



Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у мышей с карциномой Льюис на фоне индуцированного гипертиреоза

Е. М. Франциянц, В. А. Бандовкина✉, И. В. Каплиева, И. В. Нескубина, Е. И. Сурикова, А. И. Шихлярова, Л. К. Трепитати, М. А. Гусарева, И. А. Удаленкова, Е. О. Васильева, Н. Д. Черярина, В. В. Позднякова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ valerryana@yandex.ru

Аннотация

Тиреоидные гормоны (ТГ) оказывают влияние на процессы пролиферации и дифференцировки клеток, но их роль в процессах канцерогенеза противоречива.

Цель исследования. Изучить влияние индуцированного гипертиреоза у мышей обоего пола с перевитой карциномой Льюис (LLC) на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ).

Материалы и методы. Экспериментальной моделью служили разнополые мыши линии C57BL/6 с подкожно перевитой LLC на фоне индуцированного гипертиреоза (основная группа). Использовали две контрольные группы: контрольная группа I – мыши с индуцированным лиотиронином натрия гипертиреозом и контрольная группа II – мыши с подкожно перевитой LLC. На 25-е сутки после перевивки опухоли в гомогенатах органов ГГТ и в сыворотке крови определяли уровень тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ), тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), общего и свободного тироксина (Т4, FT4).

Результаты. У самок мышей гипертиреоз вызвал повышение уровня ТРГ в гипоталамусе и снижение ТТГ в гипофизе; у самцов – снижение ТРГ только в гипоталамусе. В контрольной группе II развился синдром эутиреоидного расстройства: у мышей обоих полов в сыворотке крови установлено снижение уровней Т4 и FT4 на фоне неизмененного уровня Т3 и повышение содержания ТТГ только у самок. У самок основной группы повышение уровня ТТГ в щитовидной железе вызывало у 73 % животных снижение содержания Т3 на фоне нормального уровня Т4 и повышенного FT4, у 27 % самок уровень Т3 возрастал. У самцов же в 73 % наблюдений уровень Т3 был повышен на фоне высоких значений Т4 и FT4 и неизмененном уровне ТТГ. В образцах кожи и LLC у мышей основной группы отмечен рост уровня Т3.

Заключение. Рост LLC на фоне гипертиреоза – процесс с многофакторным воздействием. Высокие показатели Т3 в сыворотке крови и коже стимулировали пролиферацию клеток опухоли, что приводило к формированию подкожных опухолей большего объема у мышей основной группы. Половые различия в реакции ГГТ свидетельствуют о различных механизмах, реализующих патологические процессы.

Ключевые слова:

гипертиреоз, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось, карцинома Льюис, опухоль, сыворотка крови

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Трепитати Л. К., Гусарева М. А., Удаленкова И. А., Васильева Е. О., Черярина Н. Д., Позднякова В. В. Особенности функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у мышей с карциномой Льюис на фоне индуцированного гипертиреоза. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(3): 38-53. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-3> EDN: TQXOJK

Для корреспонденции: Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

Соблюдение этических стандартов: работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), а также в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 28.06.2022, протокол этического комитета № 7/2016. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 19.03.2024; одобрена после рецензирования 05.08.2024; принята к публикации 27.08.2024.

© Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., Шихлярова А. И., Трепитати Л. К., Гусарева М. А., Удаленкова И. А., Васильева Е. О., Черярина Н. Д., Позднякова В. В., 2024

Features of the functioning of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in mice with Lewis carcinoma on the background of induced hyperthyroidism

E. M. Frantsiyants, V. A. Bandovkina[✉], I. V. Kaplieva, I. V. Neskubina, E. I. Surikova, A. I. Shikhlyarova, L. K. Trepitaki, M. A. Gusareva, I. A. Udalenkova, E. O. Vasilieva, N. D. Cheryarina, V. V. Pozdnyakova

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

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Thyroid hormones (TH) influence the processes of cell proliferation and differentiation, but their role in the processes of carcinogenesis is contradictory.

The purpose of the study. To study the effect of induced hyperthyroidism in mice of both sexes with intertwined Lewis carcinoma (LLC) on the activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis (GGT).

Materials and methods. The experimental model was mixed-sex mice of the C57BL/6 line with subcutaneously transplanted LLC on the background of induced hyperthyroidism (main group). Two control groups were used: control group I – mice with sodium liothyronine-induced hyperthyroidism and control group II – mice with subcutaneously transplanted LLC. On the 25th day after tumor transplantation, the level of thyrotropin-releasing hormone (TRH), thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), total and free thyroxine (T4, FT4) was determined in the homogenates of GGT organs and in blood serum.

Results. In female mice, hyperthyroidism caused an increase in the level of TRH in the hypothalamus and a decrease in TSH in the pituitary gland; in males, a decrease in TRH only in the hypothalamus. In control group II, euthyroid disorder syndrome developed: In mice of both sexes, serum levels of T4 and FT4 were found to decrease against the background of unchanged T3 levels and an increase in TSH content only in females. In the females of the main group, an increase in the level of TSH in the thyroid gland caused a decrease in T3 content in 73 % of animals against the background of normal T4 and elevated FT4 levels, in 27 % of females the T3 level increased. In males, in 73 % of the observations, the T3 level was increased against the background of high T4 and FT4 values and unchanged TSH levels. In the skin and LLC samples of the mice of the main group, an increase in T3 levels was noted.

Conclusion. The growth of LLC against the background of hyperthyroidism is a process with multifactorial effects. High levels of T3 in blood serum and skin stimulated the proliferation of tumor cells, which led to the formation of subcutaneous tumors of a larger volume in the mice of the main group. Sex differences in the GGT response indicate different mechanisms that implement pathological processes.

Keywords:

hyperthyroidism, hypothalamic-pituitary-thyroid axis, Lewis carcinoma, tumor, serum

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Surikova E. I., Shikhlyarova A. I., Trepitaki L. K., Gusareva M. A., Udalenkova I. A., Vasilieva E. O., Cheryarina N. D., Pozdnyakova V. V. Features of the functioning of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in mice with Lewis carcinoma on the background of induced hyperthyroidism. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(3): 38-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-3-3> EDN: TQX0JK

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806–2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Web of Science ResearcherID: AAG-8708–2019

Compliance with ethical standards: experiment with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used in Experiments» (Directive 86/609/EEC), as well as in accordance with the «International Recommendations for conducting Biomedical research using animals» and Order No. 267, Russian Federation Ministry of Health, dated June 19, 2003 «On approval of laboratory safety rules practices». The protocol of the study was approved by the Bioethics Commission of the NMRC for Oncology of the Russian Federation Ministry of Health, dated 06/28/2022, Protocol of the Ethics Committee No. 7/206. Manipulations with animals were performed in the box in compliance with the generally accepted rules of asepsis and antiseptics.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 19.03.2024; approved after reviewing 05.08.2024; accepted for publication 27.08.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гормоны щитовидной железы (ТГ) являются эндокринными мессенджерами, необходимыми для нормального развития и функционирования организма. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная (ГГТ) ось поддерживает почти постоянную концентрацию ТГ в крови. Однако периферические ткани и центральная нервная система (ЦНС) контролируют внутриклеточную доступность ТГ, это означает, что циркулирующие концентрации ТГ не полностью отражают то, что доступно тканям. Транспортёры гормонов, деиодиназы и рецепторы ТГ могут контролировать специфическую для тканей чувствительность к их количеству. Кроме того, механизм, посредством которого рецепторы ТГ регулируют экспрессию гена-мишени, может варьировать в зависимости от генного, тканевого и клеточного уровней [1].

ГГТ регуляторная ось контролируется классическим эндокринным циклом обратной связи: тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ) высвобождается на уровне гипоталамуса и стимулирует гипофиз для выделения тиреотропного гормона (ТТГ). В свою очередь, ТТГ стимулирует синтез гормонов в щитовидной железе. Прогормонный тироксин превращается в периферических тканях в активный гормон трийодтиронин (Т3). Предполагается, что ГГТ ось имеет фиксированное заданное значение, направленное на индивидуально определенные концентрации сывороточных гормонов щитовидной железы. Однако исследования показали, что эти концентрации в сыворотке крови могут зависеть от воздействия факторов окружающей среды, например, особенностей питания или воспалительных стимулов [2].

Динамическое взаимодействие между ТРГ гипоталамуса и ТТГ гипофиза, а также эффекты обратной связи циркулирующих ТГ на уровне гипоталамуса и гипофиза приводят к удивительно стабильной утренней концентрации ТТГ в крови и, следовательно, к небольшим изменениям концентрации циркулирующих ТГ в условиях нормально функционирующего организма [3].

Гипертиреоз – синдром, обусловленный гиперфункцией щитовидной железы, проявляющийся повышением содержания ТГ в крови и тканях. ТГ обладают общими физиологическими свойствами, такими как стимуляция роста и развития организма, рост и дифференцировка тканей, повышение потребностей тканей в кислороде и другими. Некоторые исследователи рассматривают избыток ТГ как потенциальный и предотвратимый фактор риска развития рака [4].

ТГ специфически воздействуют на мембранные и ядерные рецепторы, приводя к активации различных путей канцерогенеза, стимулируя рост клеток

и ангиогенез, ингибируя апоптоз. Например, Т3 может активировать канцерогенный путь фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K) через рецептор ТГ, что приводит к транскрипции целевого гена и сверхэкспрессии α -субъединицы фактора-1 α – HIF-1 α , индуцируемого гипоксией. Это среда, адаптированная к гипоксии и ангиогенезу, имеет решающее значение для роста опухолевых клеток, инвазии и метастазирования [5].

Изменение концентрации циркулирующих в крови ТГ часто выявляют в связи с тяжелыми соматическими заболеваниями и инфекциями, что может быть ответом организма, как правило компенсаторно-приспособительного характера, на угрожающие гомеостазу факторы и в этом случае нарушения уровня ТГ не связаны с заболеваниями щитовидной железы [6]. Большинство исследований синдрома эутиреоидного расстройства связывают с соматическими патологиями, инфекциями, голоданием, и только немногие – с ростом злокачественных опухолей [7]. Кроме того, лишь в немногих экспериментальных работах проводили исследования одновременно на самцах и самках. Поэтому существуют разрозненные данные об отличиях в реакции ГГТ оси на различные воздействия, в том числе и рост опухоли, в зависимости от пола животных [8–11].

Цель исследования: изучить влияние индуцированного гипертиреоза у мышей обоего пола с перенесенной карциномой Льюис на активность ГГТ оси.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа проведена на самках и самцах мышей C57BL6, массой тела 22–25 г ($n = 56$). Животные были получены из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область, Российская Федерация) и 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 86/609/ЕЕС), 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». Протокол исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 28.06.2022, протокол этического комитета № 7/206. Манипуляции с животными производили в боксе с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики.

Животные были распределены на группы. Контрольная группа I ($n = 16$) – мыши с гипертиреозом,

который моделировали введением лиотиронина натрия (Тиромель, Турция) внутривенно в дозе 20 мкг на 100 г массы мыши в 0,5 мл физиологического раствора ежедневно в течение всего эксперимента. Контрольная группа II ($n = 16$) – мыши с подкожно перевитой карциномой Льюис (LLC) в дозе 2 млн клеток в 0,5 мл физиологического раствора. Основная группа ($n = 24$) – мыши с подкожно перевитой LLC в дозе 2 млн клеток в 0,5 мл физиологического раствора на фоне индуцированного гипертиреоза. Гипертиреоз у животных подтверждали определением содержания в сыворотке крови ТГ и ТТГ. Также использовали intactных мышей обоего пола по 10 особей в группе.

Животных с опухолями декапитировали на 25-е сутки от момента перевивки опухоли. В 1 % гомогенатах гипофиза и гипоталамуса, в 10 % гомогенатах кожи и опухоли с использованием стандартных РИА и ИФА наборов определяли уровни ТРГ, ТТГ, общих форм трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), свободной формы тироксина (FT4) (Cussabio, Китай; Immunotech, Чехия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы «Statistica 10». Данные оценивали на соответствие нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Оценка достоверности различий между показателями в сравниваемых группах осуществлялась параметрическим методом по t – критерию Стьюдента и непараметрическим методом по критерию Манна – Уитни в зависимости

от наличия или отсутствия нормальности распределения. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Уровень статистической значимости соответствовал $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У мышей основной группы средние объемы опухолей более чем в 2 раза превышали объемы, регистрируемые в контрольной группе II, а продолжительность жизни была в среднем в 1,3 раза меньше ($p < 0,05$) (рисунок).

В табл. 1 представлены результаты изучения уровня ТГ и ТТГ в сыворотке крови различных групп животных.

В сыворотке крови мышей контрольной группы I отмечалось состояние гипертиреоза, заключающееся в снижении уровня ТТГ 9,0 раз у самцов и в 1,6 раз у самок и повышении уровня Т3 в 1,8 раза у самцов и в 2,0 раза у самок (табл. 1). При этом не обнаружено изменения уровня Т4 у самок, тогда как у самцов повышение Т3 сопровождалось снижением Т4 в 2,2 раза. Содержание FT4 уменьшалось в крови и у самцов в 3,2 раза, и у самок в 1,3 раза.

У самок мышей с карциномой Льюис уровень ТТГ в сыворотке крови превышал показатель у intactных животных в 3,5 раза, у самцов не имел достоверных отличий. Содержание Т3 у животных обоего пола не было изменено, а уровни Т4 и FT4 оказались несколько сниженными: у самок в среднем в 1,6 раза,

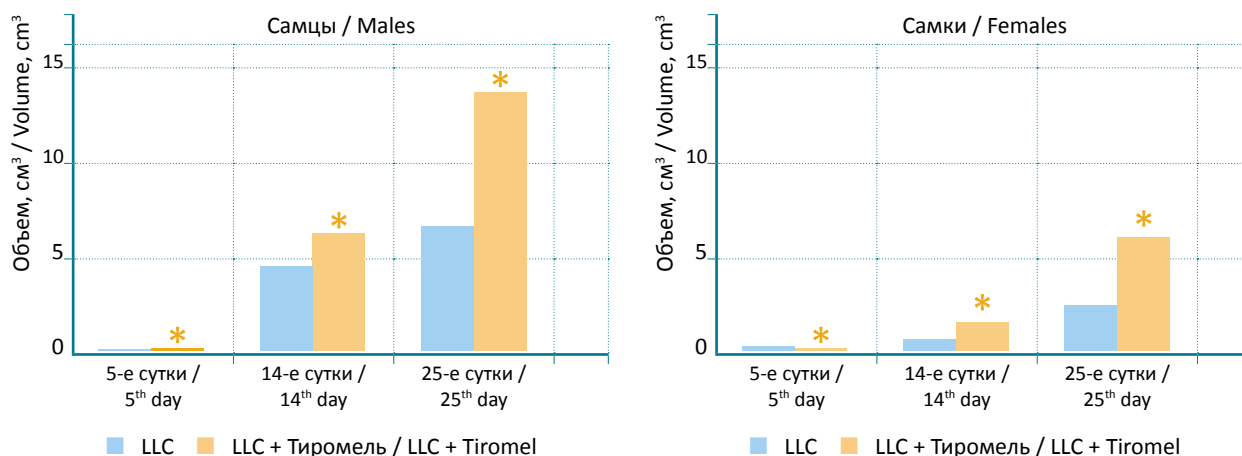


Рисунок. Динамика объема подкожных опухолевых узлов карциномы легкого Льюис у мышей линии C57BL/6 обоего пола на фоне гипертиреоза и эутиреоза

Примечание: * – статистически значимые различия по отношению к уровню в группе эутиреоидных животных с карциномой Льюис соответствующего пола. LLC – карцинома Льюис.

Figure. Dynamics of volume of subcutaneous tumor nodes of Lewis lung carcinoma in C57BL/6 mice of both sexes on the background of hyperthyroidism and euthyroidism

Note: * – statistically significant differences in relation to the level in the group of euthyroid animals with Lewis carcinoma of the corresponding sex. LLC – Lewis lung carcinoma.

у самцов в 1,2 раза и 1,9 раза соответственно, т.е. имел место low T4 синдром или так называемый синдром эутиреоидного расстройства по типу гипотиреоза T4 (табл. 1).

В сыворотке крови мышей с карциномой Льюис, растущей на фоне гипертиреоза, уровень ТТГ был снижен относительно интактных животных: у самок в 2,0 раза, у самцов в 6,4 раза, а уровень Т3, напротив, повышен в 3,8 и 2,1 раза соответственно. Вместе с тем, на фоне выраженного гипертиреоза Т3 у самок имело место снижение содержания Т4 и FT4 в 1,7 раза и 1,8 раза соответственно, а у самцов в 2,1 раза снижен был только Т4. Очевидно, что наряду с гипертиреозом Т3 имел место low T4 синдром или так называемый синдром эутиреоидного расстройства, который отмечен и при росте карциномы Льюис на фоне эутиреоза.

Поскольку экспрессия ТГ регулируется гипоталамусом и гипофизом, были изучены уровни ТРГ в тканях гипоталамуса и ТТГ в тканях гипофиза (табл. 2).

В ткани гипоталамуса мышей контрольной группы I уровень ТГ-рилизинга имел разнонаправленные изменения в зависимости от пола мышей: у самцов показатель был снижен относительно значений у интактных самцов в 2,1 раза, у самок, напротив, повышен в 2,0 раза (табл. 2). При этом уровень ТТГ в тканях гипофиза у самцов не изменялся, а у самок был снижен в 1,5 раза ($p = 0,0003$). Очевидно, что и у самцов, и у самок функционирование центрального звена регуляции ГГТ оси было нарушено.

В контрольной группе II также отмечено разнонаправленное содержание ТРГ в тканях гипоталамуса: у самцов уровень был выше значений у интактных животных в 1,3 раза, а у самок – ниже в 1,5 раза (табл. 2). При этом уровень ТТГ в тканях гипофиза самцов не изменялся, а у самок был ниже значений у животных аналогичного пола в 1,4 раза. В этой группе животных рост карциномы Льюис вызывал дисфункцию центрально звена регуляции ГГТ оси только у самцов, но не у самок.

Таблица 1. Уровень ТГ в сыворотке крови мышей при различных состояниях
Table 1. The level of TH in the blood serum of mice in various conditions

Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/л / TSH, mIU/L	Т3, нмоль/л / T3, nmol/L	Т4, нмоль/л / T4, nmol/L	FT4, пмоль/л / FT4, pmol/L
Самки / Female mice				
Интактные / Intacts	$0,14 \pm 0,008$ $p^3 = 0,0005$	$1,74 \pm 0,11$	$33,8 \pm 5,3$ $p^3 = 0,0000$	$14,1 \pm 1,4$
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control (hyperthyroidism)	$0,09 \pm 0,008$ $p^1 = 0,0009$ $p^3 = 0,0000$	$3,4 \pm 0,55$ $p^1 = 0,0120$	$25,8 \pm 3,6$	$10,6 \pm 0,85$ $p^3 = 0,0000$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	$0,49 \pm 0,07$ $p^1 = 0,0005$ $p^3 = 0,0002$	$1,4 \pm 0,13$ $p^3 = 0,0148$	$21,4 \pm 1,7$ $p^1 = 0,0482$ $p^3 = 0,0000$	$8,9 \pm 0,56$ $p^1 = 0,0040$
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism)	$0,07 \pm 0,01$ $p^1 = 0,0003$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$	$6,6 \pm 0,5$ $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0009$	$20,4 \pm 1,9$ $p^1 = 0,0365$ $p^3 = 0,0020$	$7,8 \pm 0,5$ $p^1 = 0,0009$ $p^3 = 0,0000$
Самцы / Male mice				
Интактные / Intacts	$0,09 \pm 0,008$	$1,9 \pm 0,11$	$77,6 \pm 4,1$	$16,2 \pm 0,75$
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	$0,01 \pm 0,001$ $p^1 = 0,0000$	$3,4 \pm 0,37$ $p^1 = 0,0020$	$34,5 \pm 3,5$ $p^1 = 0,0000$	$5 \pm 0,43$ $p^1 = 0,0000$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	$0,097 \pm 0,009$	$1,9 \pm 0,12$	$65,5 \pm 3,1$ $p^1 = 0,0349$	$8,6 \pm 0,53$ $p^1 = 0,0000$
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	$0,014 \pm 0,0009$ $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	$3,9 \pm 0,37$ $p^1 = 0,0002$ $p^2 = 0,0002$	$36,1 \pm 3,5$ $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	$14,6 \pm 0,99$ $p^1 = 0,0001$

Примечание: значение p по сравнению с: p^1 – интактными животными соответствующего пола, p^2 – животными с карциномой Льюис соответствующего пола, p^3 – с самцами соответствующей группы наблюдения.

ТТГ – тиреотропный гормон, Т3 – трийодтиронин, Т4 – общий тироксин, FT4 – свободный тироксин.

Note: the value of p compared with: p^1 – intact animals of the corresponding sex, p^2 – animals with Lewis carcinoma of the corresponding sex, p^3 – with males of the corresponding observation group.

TSH – thyroid stimulating hormone, T3 – triiodothyronine, T4 – total thyroxine, FT4 – free thyroxine.

В тканях гипоталамуса самцов мышей основной группы уровень ТРГ был ниже показателя у интактных животных в 8,7 раз (направленность изменения аналогична группе самцов, получавших Тиромель), уровень ТТГ в тканях гипофиза этих животных тоже был ниже контрольных значений в 1,3 раза (направленность изменения аналогична группе самцов с ростом карциномы Льюис на фоне эутироза). У самок этой группы уровень ТРГ в тканях гипоталамуса был выше показателя у интактных животных в 1,4 раза (направленность изменения аналогична группе самок, получавших Тиромель), а уровень ТТГ в тканях гипофиза этих животных не изменялся относительно показателя в контроле. В этой группе животных рост карциномы Льюис на фоне гипертиреоза вызывал дисфункцию центрального звена регуляции ГГТ оси только у самок, но не у самцов, в отличие от группы с самостоятельным ростом опухоли.

Далее представляло интерес изучить влияние изменений в функционировании ГГТ оси на содержание гормонов в тканях органа-мишени – щитовидной железы у животных при различных состояниях (табл. 3).

У самок контрольной группы I уровень ТТГ в тканях щитовидной железы был выше контрольных значений в 2,1 раза, уровень Т3, напротив, был ниже в 2,5 раза, содержание Т4 и FT4 оставалось без изменений (табл. 3). Другая направленность показателей имела место в тканях щитовидной железы у самцов: уровень ТТГ оставался в норме, Т3 был снижен в 1,5 раза, а Т4 и FT4, напротив, был увеличен в 1,3 раза и 2,3 раза соответственно.

Аналогичная картина отмечена в тканях щитовидной железы самок при росте карциномы Льюис на фоне эутироза: ТТГ выше контрольных величин в 2,1 раза, Т3 ниже в 2,3 раза, неизменные уровни Т4 и FT4 (табл. 3). В тканях щитовидной железы самцов этой группы уровень ТТГ, Т4 и FT4 не имел

Таблица 2. Уровень ТГ-рилизинг гомона в тканях гипоталамуса и ТТГ в тканях гипофиза у мышей при различных состояниях
Table 2. The level of TSH-releasing hormone in hypothalamic tissues and TSH in pituitary tissues in mice with various conditions

Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/г тк гипофиз / TSH, mIU/g of tissue hypophysis	ТРГ, пг/г тк гипоталамус / TRH, pg/g of tissue hypothalamus
Самки / Female mice		
Интактные / Intacts	0,17 ± 0,01	57,8 ± 6,0 $p^3 = 0,0020$
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control (hyperthyroidism)	0,11 ± 0,009 $p^1 = 0,0003$ $p^3 = 0,0027$	115,7 ± 9,0 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,12 ± 0,01 $p^1 = 0,0033$	38,1 ± 3,8 $p^1 = 0,0096$ $p^3 = 0,0000$
Основная (гипертиреоз+ LLC) / Main (hyperthyroidism+ LLC)	0,15 ± 0,01	83,2 ± 7,8 $p^1 = 0,0157$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0000$
Самцы / Male mice		
Интактные / Intacts	0,16 ± 0,01	87,2 ± 6,2
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,16 ± 0,01	41,5 ± 3,8 $p^1 = 0,0000$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,15 ± 0,01	109,9 ± 8,9 $p^1 = 0,0450$
Основная (гипертиреоз+ LLC) / Main (hyperthyroidism+ LLC)	0,12 ± 0,01 $p^1 = 0,0193$	10,0 ± 0,96 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$

Примечание: значение p по сравнению с: p^1 – интактными животными соответствующего пола, p^2 – животными с карциномой Льюис соответствующего пола, p^3 – с самцами соответствующей группы наблюдения; ТТГ – тиреотропный гормон, ТРГ – тиреотропин-рилизинг гормон.
 Note: the value of p compared with: p^1 – intact animals of the corresponding sex, p^2 – animals with Lewis carcinoma of the corresponding sex, p^3 – with males of the corresponding observation group; TSH – thyroid-stimulating hormone, TRH – thyrotropin-releasing hormone.

достоверных отличий от нормативных величин, а ТЗ оказался снижен в 2,4 раза. У самцов с ростом карциномы Льюис на фоне эутироза, в отличие от животных, получавших Тиромель, уровни ТЗ и FT4 оказались ниже в 1,6 раза и в 1,9 раза соответственно относительно соответствующих показателей интактных животных (табл. 3).

У животных основной группы уровень ТТГ в щитовидной железе соответствовал показателям, наблюдаемым в контрольных группах: у самок превышал норму в 2 раза, у самцов отличий выявлено не было (табл. 3). У самок в щитовидной железе содержание Т4 не отличалось от показателей интактных животных, тогда как содержание FT4 было повышено в 1,4 раза. Концентрация ТЗ в щитовидной железе у 73,3 % самок оказалась в 1,8 раза ниже, чем в норме, а у 26,7 % – выше в 2,6 раза. У сам-

цов уровни Т4 и FT4 превышали показатели нормы в 1,3 раза и в 1,8 раза соответственно, а концентрация ТЗ у 73,3 % животных оказалась в 2,1 раза выше и только у 26,7 % – в 3,8 раза ниже, чем у интактных самцов.

Так как кожа является самым большим органом, обладающим свойствами эндокринной железы, а трансплантация злокачественной опухоли осуществлялась подкожно, было проведено исследование содержания ТГ и ТТГ в образцах непораженной кожи (табл. 4).

Оказалось, что у самок с индуцированным гипертиреозом в коже были снижены уровни ТТГ и Т4 в среднем в 1,4 раза, но повышено содержание ТЗ в 2,7 раза, без изменений осталось содержание FT4 и ТРГ (табл. 4). У самцов с гипертиреозом, как и у самок, концентрация ТТГ была ниже, чем

Таблица 3. Уровень ТГ в тканях щитовидной железы у мышей при различных состояниях
Table 3. The level of TH in thyroid tissues in mice with various conditions

Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/г тк / TSH, IU/g t	ТЗ, нмоль/г тк / T3, nmol/g t	Т4, нмоль/г тк / T4, nmol/g t	FT4, пмоль/г тк / FT4, pmol/g t
Самки / Female mice				
Интактные / Intacts	0,06 ± 0,004 <i>p</i> ³ = 0,0014	1,7 ± 0,12 <i>p</i> ³ = 0,0000	47,4 ± 4,0	12,1 ± 0,77
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,13 ± 0,01 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0014	0,67 ± 0,07 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0000	39,0 ± 2,3 <i>p</i> ³ = 0,0028	10,7 ± 0,78 <i>p</i> ³ = 0,0000
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,13 ± 0,01 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0001	0,73 ± 0,005 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0000	39,2 ± 2,7	11,8 ± 0,8 <i>p</i> ³ = 0,0123
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,12 ± 0,007 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0002	0,96 ± 0,08 (<i>n</i> = 11) <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0150	36,5 ± 4,2 <i>p</i> ³ = 0,0015	16,6 ± 1,0 <i>p</i> ¹ = 0,0015 <i>p</i> ² = 0,0008 <i>p</i> ³ = 0,0018
		4,4 ± 0,58 (<i>n</i> = 4) <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0000 <i>p</i> ³ = 0,0479		
Самцы / Male mice				
Интактные / Intacts	0,09 ± 0,007	3,4 ± 0,26	42,5 ± 3,3	13,4 ± 0,99
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,08 ± 0,007	2,3 ± 0,23 <i>p</i> ¹ = 0,0036	57,2 ± 5,1 <i>p</i> ¹ = 0,0217	30,3 ± 3,8 <i>p</i> ¹ = 0,0001
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,08 ± 0,007	1,4 ± 0,13 <i>p</i> ¹ = 0,0000	47,4 ± 3,4	15,6 ± 1,2
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,08 ± 0,006	0,9 ± 0,09 (<i>n</i> = 4) <i>p</i> ¹ = 0,0001	56,5 ± 3,8 <i>p</i> ¹ = 0,0097	24,6 ± 2,1 <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0008
		7,3 ± 0,76 (<i>n</i> = 11) <i>p</i> ¹ = 0,0000 <i>p</i> ² = 0,0000		

Примечание: значение p по сравнению с: p^1 – интактными животными соответствующего пола, p^2 – животными с карциномой Льюис соответствующего пола, p^3 – с самцами соответствующей группы наблюдения; ТТГ – тиреотропный гормон, ТЗ – трийодтиронин, Т4 – общий тироксин, FT4 – свободный тироксин.

Note: the value of p compared with: p^1 – intact animals of the corresponding sex, p^2 – animals with Lewis carcinoma of the corresponding sex, p^3 – with males of the corresponding observation group; TSH – thyroid-stimulating hormone, T3 – triiodothyronine, T4 – total thyroxine, FT4 – free thyroxine.

у интактных животных в 1,7 раза, кроме того, снизился уровень ТРГ в 2,3 раза, без изменения осталось содержание Т4 и FT4, но повысился уровень Т3 более чем в 10 раз.

При росте карциномы Льюис, по сравнению с показателями у интактных животных, в коже самок установлено повышение уровня ТТГ – в 1,4 раза, ТРГ – в 2,3 раза, Т3 – в 2,1 раза, но снижение концентрации Т4 – в 1,5 раза без изменения FT4. У самцов с карциномой Льюис уровни ТТГ, ТРГ, Т4 и FT4 в коже не отличались от соответствующих показателей интактных животных, а содержание Т3 уменьшалось в 1,8 раза (табл. 4).

В основной группе, по сравнению с показателями интактных животных, у самок не обнаружены какие-либо изменения содержания ТТГ и FT4, однако повысился уровень Т3 в 22,9 раза на фоне снижения Т4 в 1,4 раза и ТРГ в 2,5 раза. У самцов основной группы в коже была повышена концентрация Т3 в 11,9 раза, снижен ТРГ в 8,3 раза, без значимых различий

остальных показателей, по сравнению с интактными животными (табл. 4).

Далее было проведено сравнение уровня ТГ и ТТГ у мышей в опухоли в зависимости наличия или отсутствия индуцированного гипертиреоза (табл. 5).

Оказалось, что у самок основной группы в образцах опухоли был выше ТРГ в 1,8 раза, Т3 и Т4 в 2,3 раза и в 1,4 раза соответственно, но ниже в 1,5 раза ТТГ по сравнению с показателями у самок группы контроля 2 (табл. 5). У самцов основной группы, по сравнению с группой контроля 2, в образцах опухоли был повышен в 1,5 раза только уровень Т3, но снижен в 5,6 раза содержание ТРГ, остальные показатели не имели значимых отличий. В результате исследования оказалось, что у самцов и самок основной группы не выявлены различия в содержании ТГ и ТТГ, тогда как при росте карциномы Льюис на фоне эутиреоза у самок был в среднем в 1,5 раза выше уровень ТТГ, но ниже Т3, по сравнению с самцами контрольной группы 2 (табл. 5).

Таблица 4. Содержание ТГ и ТТГ у мышей в образцах кожи при различных воздействиях
Table 4. The content of TH and TSH in mice in skin samples under various influences

Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/г тк / TSH, IU/g t	Т3, нмоль/г тк / T3, nmol/g t	Т4, нмоль/г тк / T4, nmol/g t	FT4, пмоль/г тк / FT4, pmol/g t	ТРГ, пг/г тк / TRH, pg/g t
Самки / Female mice					
Интактные / Intacts	0,83 ± 0,08	0,07 ± 0,005	33,0 ± 1,9	9,6 ± 0,74	18,0 ± 1,87 $p^3 = 0,0032$
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,59 ± 0,04 $p^1 = 0,0178$	0,19 ± 0,02 $p^1 = 0,0000$ $p^3 = 0,0002$	24,0 ± 1,6 $p^1 = 0,0307$	11,3 ± 1,2	17,6 ± 1,82
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	1,15 ± 0,13	0,15 ± 0,01 $p^1 = 0,0002$ $p^3 = 0,0000$	21,7 ± 1,7 $p^1 = 0,0068$ $p^3 = 0,0370$	8,9 ± 0,9	42,1 ± 7,4 $p^1 = 0,0079$
Основная (гипертиреоз+ LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,66 ± 0,09 $p^2 = 0,0115$	1,6 ± 0,17 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$ $p^3 = 0,0022$	24,2 ± 1,9	9,0 ± 0,67	7,1 ± 0,94 $p^1 = 0,0002$ $p^2 = 0,0005$ $p^3 = 0,0202$
Самцы / Male mice					
Интактные / Intacts	1,0 ± 0,1	0,07 ± 0,009	26,3 ± 2,4	8,5 ± 0,58	35,7 ± 4,5
Контроль 1 (гипертиреоз) / Control 1 (hyperthyroidism)	0,59 ± 0,06 $p^1 = 0,0054$	0,73 ± 0,1 $p^1 = 0,0000$	28,1 ± 1,9	9,9 ± 0,94	15,7 ± 1,8 $p^1 = 0,0013$
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,8 ± 0,1	0,04 ± 0,004 $p^1 = 0,0158$	27,0 ± 1,5	9,6 ± 0,72	38,1 ± 4,9
Основная (гипертиреоз+ LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,72 ± 0,09	0,83 ± 0,1 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$	28,8 ± 2,5	10,6 ± 0,68 $p^1 = 0,0366$	4,3 ± 0,44 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0000$

Примечание: значение p по сравнению с: p^1 – интактными животными соответствующего пола, p^2 – животными с карциномой Льюис соответствующего пола, p^3 – с самцами соответствующей группы наблюдения; ТГ – тиреоидные гормоны, ТТГ – тиреотропный гормон, Т3 – трийодтиронин, Т4 – общий тироксин, FT4 – свободный тироксин.

Note: the value of p compared with: p^1 – intact animals of the corresponding sex, p^2 – animals with Lewis carcinoma of the corresponding sex, p^3 – with males of the corresponding observation group; TH – thyroid hormones, TSH – thyroid-stimulating hormone, T3 – triiodothyronine, T4 – total thyroxine, FT4 – free thyroxine.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что интактные самцы и самки отличались по содержанию ТГ и ТТГ в крови, гипоталамусе и щитовидной железе. Имеются редкие литературные сведения о том, что концентрации сывороточных ТТГ и ТГ, а также экспрессия различных элементов, ответственных за базальную активность ГГТ оси, различаются у самцов и самок грызунов [10, 11]. Установлено, что и дисфункция щитовидной железы имеет половую специфичность и по-разному протекает в зависимости от пола и возраста объекта [12].

В исследовании были установлены половые особенности развития гипертиреоза у мышей: наряду с однонаправленными изменениями показателей ТЗ и ТТГ в крови были зафиксированы разнонаправленные, в зависимости от пола животных, изменения в продукции регуляторных пептидных гормонов гипоталамусом и гипофизом. У самок с индуцированным гипертиреозом выявлено повышение содержания ТРГ в гипоталамусе, но снижение ТТГ в гипофизе. У самцов мышей введение Тиромеля, напротив, привело к снижению уровня ТРГ в гипоталамусе, без каких-либо изменений концентрации ТТГ в гипофизе. Кроме того, у самцов оказались гораздо более выраженными, по сравнению с самками, изменения показателей ТТГ в сыворотке крови, а также ТЗ в коже. В клинической практике именно изменения показате-

телей ТТГ в крови являются диагностическими маркерами клинического или субклинического гипертиреоза [13]. Низкий уровень в сыворотке крови ТТГ и высокие концентрации ТЗ у мышей, принимавших Тиромель, были основанием для констатации появления гипертиреоза. Однако, как выяснилось, ответная реакция центральных регуляторных звеньев на высокие дозы активного ТЗ имеет свои особенности в зависимости от пола животного. С физиологической точки зрения, гипоталамус высвобождает ТРГ в ответ на низкий уровень циркулирующего ТТГ [14], как это произошло у самок, в то же время у самцов, очевидно, синтез ТРГ тормозился высокими показателями в сыворотке ТЗ, несмотря на крайне низкий уровень ТТГ в крови. Как показали исследования, реакция ТТГ гипофиза на ТРГ не всегда коррелирует с клиническим или биохимическим статусом щитовидной железы. В настоящее время считают, что нарушение секреции ТТГ может быть вызвано состояниями, поражающими как гипоталамус, так и гипофиз, либо оба центра сразу [14]. У животных с индуцированным гипертиреозом в органе-продуценте – щитовидной железе отмечалось снижение ТЗ, при этом содержание прогормона Т4 у самцов оказалось повышено, тогда как у самок не отличалось от показателей интактных животных. Экспериментальные исследования подтверждают тот факт, что показатели ТГ в крови не отражают их уровень в органе-продуценте и в тканях организма [8, 9, 15].

Таблица 5. Содержание ТГ и ТТГ в образцах опухоли у мышей с карциномой Льюис, растущей самостоятельно или на фоне индуцированного гипертиреоза Table 5. The content of TH and TSH in tumor samples from mice with Lewis carcinoma growing independently or against the background of induced hyperthyroidism					
Группы / Groups	ТТГ, мМЕ/г тк / TSH, IU/g t	ТЗ, нмоль/г тк / T3, nmol/g t	Т4, нмоль/г тк / T4, nmol/g t	FT4, пмоль/г тк / FT4, pmol/g t	ТРГ, пг/г тк / TRH, pg/g t
Самки / Female mice					
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,78 ± 0,08 $p^2 = 0,0115$	0,13 ± 0,01 $p^2 = 0,0117$	22,7 ± 2,4	9,8 ± 0,57	84,4 ± 12,3 $p^2 = 0,0174$
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,53 ± 0,04 $p^1 = 0,0163$	0,3 ± 0,03 $p^1 = 0,0001$	30,7 ± 3,4	9,6 ± 0,55	151,5 ± 15,1 $p^1 = 0,0048$ $p^2 = 0,0000$
Самцы / Male mice					
Контроль 2 (рост LLC) / Control 2 (LLC growth)	0,53 ± 0,03	0,2 ± 0,02	29,7 ± 2,3	8,7 ± 0,38	139,9 ± 16,0
Основная (гипертиреоз + LLC) / Main (hyperthyroidism + LLC)	0,54 ± 0,04	0,3 ± 0,04 $p^1 = 0,0086$	33,4 ± 3,9	9,7 ± 0,8	25,0 ± 3,0 $p^1 = 0,0000$

Примечание: значение p по сравнению с: p^1 – опухоль контрольной группы соответствующего пола, p^2 – с самцами соответствующих групп наблюдения; ТГ – тиреоидные гормоны, ТТГ – тиреотропный гормон, ТЗ – трийодтиронин, Т4 – общий тироксин, FT4 – свободный тироксин, ТРГ – тиреотропин-рилизинг гормон, LLC – Lewis carcinoma.
Note: the p value compared to: p^1 of a control group tumor of the corresponding sex, p^2 is for males of the corresponding observation groups; TH – thyroid hormones, TSH – thyroid-stimulating hormone, T3 – triiodothyronine, T4 – total thyroxine, FT4 – free thyroxine, TRH – thyrotropin-releasing hormone, LLC – Lewis carcinoma.

Важным моментом оказалось то, что введение Тиромеля мышам повлияло и на уровень ТГ и ТТГ в коже, приводя к снижению содержания ТТГ и повышению содержания ТЗ у животных обоего пола. Известно, что кожа является самым большим и очень важным эндокринным органом, синтезирующим и метаболизирующим большинство гормонов, включая и тиреоидные [16]. Для нас изменение тиреоидного статуса в коже было значимым еще и по причине подкожного введения злокачественных клеток карциномы Льюис у мышей контрольной и основной групп.

Проведенный эксперимент показал, что женский и мужской организмы по-разному реагируют на введение Тиромеля начиная с центральных регуляторных структур и заканчивая периферической железой. Так как ГГТ ось играет ключевую роль в контроле энергетического гомеостаза [10], связано это может быть скорее всего с ее дифференциальной реакцией на стресс в зависимости от пола. Кроме того, в настоящее время имеются многоцентровые исследования, свидетельствующие о влиянии как пола, так и возраста на референсные значения ТТГ и ТГ в сыворотке [17, 18]. У самок мышей происходит повышенная экскреция гипоталамусом ТРГ, который вызывает парадоксальное снижение секреции гипофизом ТТГ, и накопление его в щитовидной железе, при этом повышение ТЗ в сыворотке крови можно связать с высоким уровнем активности внетиреоидных дейодиназ, так как в щитовидной железе уровень ТЗ падает. У самцов введение Тиромеля снижает синтез гипоталамусом ТРГ, что, однако, не влияет на уровень ТТГ в гипофизе и в щитовидной железе. Повышение ТЗ в крови также, как и у самок, можно связать с высокой активностью внетиреоидных дейодиназ, так как в щитовидной железе уровень ТЗ снижался, на фоне роста Т4. Обобщая результаты, можно сказать, что уровни ТГ и ТТГ в крови не объясняют механизмы возникновения того или иного дисбаланса, которые могут существенно различаться в зависимости от половой принадлежности субъекта.

Рассмотрение второй контрольной группы – мышей с подкожно перевитой карциномой Льюис, также показало половую специфику влияния злокачественного роста на ГГТ регуляторную ось. Мы считаем, что у животных развился синдром эутиреоидного расстройства, который сопровождался снижением уровней Т4 и FT4, без изменения ТЗ у мышей обоего пола, и повышением ТТГ только у самок.

Известно, что во время различных как физиологических, так и патологических состояний, которые изменяют гомеостаз организма, ГГТ ось изменяет свою активность для приспособления к создавшимся условиям и сохранения жизнеспособности организма. Происходит это при различных соматических забо-

леваниях, а также при голодании, интенсивных тренировках и низких температурных воздействиях [19]. Следует отметить, что существует половой диморфизм в контроле активности ГГТ оси, возникающий не только из-за половых стероидов, но также из-за различий в диете, физической активности и дифференциальной реакции на стресс [10, 20]. Кроме того, механизмы развития синдрома эутиреоидного расстройства при голодании и тяжелых инфекциях совершенно различны [19].

Считают, что нормальные механизмы обратной связи в ГГТ оси изменяются, вызывая преходящее состояние нарушения центрального звена, что является важной адаптивной реакцией на снижение затрат энергии до тех пор, пока не будет устранен неблагоприятный стимул [19]. Рост злокачественной опухоли является критическим, угрожающим жизни организма состоянием, однако сложность интерпретации реакции ГГТ оси при онкологическом заболевании, в отличие от любых других патологических состояний, заключается в том, что при развитии опухоли начинает вырабатывать различные регуляторные пептиды, гормоны, биогенные амины самостоятельно регулируя свой рост и, возможно, в какой-то момент подчиняя регуляторные системы организма своим сигналам.

В нашем исследовании было показано, что рост карциномы Льюис у самок проходил на фоне снижения регуляторных пептидов гипоталамуса и гипофиза, тогда как у самцов, на фоне повышения ТРГ гипоталамуса, без изменения уровня ТТГ в гипофизе. Имеются данные о том, что гиперметилирование ДНК в ТРГ выявлено при различных злокачественных поражениях, а уровень ТРГ снижается при различных видах рака, включая плоскоклеточный рак шейки матки, эндоцервикальную аденокарциному и рак яичников, но в больших количествах экспрессируется при лейкемии [21]. Кроме того, есть данные о том, что стимуляцию синтеза ТРГ гипоталамусом можно использовать в качестве функционального теста щитовидной железы и резерва ТТГ в гипофизе [22].

Для щитовидной железы у мышей с карциномой Льюис было характерно снижение уровня ТЗ без изменения образования Т4, что совершенно не сказалось на показателях ТГ в сыворотке. Это еще раз подтверждает тот факт, что синдром эутиреоидного расстройства является патологией не щитовидной железы, а изменением функционирования ГГТ оси в ответ на патологическое воздействие, в данном случае – рост злокачественной опухоли. Кроме того, нами выявлены половые особенности содержания ТГ в коже у мышей с карциномой Льюис – у самок активность экстратиреоидных дейодиназ, по всей видимости, была повышена, что способствовало

росту Т3 на фоне снижения Т4, но не FT4, тогда как у самцов, напротив, снижена активность фермента, в результате чего уровень Т3 оказался ниже.

Самой интересной оказалась основная группа животных, у которых рост карциномы Льюис проходил на фоне индуцированного гипертиреоза – таким образом мы наблюдали сложное сочетание наложения синдрома эутиреоидного расстройства и коморбидной патологии – гипертиреоза. Известно, что наличие коморбидного заболевания может существенно усугубить течение злокачественного процесса [23].

Известно, что гипертиреоз как коморбидное заболевание, с одной стороны, влияет на концентрацию триглицеридов в крови, повышение кровяного давления и концентрацию холестерина и липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови [24]. С другой стороны, известно стимулирующее действие высоких показателей ТГ на пролиферацию клеток [25]. Супрессивная терапия ТТГ является эффективной терапевтической стратегией для комбинированной блокады иммунных контрольных точек при раке щитовидной железы и глиоме [26].

Показатели крови демонстрировали наличие гипертиреоза у мышей обоего пола – сниженный уровень ТТГ и повышенный Т3, на фоне низкого Т4 как у самок, так и у самцов, что возможно, являлось «отголоском» эутиреоидного синдрома. Направленность изменений уровня ТРГ в гипоталамусе оказалась такая же, как и у мышей при приеме Тиромеля – у самок повышение, а у самцов снижение, при этом реакция гипофиза в виде снижения уровня ТТГ на этот раз была зафиксирована только у самцов. Известно, что физиологическая активность ГГТ оси контролируется высвобождением ТРГ из гипоталамуса, который связывается со своим рецептором 1-го типа в тиреотропах передней доли гипофиза, стимулируя синтез и высвобождение ТТГ [10]. В то же время эктофермент, расщепляющий ТРГ, может его инактивировать до того, как он попадет в портальные сосуды, а на активность этого фермента *in vivo* оказывают влияние разные факторы, в том числе, и гипертиреоз [27].

В норме в щитовидной железе ТТГ связывается со своим рецептором в фолликулярных клетках, где он стимулирует синтез ТГ [28]. Однако у мышей основ-

ной группы были выявлены половые особенности: у 73 % самок повышение ТТГ в ткани щитовидной железы вызывало снижение Т3 на фоне нормального Т4 и повышенного FT4 и только у 27 % самок уровень Т3 возрастал; у 73 % самцов, напротив, Т3 оказался повышен на фоне высоких значений Т4 и FT4, но без изменений в уровне ТТГ.

Обращает на себя внимание резкое, гораздо более выраженное, чем в остальных группах повышение уровня Т3 в коже как у самцов, так и у самок основной группы. Затем это сказалось и на подкожно перевитой карциноме Льюис – в образцах опухоли уровень Т3 превышал показатели у животных контрольной группы. Большинство исследований показали, что клинический гипертиреоз увеличивает риск развития некоторых солидных злокачественных новообразований, в то время как гипотиреоз может снизить агрессивность или задержать начало рака [29, 30]. Мы связываем значительный прирост объемов злокачественной опухоли у животных основной группы также и с активацией Т3 пролиферативных процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенному исследованию, можно сказать, что рост карциномы Льюис на фоне индуцированного гипертиреоза оказался процессом с многофакторным воздействием. С одной стороны, высокие показатели Т3 не только в сыворотке крови, но и в коже у животных обоего пола, обеспечивали дополнительный пролиферативный стимул для клеток опухоли, что способствовало развитию подкожного опухолевого узла карциномы легкого Льюис значительно большего объема у мышей, получающих Тиромель, по сравнению с мышами из группы контроля. С другой стороны, мы отметили различную направленность, в зависимости от пола животных, изменений в звеньях центральной регуляции ГГТ оси – гипоталамусе и гипофизе, а также в щитовидной железе, что свидетельствует о специфических механизмах реализации двух патологических процессов – росте злокачественной опухоли, способствующему развитию синдрома эутиреоидного расстройства, и коморбидной патологии – индуцированного гипертиреоза.

Список источников

1. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017 May;173:135–145. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.012>
2. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Oct;3(10):816–825. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00225-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00225-9)

3. Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 17;22(12):6521. <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>
4. Petranović Oščariček P, Verburg FA, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, Vrachimis A, et al. Higher thyroid hormone levels and cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Mar;48(3):808–821. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05018-z> Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Mar;48(3):951–953. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05052-x>
5. Moretto FC, De Sibio MT, Luvizon AC, Olimpio RM, de Oliveira M, Alves CA, et al. Triiodothyronine (T3) induces HIF1A and TGFA expression in MCF7 cells by activating PI3K. *Life Sci*. 2016 Jun 1;154:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.04.024>
6. Małujto-Balcerska E, Pietras T. Deiodinase Types 1 and 3 and Proinflammatory Cytokine Values May Discriminate Depressive Disorder Patients from Healthy Controls. *J Clin Med*. 2023 Sep 24;12(19):6163. <https://doi.org/10.3390/jcm12196163>
7. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Ващенко Л. Н., Тодоров С. С., Черярина Н. Д., Салатова А. М., и др. Особенности синдрома эутиреоидного расстройства у больных раком молочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2023;10(3):21–31. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2>
8. 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>
9. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Трепитики Л. К., Черярина Н. Д., Димитриади С. Н., Пржедецкий Ю. В. 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. Естественные науки*. 2017;(3–2):118–124.
10. Parra-Montes de Oca MA, Sotelo-Rivera I, Gutiérrez-Mata A, Charli JL, Joseph-Bravo P. Sex Dimorphic Responses of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis to Energy Demands and Stress. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Oct 20;12:746924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.746924>
11. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Салатова А. М., Аракелова А. Ю. Влияние роста перевивной карциномы Герена у крыс на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляторных осей организма. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(2):134. <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
12. Rakov H, Engels K, Hönes GS, Brix K, Köhrle J, Moeller LC, et al. Sex-specific phenotypes of hyperthyroidism and hypothyroidism in aged mice. *Biol Sex Differ*. 2017 Dec 22;8(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0159-1>
13. Zhang X, Tian L, Teng D, Teng W. The Relationship between Thyrotropin Serum Concentrations and Thyroid Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 17;15(20):5017. <https://doi.org/10.3390/cancers15205017>
14. Mathew P, Kaur J, Rawla P, Fortes K. Hyperthyroidism (Nursing). 2023 Mar 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
15. 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. Естественные науки*. 2017;198(4–2):76–83.
16. Slominski RM, Raman C, Elmets C, Jetten AM, Slominski AT, Tuckey RC. The significance of CYP11A1 expression in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Jun 15;530:111238. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111238>
17. Xing D, Liu D, Li R, Zhou Q, Xu J. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Sep;95(3):378–389. <https://doi.org/10.1111/cen.14454>
18. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. *Thyroid*. 2023 Apr;33(4):428–439. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567> Epub 2023 Mar 22. Erratum in: *Thyroid*. 2023 Sep;33(9):1134. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567.correx>
19. Feldt-Rasmussen U, Effraïmidis G, Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Apr 5;525:111173. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111173>
20. Vaudry H, Schoofs L, Civelli O, Kojima M. Editorial: Neuropeptide GPCRs in neuroendocrinology, Volume II. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 21;14:1219530. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1219530>
21. Gao Y, Zhou JF, Mao JY, Jiang L, Li XP. Identification of the Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) as a Novel Biomarker in the Prognosis for Acute Myeloid Leukemia. *Biomolecules*. 2022 Sep 23;12(10):1359. <https://doi.org/10.3390/biom12101359>
22. Černá P, Antonakakis M, Peralta J, Kofron K, Hawley J, Morris A, Lappin MR. Total thyroxine and thyroid-stimulating hormone responses of healthy cats to different doses of thyrotropin-releasing hormone. *J Vet Diagn Invest*. 2024 Jan;36(1):56–61. <https://doi.org/10.1177/10406387231212816>

23. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитак Л. К., Котиева И. М. Способ модификации хронической болью злокачественного роста меланомы B16 у мышей. Патент на изобретение RU 2650587 C1, 16.04.2018. Заявка № 2017114818 от 26.04.2017.
24. Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 May 13;11:2042018820917869. <https://doi.org/10.1177/2042018820917869>
25. Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Feb 13;10:59. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00059>
26. Wu Z, Xi Z, Xiao Y, Zhao X, Li J, Feng N, et al. TSH-TSHR axis promotes tumor immune evasion. *J Immunother Cancer.* 2022 Jan;10(1):e004049. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004049>
27. Charli JL, Rodríguez-Rodríguez A, Hernández-Ortega K, Cote-Vélez A, Uribe RM, Jaimes-Hoy L, Joseph-Bravo P. The Thyrotropin-Releasing Hormone-Degrading Ecto-enzyme, a Therapeutic Target? *Front Pharmacol.* 2020 May 8;11:640. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00640>
28. Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Jun;15(6):323–338. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8>
29. Leung JH, Wang SY, Leung HWC, Yu TS, Chan ALF. Hypothyroidism and hyperthyroidism related to gynecologic cancers: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2024 Jan 22;14(1):1892. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50439-z>
30. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., и др. Изменение патофизиологии роста опухоли и функциональной активности гипоталамо-гипофизарнотиреоидной 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>

References

1. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017 May;173:135–145. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.012>
2. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Oct;3(10):816–825. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00225-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00225-9)
3. Babić Leko M, Gunjača I, Pleić N, Zemunik T. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 17;22(12):6521. <https://doi.org/10.3390/ijms22126521>
4. Petranović Oščariček P, Verburg FA, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, Vrachimis A, et al. Higher thyroid hormone levels and cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Mar;48(3):808–821. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05018-z>. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Mar;48(3):951–953. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05052-x>
5. Moretto FC, De Sibio MT, Luvizon AC, Olimpio RM, de Oliveira M, Alves CA, et al. Triiodothyronine (T3) induces HIF1A and TGFA expression in MCF7 cells by activating PI3K. *Life Sci.* 2016 Jun 1;154:52–57. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.04.024>
6. Małujto-Balcerska E, Pietras T. Deiodinase Types 1 and 3 and Proinflammatory Cytokine Values May Discriminate Depressive Disorder Patients from Healthy Controls. *J Clin Med.* 2023 Sep 24;12(19):6163. <https://doi.org/10.3390/jcm12196163>
7. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Vashchenko LN, Todorov SS, Cheryarina ND, Salatova AM, et al. Characteristics of euthyroid sick syndrome in patients with breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal. (Issled. prakt. med.).* 2023;10(3):21–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2>
8. Кит ОИ, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND. Gender differences in the function of thyroid gland in the dynamics of the growth of transplantable B16/F10 melanoma in mice. *Russian Journal of Oncology.* 2016;21(5):253–258. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258>
9. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Cheryarina ND, Dimitriadi SN, Przhedetskiy YuV. Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on hypothalamic-pituitary-adrenal and thyroid axes in male and female mice. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences.* 2017;(3–2):118–124. (In Russ.).
10. Parra-Montes de Oca MA, Sotelo-Rivera I, Gutiérrez-Mata A, Charli JL, Joseph-Bravo P. Sex Dimorphic Responses of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis to Energy Demands and Stress. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 20;12:746924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.746924>
11. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND, Salatova AM, Arakelova AY. Influence of transplantable guerin's carcinoma in rats on activity of hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal regulatory axes of the body. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;(2):134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
12. Rakov H, Engels K, Hönes GS, Brix K, Köhrle J, Moeller LC, et al. Sex-specific phenotypes of hyperthyroidism and hypothyroidism in aged mice. *Biol Sex Differ.* 2017 Dec 22;8(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0159-1>

13. Zhang X, Tian L, Teng D, Teng W. The Relationship between Thyrotropin Serum Concentrations and Thyroid Carcinoma. *Cancers* (Basel). 2023 Oct 17;15(20):5017. <https://doi.org/10.3390/cancers15205017>
14. Mathew P, Kaur J, Rawla P, Fortes K. Hyperthyroidism (Nursing). 2023 Mar 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
15. Kotieva IM, Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Pogorelova JuA, et al. Hormone levels in thyroid tissues in the dynamics of growth of transplantable B16/F10 melanoma in female mice with chronic neurogenic pain. *Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences*. 2017;198(4–2):76–83. (In Russ.).
16. Slominski RM, Raman C, Elmets C, Jetten AM, Slominski AT, Tuckey RC. The significance of CYP11A1 expression in skin physiology and pathology. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Jun 15;530:111238. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111238>
17. Xing D, Liu D, Li R, Zhou Q, Xu J. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Sep;95(3):378–389. <https://doi.org/10.1111/cen.14454>
18. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. *Thyroid*. 2023 Apr;33(4):428–439. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567> Epub 2023 Mar 22. Erratum in: *Thyroid*. 2023 Sep;33(9):1134. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0567.correx>
19. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Apr 5;525:111173. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111173>
20. Vaudry H, Schoofs L, Civelli O, Kojima M. Editorial: Neuropeptide GPCRs in neuroendocrinology, Volume II. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 21;14:1219530. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1219530>
21. Gao Y, Zhou JF, Mao JY, Jiang L, Li XP. Identification of the Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) as a Novel Biomarker in the Prognosis for Acute Myeloid Leukemia. *Biomolecules*. 2022 Sep 23;12(10):1359. <https://doi.org/10.3390/biom12101359>
22. Černá P, Antonakakis M, Peralta J, Kofron K, Hawley J, Morris A, Lappin MR. Total thyroxine and thyroid-stimulating hormone responses of healthy cats to different doses of thyrotropin-releasing hormone. *J Vet Diagn Invest*. 2024 Jan;36(1):56–61. <https://doi.org/10.1177/10406387231212816>
23. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Kotieva IM. Modification method for the malignant growth of melanoma B16 in mice with chronic pain. Patent for the invention RU 2650587 C1, 04/16/2018. Application No. 2017114818 dated 04/26/2017. (In Russ.).
24. Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 May 13;11:2042018820917869. <https://doi.org/10.1177/2042018820917869>
25. Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Feb 13;10:59. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00059>
26. Wu Z, Xi Z, Xiao Y, Zhao X, Li J, Feng N, et al. TSH-TSHR axis promotes tumor immune evasion. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e004049. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004049>
27. Charli JL, Rodríguez-Rodríguez A, Hernández-Ortega K, Cote-Vélez A, Uribe RM, Jaimes-Hoy L, Joseph-Bravo P. The Thyrotropin-Releasing Hormone-Degrading Ecto-enzyme, a Therapeutic Target? *Front Pharmacol*. 2020 May 8;11:640. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00640>
28. Citterio CE, Targovnik HM, Arvan P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Jun;15(6):323–338. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8>
29. Leung JH, Wang SY, Leung HWC, Yu TS, Chan ALF. Hypothyroidism and hyperthyroidism related to gynecologic cancers: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2024 Jan 22;14(1):1892. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50439-z>
30. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova YuA, et al. 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. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

Каплиева Ирина Викторовна – д.м.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Web of Science ResearcherID: AAG-8731-2019

Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Web of Science ResearcherID: AAG-8748-2019

Шихлырова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Web of Science ResearcherID: Y-6275-2018

Трепитакти Лидия Константиновна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Web of Science ResearcherID: AAG-9218-2019

Гусарева Марина Александровна – к.м.н., заведующая отделением радиологии, врач-радиотерапевт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900, Web of Science ResearcherID: 2146892222

Удаленкова Ирина Александровна – к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>, SPIN: 2175-4570, AuthorID: 974753

Васильева Екатерина Олеговна – врач-радиотерапевт отделения радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>, SPIN: 9647-6469, Author ID: 1041099

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Позднякова Виктория Вадимовна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения опухолей кожи, мягких тканей и молочной железы №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3782-6899>, SPIN: 7306-2034, AuthorID: 700139, Scopus Author ID: 54380529400, Web of Science ResearcherID: AAT-6707-2020

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy CEO for Science, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, Author ID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, Web of Science ResearcherID: Y-1491-2018

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher at the Laboratory for the Study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, Author ID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, Web of Science ResearcherID: AAG-8708-2019

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, Author ID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, Web of Science ResearcherID: AAE-3540-2019

Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, Web of Science ResearcherID: AAG-8731-2019

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, Author ID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, Web of Science ResearcherID: AAG-8748-2019

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Senior Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, Author ID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229, Web of Science ResearcherID: Y-6275-2018

Lidia K. Trepitaki – Cand. Sci. (Biology), Researcher at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, Author ID: 734359, Scopus Author ID: 55357624700, Web of Science ResearcherID: AAG-9218-2019

Marina A. Gusareva – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Radiology Department, radiotherapist, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-9662>, SPIN: 9040-5476, AuthorID: 705242, Scopus Author ID: 56613594900

Irina A. Udalenkova – Cand. Sci. (Medicine), oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>, SPIN: 2175-4570, AuthorID: 974753

Ekaterina O. Vasileva – Radiotherapist of the Radiology Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3376-9214>, SPIN: 9647-6469, Author ID: 1041099

Nataliya D. Cheryarina – MD, laboratory assistant at the Laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, Author ID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Viktoria V. Pozdnyakova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Leading Researcher of the Department of Bone and Soft Tissue Tumors, National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3782-6899>, SPIN: 7306-2034, AuthorID: 700139, Scopus Author ID: 54380529400, Web of Science ResearcherID: AAT-6707-2020

Участие авторов:

Франциянц Е. М. – концепция эксперимента, анализ и интерпретация результатов;

Бандовкина В. А. – концепция и дизайн эксперимента, написание текста;

Каплиева И. В. – анализ и интерпретация результатов;

Нескубина И. В. – научное редактирование;

Сурикова Е. И. – научное редактирование;

Шихлярова А. И. – научное редактирование;

Трепитки Л. К. – проведение эксперимента;

Гусарева М. А. – анализ и интерпретация результатов;

Удаленкова И. А. – анализ и интерпретация результатов;

Васильева Е. О. – анализ и интерпретация результатов;

Черярина Н. Д. – выполнение РИА, редактирование рукописи, оформление библиографии;

Позднякова В. В. – анализ и интерпретация результатов.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – experimental concept, analysis and interpretation of results;

Bandovkina V. A. – concept and design of the experiment, writing the text;

Kaplieva I. V. – analysis and interpretation of the results;

Neskubina I. V. – scientific editing;

Surikova E. I. – scientific editing;

Shikhlyarova A. I. – scientific editing;

Trepitaki L. K. – conducting an experiment;

Gusareva M. A. – analysis and interpretation of the results;

Udalenkova I. A. – analysis and interpretation of the results;

Vasileva E. O. – analysis and interpretation of the results;

Cheryarina N. D. – RIA execution, manuscript editing, bibliography design;

Pozdnyakova V. V. – analysis and interpretation of the results.

All authors have made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.