость крыс-самок основной группы

Таблица 1. Динамика роста опухолей и выживаемость у самок крыс с карциномой Герена

Сроки исследования	Основная группа Гипотиреоз + карцинома Герена (V опухолей см ³)	Контрольная группа Карцинома Герена (V опухолей см ³)
4 дня	0,12 ± 0,01 ¹	0,16 ± 0,06
7 дней	2,28 ± 0,53 ¹	3,18 ± 0,33
10 дней	13,21 ± 0,93 ¹	18,40 ± 2,42
14 дней	27,28 ± 1,62 ¹	44,76 ± 3,98
18 дней	55,94 ± 5,4 ¹	70,30 ± 4,78
21 день	75,73 ± 6,88 ¹	107,96 ± 9,01
Появление алопеции на коже	Начиная с 11 суток	Нет
Появление некроза на коже	Нет	Начиная с 14 суток
Средняя продолжительность жизни (сутки)	29,3 ± 1,2 ¹	18,2 ± 1,4
Гибель первого животного в группе	24 сутки	13 сутки
Гибель последнего животного в группе	33 сутки	26 сутки

Примечание: 1 – статистически значимые различия по сравнению с показателями у животных контрольной группы $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика роста опухолей и выживаемость у самцов крыс с карциномой Герена на фоне гипотиреоза

Сроки исследования	Основная группа Гипотиреоз + карцинома Герена (V опухолей см ³)	Контрольная группа Карцинома Герена (V опухолей см ³)
4 дня	0,04 ± 0,004 ¹	0,50 ± 0,04
7 дней	0,5 ± 0,002 ¹	3,82 ± 0,27
10 дней	7,94 ± 0,80 ¹	14,74 ± 1,15
14 дней	15,61 ± 1,40 ¹	40,68 ± 3,81
18 дней	44,90 ± 3,74	52,84 ± 5,48
21 день	72,93 ± 7,09	77,50 ± 6,25
Появление некроза на коже	Нет	Начиная с 7 суток
Средняя продолжительность жизни (сутки)	23,7 ± 2,1	20,0 ± 1,3
Гибель первого животного в группе	20 сутки	14 сутки
Гибель последнего животного в группе	25 сутки	24 сутки

Примечание: 1 – статистически значимые различия по сравнению с показателями у животных контрольной группы $p < 0,05$.

оказалась в 1,6 раза ($p < 0,05$) больше по сравнению с крысами контрольной группы. Первая гибель животных основной группы наступила через 24 дня, на 11 дней позже, по сравнению с первой гибелью животных контрольной группы.

Исследование динамики роста перевивной карциномы Герена на фоне гипотиреоза у самцов крыс представлено в таблице 2. Подкожная опухоль у самцов крыс основной группы и контрольной группы в 100 % случаев начала определяться через 4 дня после перевивки. У самцов основной группы по сравнению с показателями у контрольных животных средний объем опухоли на этапах эксперимента с 4 по 14 день оказался меньше: через 4 суток в 13,3 раза, через 7 дней в 7,5 раза, через 10 дней в 1,9 раза, через 14 дней в 2,6 раза ($p < 0,05$). Однако через 18 дней и через 21 сутки не выявлено значимых отличий в объемах опухоли. Средняя продолжительность жизни у животных не имела значимых отличий, по сравнению с показателями у самцов контрольной группы.

Учитывая половые различия во влиянии гипотиреоза на рост перевивной карциномы Герена, далее нами были проведены исследования уровня ТГ, а также основных регуляторов ГГТ оси в крови и тканях. Показатели содержания ТГ и ТТГ в крови у крыс контрольных и основных групп представлены в таблице 3.

Было установлено, что у самок и самцов крыс с индуцированным гипотиреозом (контрольная группа № 1) в крови уровень общего Т4 оказался ниже, чем у интактных животных в 7,3 раза и в 2 раза соответственно, а ТТГ повышен в 1,6 раза и в 1,5 раза. Кроме того, у самцов крыс оказался снижен в 1,3 раза уровень общего Т3. При этом нами не установлено изменение содержания в крови свободных форм тиреоидных гормонов у животных обоего пола.

Оказалось, что рост карциномы Герена (животные контрольной группы 2) также повлиял на содержание тиреоидных гормонов в крови. Так, у самок крыс с опухолевым ростом по сравнению с показателями у интактных животных снизился уровень не только общего Т4 в 2,0 раза, но и свободных форм тироксина и трийодтиронина (FT4 и FT3) в среднем в 1,4 раза, несмотря на повышенное в 1,6 раза содержание общего Т3 и отсутствие изменения концентрации ТТГ.

У самцов контрольной группы № 2 установлено снижение как общих форм ТГ: Т4 – в 4,7 раза, Т3 – в 2,8 раза, но и свободных форм – FT4 – в 2 раза и FT3 – в 1,3 раза, на фоне повышенного – в 1,8 раза уровня ТТГ.

У самок основной группы в крови уровень общих форм тиреоидных гормонов был ниже, чем у интактных животных Т4 2,3 раза и Т3 в 1,9 раза. Концен-

Таблица 3. Уровень тиреоидных гормонов в сыворотке у крыс обоего пола

Группы	FT4 Моль/л	FT3 пМоль/л	T4 пМоль/л	T3 пМоль/л	ТТГ мкМЕ/мл
Самки					
Интактная	15,73 ± 0,37	5,85 ± 0,14	61,29 ± 1,33	1,07 ± 0,06	0,085 ± 0,0015
Контрольная группа № 1	19,35 ± 1,20	5,82 ± 0,17	8,45 ± 0,28 ¹	0,95 ± 0,07	0,14 ± 0,006 ¹
Контрольная группа № 2	11,25 ± 0,14 ¹	4,17 ± 0,11	28,12 ± 0,79 ¹	1,76 ± 0,08 ¹	0,07 ± 0,004 ²
Основная группа	8,85 ± 0,34 ^{1,2,3}	3,5 ± 0,13 ^{1,2}	26,70 ± 0,92 ^{1,2}	0,55 ± 0,02 ^{1,2,3}	0,07 ± 0,003 ²
Самцы					
Интактная	20,11 ± 0,90	5,83 ± 0,30	75,77 ± 1,15	1,46 ± 0,07	0,083 ± 0,003
Контрольная группа № 1	17,18 ± 0,18	6,15 ± 0,26	38,51 ± 0,70 ¹	1,11 ± 0,06 ¹	0,122 ± 0,004 ¹
Контрольная группа № 2	9,86 ± 0,44 ^{1,2}	4,32 ± 0,19 ^{1,2}	15,98 ± 0,64 ^{1,2}	0,72 ± 0,03 ^{1,2}	0,140 ± 0,005 ¹
Основная группа	5,72 ± 0,35 ^{1,2,3}	1,85 ± 0,08 ^{1,2,3}	11,32 ± 0,48 ^{1,2,3}	0,52 ± 0,03 ^{1,2,3}	0,310 ± 0,011 ^{1,2,3}

Примечание: значимые различия по сравнению: 1 – с интактными животными соответствующего пола; 2 – с контрольной группой № 1; 3 – с контрольной группой № 2 ($p < 0,05$).

трация FT4 и FT3 также была ниже нормы в 1,8 раза и в 1,7 раза соответственно. При этом содержание T4 было выше, чем у животных с самостоятельным гипотиреозом в 3,2 раза, но не имело значимых отличий от показателей у самок в контроле № 2, а концентрация T3 была ниже в 1,7 раза по сравнению с показателями контрольной группы № 1 и в 3,2 раза по сравнению с контрольной группой № 2. Уровень FT4 в крови у самок основной группы был ниже, чем при гипотиреозе в 2,2 раза, а по сравнению с самостоятельным ростом опухоли – в 1,3 раза, тогда как концентрация FT3 в крови оказалась ниже, чем при гипотиреозе в 1,7 раза и не имела значимых отличий от показателей при самостоятельном росте карциномы Герена. Уровень ТТГ в крови самок основной группы был в 2 раза ниже, чем у животных с гипотиреозом, и не отличался от показателей у интактных животных и животных с самостоятельным опухолевым ростом.

У самцов основной группы концентрация T4 в крови оказалась ниже, чем у интактных животных в 6,7 раз, по сравнению с гипотиреозом в 3,4 раза, по сравнению с самостоятельным опухолевым ростом в 1,4 раза. Содержание T3 также было ниже по сравнению с показателями: интактных животных в 2,8 раза; самцов с гипотиреозом – в 2,1 раза, с уровнем животных с опухолевым ростом – в 1,4 раза. Что касается свободных форм, то их содержание в крови самцов основной группы было ниже, чем у интактных животных и в контрольных группах № 1 и № 2: FT4 – 3,5 раза, в 3 раза и в 1,7 раза соответственно, а FT3 – в 3,2 раза, 3,3 раза и в 2,3 раза соответственно. Уровень ТТГ у самцов основной группы превышал показатели у интактных животных в 3,9 раза, контроля 1 – в 2,6 раза, контроля 2 в 2,2 раза.

Далее было проведено исследование центральных звеньев регуляции ГГТ оси, а именно: уровня ТГ-рилизинга в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе у животных основной и контрольных групп (табл. 4).

Установлено, что у самок крыс как основной, так и контрольных групп № 1 и № 2 содержание ТГ-рилизинга в гипоталамусе было ниже, чем у интактных самок в 2,9 раза, в 2,1 раза и в 2,2 раза соответственно. Следует отметить, что у животных контрольной группы № 1 концентрация ТГ-рилизинга была ниже, чем в основной и контрольной группе № 2 в среднем в 1,4 раза. Только у самок крыс основной группы выявлено снижение содержания ТТГ в гипофизе в среднем в 1,4 раза по сравнению с интактными и животными контрольных групп.

У самцов крыс уровень ТГ-рилизинга в гипоталамусе был ниже нормы, а ТТГ в гипофизе выше, только у животных самостоятельным гипотиреозом и сочетанным с опухолевым ростом – в контрольной группе № 1 и основной группе – в 2,2 раза и в 3,5 раза соответственно, и в 1,4 раза и в 1,2 раза соответственно. При самостоятельном росте карциномы Герена не выявлено значимых отличий в содержании этих регуляторных пептидов.

Далее провели исследование уровня тиреоидных гормонов и ТТГ в периферическом органе – щитовидной железе (табл. 5).

Установлено, что у самок крыс контрольных и основной групп в щитовидной железе в разной степени выраженности найдено снижение уровня T4 и T3, на фоне нормального содержания ТТГ в контрольных группах и повышения в 2,9 раза в основной группе. Максимальное снижение уровня общих форм T4 и T3 в щитовидной железе – в 24,2 раза и 51,3 раза установлено в контрольной группе № 1, у самок крыс контрольной группы № 2 и основной

Таблица 4. Содержание ТГ-рилизинг гормона в гипоталамусе и ТТГ в гипофизе крыс при росте карциномы Герена на фоне гипотиреоза

Группы	Самки		Самцы	
Показатели	ТГ-рилизинг гипоталамус (пг/гтк)	ТТГ гипофиз (мМЕ/гтк)	ТГ-рилизинг гипоталамус (пг/гтк)	ТТГ гипофиз (мМЕ/гтк)
Интактная	42,57 ± 2,24	0,28 ± 0,015	30,7 ± 1,78	0,25 ± 0,015
Контрольная 1	14,6 ± 0,56 ^{1,3}	0,28 ± 0,019	14,2 ± 0,64 ^{1,3}	0,35 ± 0,012 ^{1,3}
Контрольная 2	20,5 ± 1,21 ^{1,2}	0,29 ± 0,017	36,1 ± 1,22 ²	0,27 ± 0,016 ²
Основная	19,26 ± 1,10 ^{1,2}	0,20 ± 0,01 ^{1,2,3}	8,7 ± 0,47 ^{1,2,3}	0,31 ± 0,026 ¹

Примечание: значимые различия по сравнению: 1 – с интактными животными соответствующего пола; 2 – с контрольной группой 1; 3 – с контрольной группой 2 ($p < 0,05$).

группы уровень Т4 и Т3 оказался ниже значений интактных животных в 3,1 и 2,6 раза и в 9,5 и 5,1 раза соответственно.

Концентрации свободных форм FT4 и FT3 в щитовидной железе у самок крыс контрольной группы № 1, несмотря на низкий уровень общих форм, были

повышены, по сравнению с интактными животными в 1,4 раза и в 2 раза соответственно. В контрольной группе № 2 уровень FT4 и FT3 в щитовидной железе оказался выше нормы в 1,6 раз и в 2,6 раза. В основной группе, содержание FT4 не имело значимых отличий от показателей у интактных живот-

Таблица 5. Уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в щитовидной железе у крыс

Группы	FT4 пМ/гтк	FT3 пМ/гтк	T4 пМ/гтк	T3 пМ/гтк	ТТГ мкМЕ/гтк
Самки					
Интактная	37,52 ± 2,17	45,94 ± 1,68	29,50 ± 0,97	3,59 ± 0,11	1,97 ± 0,05
Контрольная группа № 1	52,95 ± 1,23 ¹	91,86 ± 1,52 ¹	1,22 ± 0,05 ^{1,3}	0,07 ± 0,004 ^{1,3}	1,57 ± 0,07
Контрольная группа № 2	61,31 ± 0,66 ¹	119,61 ± 12,18 ¹	9,57 ± 0,51 ^{1,2}	1,43 ± 0,06 ^{1,2}	1,63 ± 0,058
Основная группа	31,90 ± 0,65 ^{1,2,3}	24,41 ± 0,62 ^{1,2,3}	3,19 ± 0,17 ^{1,2,3}	0,72 ± 0,04 ^{1,2,3}	5,71 ± 0,13 ^{1,2,3}
Самцы					
Интактные	23,66 ± 0,49	21,79 ± 0,68	26,61 ± 1,06	5,37 ± 0,28	0,26 ± 0,01
Контрольная группа № 1	14,21 ± 0,83 ^{1,3}	7,94 ± 0,33 ¹	9,55 ± 0,45 ^{1,3}	0,59 ± 0,03 ^{1,3}	1,43 ± 0,05 ^{1,3}
Контрольная группа № 2	59,89 ± 1,14 ^{1,2}	9,03 ± 0,37 ¹	91,90 ± 1,89 ^{1,2}	7,41 ± 0,36 ^{1,2}	0,20 ± 0,07 ^{1,2}
Основная группа	7,99 ± 0,96 ^{1,2,3}	2,18 ± 0,14 ^{1,2,3}	9,19 ± 0,23 ^{1,3}	1,21 ± 0,08 ^{1,2,3}	0,15 ± 0,004 ^{1,2,3}

Примечание: значимые различия по сравнению: 1 – с интактными животными соответствующего пола; 2 – с контрольной группой № 1; 3 – с контрольной группой № 2 ($p < 0,05$).

Таблица 6. Уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в опухоли и перифокальной зоне (п/з) у крыс с карциномой Герена (группа контроль) и гипотиреоз+карцинома Герена (основная группа)

Группы	FT4 пМ/гтк	FT3 пМ/гтк	T4 пМ/гтк	T3 пМ/гтк
Самки				
Опухоль контроль	4,85 ± 0,23	3,88 ± 0,20	25,32 ± 0,41	0,52 ± 0,02
П/з группа контроль	3,12 ± 0,16	1,18 ± 0,06	14,40 ± 0,29	0,48 ± 0,02
Опухоль основная группа	1,73 ± 0,03 ¹	2,40 ± 0,07 ¹	16,11 ± 0,32 ¹	0,59 ± 0,02
П/з основная группа	3,32 ± 0,11	1,30 ± 0,07	20,91 ± 0,42 ²	0,55 ± 0,02
Самцы				
Опухоль группа контроль	1,47 ± 0,08	4,17 ± 0,14	23,83 ± 0,69	0,53 ± 0,03
П/з группа контроль	4,57 ± 0,10	2,17 ± 0,055	19,61 ± 0,56	0,51 ± 0,01
Опухоль основная группа	1,73 ± 0,06	3,12 ± 0,13 ¹	20,33 ± 0,54	0,52 ± 0,03
П/з основная группа	1,41 ± 0,04 ²	0,27 ± 0,01 ²	28,20 ± 0,88 ²	0,52 ± 0,24

Примечание: значимые различия по сравнению: 1 – с опухолью контрольной группы соответствующего пола; 2 – с перифокальной зоной контрольной группы соответствующего пола ($p < 0,05$).

ных, а FT3 в щитовидной железе самок было ниже в 1,9 раза.

У самцов крыс с гипотиреозом самостоятельным и сочетанным с опухолевым ростом в щитовидной железе также отмечено сниженное содержание общих и свободных форм тиреоидных гормонов. Так, уровень Т4 у самцов контрольной группы № 1 и основной группы был ниже, чем у интактных животных в среднем в 2,8 раза, Т3 в 8,5 раза и в 4,3 раза соответственно; концентрация FT4 – ниже в 1,7 раза и в 3 раза соответственно, а FT3 – в 2,7 раза и в 10,3 раза соответственно. При самостоятельном росте карциномы Герена напротив, уровень Т4 и Т3 был выше нормы в 3,5 раза и в 1,4 раза соответственно, а FT4 – в 2,5 раза. Только содержание FT3 в самцов крыс с опухолевым ростом оказалось ниже, чем у интактных животных в 2,4 раза. У самцов с гипотиреозом уровень ТТГ в щитовидной железе был выше, чем у интактных животных в 5,4 раза, тогда как в основной группе концентрация ТТГ напротив – ниже в 1,7 раза.

Далее провели исследование уровня тиреоидных гормонов в опухоли и ее перифокальной зоне у животных с самостоятельным ростом карциномы Герена и сочетанным с гипотиреозом (табл. 6).

Было установлено, что у самок основной группы в опухоли уровень общего Т4 был ниже в 1,6 раза, а FT4 – в 2,8 раза, а FT3 – в 1,6 раза по сравнению с образцами самостоятельно растущей карциномы Герена. При этом значимых отличий в уровне общего Т3 в контрольной и основной группах не отмечено.

В перифокальной зоне у самок основной группы только уровень Т4 оказался в 1,5 раза выше, чем у животных контрольной группы, а содержание Т3, FT3 и FT4 не имело значимых отличий от показателей в перифокальной зоне самок контрольной группы.

У самцов крыс основной группы, по сравнению с контрольной, в образцах опухоли содержание Т4, Т3 и FT4 не имело значимых различий, а снижен был только FT3 в 1,3 раза. В перифокальной зоне у самцов основной группы уровень Т4 был выше в 1,4 раза, Т3 не имел значимых отличий от показателей в группе контроля, тогда как FT4 оказался в 2,7 раза ниже, а FT3 в 8 раз, по сравнению с группой контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования показали, что рост перивитой подкожно карциномы Герена на фоне гипотиреоза имел половую специфичность: у самок

опухоль перевивалась только в 80 % случаев, наблюдалось торможение роста опухоли, продолжительность жизни животных увеличивалась. У самцов крыс карцинома Герена подкожно перевивалась, как и в контрольной группе в 100 % случаев, некоторое замедление роста опухоли выявлено до 14 суток, но затем объем опухоли нарастал, и продолжительность жизни не имела значимых отличий от показателей у самцов контрольной группы. Мы предполагаем, что существенное увеличение средней продолжительности жизни у самок крыс основной группы по сравнению с контрольной может свидетельствовать о снижении агрессивности течения заболевания и быть связанным с изменением функциональной активности ГГТ-оси, как центральных регуляторных звеньев, так и периферических, а также непосредственно локальным содержанием ТГ в образцах опухоли. В тоже время особый интерес представляет основная группа самцов, у которых, несмотря на наличие гипотиреоза, не выявлено изменения средней продолжительности жизни животных. В связи с такими половыми различиями течения злокачественного процесса на фоне коморбидной патологии, в первую очередь стоит обратить внимание на различия в функционировании ГГТ оси животных контрольных групп № 1.

Экспериментальный гипотиреоз, индуцированный у крыс обоего пола и подтвержденный результатами анализа крови, с повышенным уровнем ТТГ и сниженным Т4, сопровождался также снижением в гипоталамусе содержания ТГ-рилизинга, без изменения у самок, но повышением у самцов в гипофизе ТТГ. При этом в щитовидной железе у животных обоего пола выявлено снижение общих форм ТГ, и свободных форм ТГ только у самцов. То есть мы можем отметить половые различия функционирования гипофиза и щитовидной железы в ответ на воздействие тиреостатика. Известно, что в большей мере гипотиреоз поражает женскую часть населения [17], возможно, что выявленное в эксперименте повышение уровня ТТГ в гипофизе у самцов в ответ на низкие концентрации ТГ-рилизинга в гипоталамусе свидетельствует о большей сопротивляемости мужского организма к воздействию тиреостатика. Литературные данные свидетельствуют о том, что центральный гипотиреоз встречается достаточно редко и в равной степени поражает оба пола, чаще связан с нарушениями функционирования гипофиза, чем с гипоталамусом, но часто включает и то, и другое [18].

Так как в нашем исследовании было установлено, что у самок, в отличие от самцов, гипотиреоз оказывал тормозящее действие на рост перевивной подочно карциномы Герена, для рассмотрения возможных механизмов половой специфичности функционирования ГГТ оси у животных с ростом злокачественной опухоли на фоне гипотиреоза представляет особый интерес проанализировать каким же образом самостоятельный рост карциномы Герена повлиял на факторы ГГТ оси.

Литературные данные свидетельствуют о том, что под влиянием многих факторов, включая голодание, травму, инфаркт миокарда, инфекцию, хирургическое вмешательство, воспаление и т.д. у пациентов с нормальной функцией щитовидной железы возникает ряд нарушений уровня тиреоидных гормонов, в сыворотке крови отмечают снижение уровня ТГ, без повышения уровня ТТГ, усугубляющееся с увеличением тяжести и продолжительности заболевания. Такое состояние называют синдромом слабости эутиреоза, синдром эутиреоидной болезни или low3/low4 синдромом. При этом, нарушение уровня гормонов щитовидной железы является вторичным по отношению к различным клиническим заболеваниям из-за нормальной первичной функции щитовидной железы [19; 20].

В тоже время функционирование ГГТ оси при росте злокачественных опухолей имеет свои особенности. Для больных раком различных локализаций характерны разнонаправленные изменения тиреоидных гормонов в крови, контролируемые или не контролируемые ТТГ [21; 22]. Специфика изменения тиреоидного гормонального фона у онкологических больных также может быть связана с наличием или отсутствием метастазов [23] или коморбидных заболеваний [24]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано, что функциональные изменения ГГТ оси имеют половую специфичность. Так, в эксперименте с перевивной меланомы B16/F10 мышам линии C57Bl6, выявлена глубокая гипofункции щитовидной железы с потерей контроля гипофизом у самцов и нормальная продукция общих форм ТГ, при уменьшении свободных форм гормона у самок [25–27].

В настоящем исследовании нами было установлено, что в ответ на самостоятельный рост опухоли только у самок крыс в гипоталамусе был снижен уровень ТГ-рилизинга, тогда как у самцов он оставался в пределах нормы. При этом, у животных обоего пола содержание ТТГ в гипофизе не изме-

нялось. То есть в данном случае только для самок оказалось характерным вовлеченность центрального звена регуляции в изменение функциональной активности ГГТ оси. В результате в щитовидной железе у самок-опухоленосителей выявлено снижение уровня общих, но повышение содержания свободных форм ТГ, тогда как у самцов напротив, повышение общих форм ТГ и FT4, но снижение FT3.

Несмотря на половые различия в гормональной насыщенности щитовидной железы, в крови у самцов с карциномой Герена выявлено снижение уровня как общих, так и свободных форм ТГ, сопровождающееся высоким содержанием ТТГ, что соответствует клиническому гипотиреозу. У самок с карциномой Герена в крови, на фоне нормального содержания ТТГ определяли низкие показатели T4, FT4 и FT3, что соответствует lowT3/lowT4 синдрому.

Известно, что синдром тиреоидной недостаточности связан с системными изменениями в иммунной и эндокринной системах. В современной литературе сообщается, что его специфические механизмы в основном включают изменения в метаболизме гормонов щитовидной железы, секреции ТТГ, белка, связывающего ТГ в сыворотке, трансмембранном транспорте гормонов щитовидной железы, ядерных рецепторах. Следовательно, при синдроме низкого FT3 различные факторы приводят к аномальному ответу организма и нарушениям метаболизма, регуляции, трансмембранного транспорта и связывания рецепторов гормонов щитовидной железы [20]. Большая часть литературы показывает, что гипотиреоидное состояние коррелирует с тяжестью заболевания, а снижение уровня FT3 может использоваться как прогностический маркер неблагоприятного течения заболевания [28].

Таким образом, мы установили, что исследованные контрольные группы – гипотиреоз и самостоятельный рост карциномы Герена, имели половую специфичность изменения активности звеньев ГГТ оси. В ответ на рост опухоли только у самок крыс снижался уровень ТГ-рилизинга в гипоталамусе, тогда как гипотиреоз вызывал снижение содержания регуляторного пептида у животных обоего пола. Только у самцов гипотиреоз вызывал разнонаправленные изменения уровня регуляторных пептидов в гипоталамусе и гипофизе (ТГ-рилизинга и ТТГ). Только у самцов рост карциномы Герена вызывал накопление общих форм ТГ в щитовидной железе, на фоне низкого содержания в крови. Поэтому особый интерес представляло изучение

роста злокачественной опухоли на фоне гипотиреоза у животных обоего пола – основная группа нашего исследования.

В основной группе выявлена половая специфичность изменения активности звеньев ГГТ оси, что вероятно явилось одной из причин замедления роста опухоли только у самок, в отличие от самцов, так как известно, что гормоны щитовидной железы играют ключевую роль в пролиферации и дифференцировке солидных опухолей [9].

У самок крыс основной группы торможение роста карциномы Герена на фоне гипотиреоза выявлено при снижении уровня не только ТГ-релизинга в гипоталамусе, но и ТТГ в гипофизе на фоне низкого содержания общих форм ТГ и FT3 как в периферическом органе, так и в крови. Следует отметить, что содержание ТТГ в щитовидной железе оказывается резко повышено, однако без выхода в кровь.

У самцов основной группы не выявлено торможение опухолевого роста, аналогично самкам, при этом у самцов на фоне снижения уровня ТГ-релизинга в гипоталамусе, уровень ТТГ в гипофизе даже повышался. Судя по показателям ТГ и ТТГ в крови у самцов основной группы дисфункция щитовидной железы по типу гипотиреоза усугублялась, так как уровень ТТГ в крови возрастал, по сравнению с контрольными группами, а содержание ТГ снижалось еще больше, кроме того в щитовидной железе установлены минимальные, по сравнению с контрольными группами, показатели свободных форм ТГ и сниженный, как при самостоятельном гипотиреозе уровень Т4.

Есть экспериментальные исследования, показывающие, что индуцированный гипотиреоз у крыс снижает заболеваемость раком молочной железы и объем опухоли, а также увеличивает латентный период развития опухоли, но когда этих крыс лечили тироксином, то противораковые защитные эффекты гипотиреоза были обращены вспять [29].

Мы предполагаем, что противоречивые клинические данные о роли дисфункции щитовидной железы на риск возникновения рака различных локализаций могут быть связаны с половой спецификой, а также с гормональной зависимостью опухоли, которая может определяться гистологической структурой, степенью дифференцировки, а также полиморфизмом различных генов и многими другими моментами. В связи с этим интерес представляет локальная насыщенность тиреоидными гормонами опухоли и ее перифокальной зоны в зависимости от состояния ГГТ оси.

В нашем исследовании было установлено, что у животных с самостоятельным ростом карциномы Герена в образцах опухоли содержание Т4, Т3 и FT3 у самок и самцов было одинаковым, и средняя продолжительность жизни не различалась. При этом образцы опухоли у самцов основной группы, с ростом карциномы Герена на фоне гипотиреоза, оказались также насыщены Т4, Т3 и FT4, как и образцы контрольной группы, тогда как у самок с карциномой Герена на фоне гипотиреоза в опухоли установлено снижение уровня Т4, FT4 и FT3.

Следует отметить, что в основной группе как у самок, так и у самцов перифокальная зона была более насыщена Т4, чем окружающая ткань опухоли у животных группы контроля. Это может быть связано с перекачкой тироксина у животных с искусственно смоделированной недостаточностью ТГ в опухоль, вероятно, нуждающуюся в этих гормонах.

Исследования дисфункции щитовидной железы у больных раком очень важны, так как избыток или недостаток тиреоидных гормонов может оказывать модифицирующее влияние на течение онкологического заболевания, а также вносить свои коррективы в эффективность противоопухолевого лечения. С одной стороны, преждевременное лечение тиреоидными гормонами без манифестного заболевания щитовидной железы увеличивает риск гипертиреоза [30]. С другой стороны, мы считаем, что лечение гипотиреоза у онкологических больных нельзя прекращать, однако лечебная дозировка препаратов должна тщательно подбираться, основываясь на возрасте, весе пациента, индексе массы тела, состоянии беременности и т.д., так как есть данные, свидетельствующие о том, что у 40–48 % пациентов имеет место передозировка [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявлена половая специфичность развития злокачественного процесса на фоне гипотиреоза, которая проявилась в следующем: у самок нелинейных белых крыс с гипотиреозом увеличение объемов опухолевых узлов карциномы Герена, перевиваемой подкожно, развивалось медленнее, чем в группе контроля, а продолжительность жизни животных была больше в 1,6 раза. У самцов нелинейных белых крыс с гипотиреозом увеличение объемов опухолевых узлов карциномы Герена, перевиваемой подкожно развивалось не равномерно, в сроки до 14 дней медленнее, однако затем не отли-

чалось от показателей групп контроля, при этом продолжительность жизни не имела значимых отличий. Выявленные в настоящем исследовании половые различия в течении злокачественного процесса на фоне гипотиреоза, а также изменения функцио-

нальной активности ГГТ оси у экспериментальных животных вероятно могут быть связаны с половыми гормонами, что требует дальнейшего исследования ГГТ оси и показателей стероидных гормонов в периферических органах и образцах опухоли.

Список источников

1. Barr CE, Njoku K, Hotchkies L, Ryan NAJ, Wan YL, Davies DA, et al. Does Clinical and Biochemical Thyroid Dysfunction Impact on Endometrial Cancer Survival Outcomes? A Prospective Database Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Oct 29;13(21):5444. <https://doi.org/10.3390/cancers13215444>
2. Giammanco M, Di Liegro CM, Schiera G, Di Liegro I. Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 10;21(11):E4140. <https://doi.org/10.3390/ijms21114140>
3. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 May 8.
4. Baldini E, Lauro A, Tripodi D, Pironi D, Amabile MI, Ferent IC, et al. Thyroid Diseases and Breast Cancer. *J Pers Med*. 2022 Jan 25;12(2):156. <https://doi.org/10.3390/jpm12020156>
5. Anguiano B, Montes de Oca C, Delgado-González E, Aceves C. Prostate gland as a target organ of thyroid hormones: advances and controversies. *Endocr Connect*. 2022 Feb 14;11(2):e210581. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0581>
6. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2021 May 15;103(10):605–613. <https://www.aafp.org/afp/2021/0515/p605.html>
7. Planck T, Hedberg F, Calissendorff J, Nilsson A. Liothyronine Use in Hypothyroidism and its Effects on Cancer and Mortality. *Thyroid*. 2021 May;31(5):732–739. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0388>
8. Tran TVT, Kitahara CM, de Vathaire F, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2020 Apr;27(4):245–259. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0417>
9. Xu L, Leng C, Chen L, Dong H, Chen Y, Chen X. Hypothyroidism is a predictive factor of superior antitumour efficacy of programmed death 1 inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2022 Feb 1;150(3):472–481. <https://doi.org/10.1002/ijc.33813>
10. Huang CH, Wei JCC, Chien TC, Kuo CW, Lin SH, Su YC, et al. Risk of Breast Cancer in Females With Hypothyroidism: A Nationwide, Population-Based, Cohort Study. *Endocr Pract*. 2021 Apr;27(4):298–305. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.09.007>
11. Kim EY, Chang Y, Lee KH, Yun JS, Park YL, Park CH, et al. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *Int J Cancer*. 2019 Dec 15;145(12):3257–3266. <https://doi.org/10.1002/ijc.32283>
12. Khan SR, Chaker L, Ruiter R, Aerts JGJV, Hofman A, Dehghan A, et al. Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Dec;101(12):5030–5036. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2104>
13. Wang Y, Zhou R, Wang J. Relationship between Hypothyroidism and Endometrial Cancer. *Aging Dis*. 2019 Feb;10(1):190–196. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0224>
14. Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Pre-clinical and Clinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:59. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00059>
15. Maruzzo M, Verzoni E, Vitale MG, Dionese M, Buti S, Galli L, et al. Prognostic Value of Thyroid Hormone Ratio in Patients With Advanced Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From the Threefour Study (Meet-URO 14). *Front Oncol*. 2021;11:787835. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.787835>
16. Wu CC, Islam MM, Nguyen PA, Poly TN, Wang CH, Iqbal U, et al. Risk of cancer in long-term levothyroxine users: Retrospective population-based study. *Cancer Sci*. 2021 Jun;112(6):2533–2541. <https://doi.org/10.1111/cas.14908>
17. Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Kalpourtzis N, Gavara M, Vantarakis A, Hadjichristodoulou C, et al. Thyroid dysfunction in Greece: Results from the national health examination survey EMENO. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264388>
18. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1550–1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
19. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2021 Aug;44(8):1597–1607. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01482-4>

20. Guo J, Hong Y, Wang Z, Li Y. Analysis of the Incidence of Euthyroid Sick Syndrome in Comprehensive Intensive Care Units and Related Risk Factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:656641. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.656641>
21. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Мягкова Т. Ю., Чалабова Т. Г., Адамян М. Л. и др. Изменения функциональной активности щитовидной железы у пациенток с опухолями оставленного после гистерэктомии яичника. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(8-1):59–62.
22. Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Владимиров Л. Ю., Анапалян В. Х., Бандовкина В. А., Светицкая Я. В. и др. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус у больных со злокачественной и доброкачественной патологией молочных желез. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;(4):52–56.
23. Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Салатова А. М., Комарова Е. Ф., Погорелова Ю. А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола. *Фундаментальные исследования*. 2014;(7-1):81–86.
24. Котиева И. М., Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Погорелова Ю. А. и др. Содержание гормонов в ткани щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли у самок мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;(4-2(196-2)):76–83.
25. Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Исламова Е. Ф., Черкес М. А. и др. Особенности тиреоидного статуса у самок и самцов мышей C57/BL6 в процессе роста перевивной меланомы B16/F10. *Международный журнал экспериментального образования*. 2016;(10-2):257–258.
26. Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д. Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей. *Российский онкологический журнал*. 2016;21(5):253–258. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258>
27. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Трепятаки Л. К., Черярина Н. Д., Димитриади С. Н. и др. Влияние роста перевивной меланомы B16/F10 на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной осей организма у самцов и самок мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;(3-2(195-2)):118–124.
28. Asai K, Shirakabe A, Kiuchi K, Kobayashi N, Okazaki H, Matsushita M, et al. Relation of Low Triiodothyronine Syndrome Associated With Aging and Malnutrition to Adverse Outcome in Patients With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2020 Feb 1;125(3):427–435. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.051>
29. Zyla LE, Cano R, Gómez S, Escudero A, Rey L, Santiano FE, et al. Effects of thyroxine on apoptosis and proliferation of mammary tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Dec 1;538:111454. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111454>
30. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jan 19;56(1):40. <https://doi.org/10.3390/medicina56010040>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537

Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Погорелова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241

Трепятаки Лидия Константиновна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А.[✉], Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Немашкалова Л. А., Аракелова А. Ю. / Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола с карциномой Герена на фоне гипотиреоза

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146

Аракелова Алина Юрьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2739-1307>

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования;
Бандовкина В. А. – систематизация и анализ полученных данных, написание текста рукописи;
Каплиева И. В. – анализ полученных данных, научное редактирование статьи;
Сурикова Е. И. – статистический анализ полученных данных, интерпретация результатов;
Нескубина И. В. – обзор публикаций, техническое редактирование статьи;
Погорелова Ю. А. – проведение иммуноферментного анализа и интерпретация результатов;
Трепитаки Л. К. – проведение экспериментальной части исследования, техническое оформление;
Черярина Н. Д. – оформление библиографии, редактирование текста статьи;
Немашкалова Л. А. – техническое редактирование статьи;
Аракелова А. Ю. – обзор публикаций по теме статьи.