



МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПРОФИЛАКТИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ 1,3-ДИЭТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ ТРИЙОДИДА НА ЭКТОПИЧЕСКИЙ РОСТ САРКОМЫ 45 В ЛЕГКОМ

А. И. Шихлярова[✉], Л. К. Трепитакки, Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, Е. М. Непомнящая, В. А. Бандовкина, И. В. Нескубина, Е. И. Сурикова

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

✉ shikhliarova.a@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение морфологических особенностей эктопического роста саркомы 45 в легком у крыс разного пола при проведении экспериментальной терапии с помощью 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 60 белых нелинейных крысах-самках и самцах, массой 180–220 г с трансфузией суспензии клеток саркомы 45 из подключичной вены в легкое и с последующим эктопическим ростом опухоли. Одновременно, *per os*, вводили 0,5 мл водного раствора 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида в разовой дозе 0,4 мг/кг. Морфологический контроль роста опухоли в легком проводили поэтапно с 1-й по 8-ю недели с визуальной оценкой изменений на микроскопе Axiovert (Carl 44 Zeiss, Германия) и программой визуализации изображений Axiovision 4 (Carl Zeiss, Германия).

Результаты. Установлено, что на смену первоначальной острой фазы редукции кровотока, внедрения опухолевых клеток и неопластического роста, под влиянием 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида происходит активация клеточного звена иммунитета, компенсаторное увеличение бронхоальвеолярных структур, регрессия опухолевых узлов и разрастание соединительной ткани. При этом, у самок наступает более быстрая перестройка защитных клеточных систем легкого и наблюдается регрессия опухоли.

Заключение. Морфологические проявления трийодида свидетельствуют о противоопухолевом влиянии 1,3-диэтилбензимидазолия, о возможности ингибирования эктопического роста саркомы 45 в легком и о высокой реактивности крыс-самок в отношении повреждающего влияния опухоли и скорости компенсации нарушенных легочных структур.

Ключевые слова:

белые беспородные крысы, саркома 45, 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид, морфология легких

Для корреспонденции:

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, 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 линия, д. 63

E-mail: shikhliarova.a@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>

SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103

Scopus Author ID: 6507723229

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (№ гос. учета НИР 115032420005 от 24.03.2015).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Шихлярова А. И., Трепитакки Л. К., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Непомнящая Е. М., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Сурикова Е. И. Морфологические признаки профилактирующего влияния 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида на эктопический рост саркомы 45 в легком. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3):39–51. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-3>

Статья поступила в редакцию 28.12.2021; одобрена после рецензирования 03.08.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Шихлярова А. И., Трепитакки Л. К., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Непомнящая Е. М., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Сурикова Е. И., 2022.

MORPHOLOGICAL SIGNS OF THE PROPHYLACTIC EFFECT OF 1,3-DIETHYLBENZIMIDAZOLIUM TRIIODIDE ON THE ECTOPIC GROWTH OF SARCOMA 45 IN THE LUNG

A. I. Shikhlyarova[✉], L. K. Trepitaki, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, E. M. Nepomnyashchaya, V. A. Bandovkina, I. V. Neskubina, E. I. Surikova

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

✉ shikhliarova.a@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. An analysis of morphological features of the lung sarcoma 45 ectopic growth in rats of different sexes in course of experimental therapy with 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide.

Materials and methods. Studies were carried out on 60 white nonlinear female and male rats weighing 180–220 g with transfusion of sarcoma cells 45 suspension from the subclavian vein into the lung, which resulted in subsequent ectopic tumor growth. At the same time, *per os*, 0.5 ml of an aqueous solution of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide in a single dose of 0.4 mg/kg was administered. Morphological control of the lung tumor growth was carried out in stages, weeks 1 through 8, while assessing visual changes with Axiovert microscope (Carl 44 Zeiss, Germany) as well as with Axiovision 4 image visualization program (Carl Zeiss, Germany).

Results. It was found out that, instead of the initial acute phase of blood flow reduction due to introduction of tumor cells resulting in neoplastic growth, activation of the immunity cellular link occurred under the influence of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide along with a compensatory increase in bronchoalveolar structures, regression of tumor nodes and proliferation of connective tissue. At the same time, in females, a more rapid restructuring of the protective cellular systems of the lung occurs, and tumor regression is observed.

Conclusion. The morphological manifestations of triiodide indicate the antitumor effect of 1,3-diethylbenzimidazolium on the possibility of inhibiting lung sarcoma 45 ectopic growth and demonstrate a high reactivity of female rats to the damaging effect of the tumor and the rate of disturbed pulmonary structures compensation.

Keywords:

white outbred rats, sarcoma 45, 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide, lung morphology

For correspondence:

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher, laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: shikhliarova.a@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>

SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103

Scopus Author ID: 6507723229

Funding: no funding of this work has been held. The work was performed within the framework of the state assignment of National Medical Research Centre for Oncology (No. 115032420005 dated 24.03.2015).

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Shikhlyarova A. I., Trepitaki L. K., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Nepomnyashchaya E. M., Bandovkina V. A., Neskubina I. V., Surikova E. I. Morphological signs of the prophylactic effect of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide on the ectopic growth of sarcoma 45 in the lung. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 39–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-3>

The article was submitted 28.12.2021; approved after reviewing 03.08.2022; accepted for publication 12.09.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире с каждым годом увеличивается заболеваемость и смертность от рака. По данным некоторых авторов, число первичных случаев в 2040 г. возрастет на 61,4 %, достигнув 27,5 миллионов [1]. Несмотря на все усилия, направленные на улучшение диагностики и лечения, пятилетняя выживаемость остается низкой для некоторых распространенных видов рака даже в развитых странах, а именно, менее 15 % для рака лёгких и желудка, ещё ниже – для пищевода и поджелудочной железы [2]. Поэтому внимание уделяется не только разработке высокотехнологичных методов хирургического и химиолучевого лечения, но и профилактике, как необходимой стратегии терапии рака [3].

Современная профилактическая медицина включает различные подходы для коррекции нарушений биохимических, генетических, иммунных, нейроэндокринных, энергетических и адаптационных процессов, вызванных ростом злокачественной опухоли. Однако, разработка таких подходов на клеточных линиях рака легкого *in vitro* невозможна, а *in vivo* затруднена в виду отсутствия перевивного штамма клеток рака легкого человека. Актуальность данного исследования опирается на разработку оригинальных моделей химического канцерогенеза и гематогенной трансплантации суспензии живых клеток злокачественной опухоли нелегочного происхождения в ткань легкого. В запатентованной модели был использован перевиваемый опухолевый штамм – саркомы 45, полученный З. Л. Байдаковой в 1949 г. из опухоли, индуцированной диметилбензантраценом в подкожной клетчатке крыс с хорошо известным строением веретенчатой саркомы, что позволило в условиях эктопического роста саркомы 45 раскрыть важные патогенетические аспекты, как со стороны поведения опухоли, так и структурно-метаболических преобразований органа-опухоленосителя [4–6]. Кроме того, в патогенезе саркомы 45 у крыс-самок и самцов были установлены гендерные различия в сроках формирования нарушений тканевого гомеостаза легких в отношении гормонального и перекисного метаболизма, состояния гидролитической, фибринолитической, калликреин-кининовой систем [7].

В экспериментах с изучением влияния физических факторов на регуляторные системы мозга, контролирующие гормонально-метаболический статус организма, был проведен морфологический анализ опосредованного противоопухолевого ответа легочной ткани на злокачественную агрессию и оценены возможности компенсаторных структурно-метаболических перестроек, наблюдающихся в процессе ингибирования роста опухоли [8–10].

Вместе с тем, опираясь на данные об использовании для профилактики рака фармакологических биотропных воздействий, необходимо прежде всего отметить роль иммунотерапии [11]. Известно, что опухолевые антигены, которые образуются в результате соматической мутации – неоантигены, могут влиять на реакцию пациента, на иммунотерапию и способствовать уменьшению размеров опухоли [12]. К перспективным препаратам профилактирующего противоопухолевого влияния относят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и препараты с антиоксидантной активностью. Однако применяемые НПВС обладают антиканцерогенной активностью преимущественно в отношении рака толстой кишки. Кроме того, длительное использование традиционных неселективных НПВС ограничивается их токсичностью [13; 14]. Существуют способы профилактики рака путём использования антиоксидантов: β -каротина, витаминов Е, С, селена, свидетельствующие о наличии связи между низкой обеспеченностью организма человека этими микронутриентами и высоким риском развития злокачественных новообразований [15]. Выявлено, что одновременное применение витаминов Е, С, β -каротина и селена расширяет спектр их химиофилактической активности. Показана роль микробиоты для организма и его систем, определены механизмы её участия в канцерогенезе и профилактике рака [16].

Важно отметить, что современные тенденции профилактирования роста злокачественных опухолей нацелены на понимание основных патогенетических механизмов нарушения центральной (ЦНС) и периферической (тканевой гомеостаз) регуляции. В таком случае, встает вопрос о перспективности биологической коррекции первичных нарушений со стороны гипоталамо-гипофизарной регуляции, как альтернативного пути нормализации органов-мишеней для профилактирования опухолевого процесса. В частности, при различных раках выявлено нарушение функционирования по регуляторной оси гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы [5; 6; 17; 18]. Риск развития рака, связанный с изменением функции щитовидной железы, обусловлен тем, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в росте, дифференцировке, развитии и обмене веществ [19]. Связываясь с ядерными рецепторами (TRs), гормоны щитовидной железы могут индуцировать или ингибировать транскрипцию генов. На доклинических и клинических моделях неоплазий различных органов были установлены антипролиферативные и противовоспалительные эффекты молекулярного йода, а также выявлен синергетический эффект при сочетании с доксорубицином [20; 21].

При всем многообразии исследований по участию йодсодержащих соединений в профилактике опухолевого роста, отсутствуют представления о гендерных различиях в реализации механизмов ингибирования злокачественного процесса, а также компенсаторных изменениях в органе-опухоленосителе, которые, в первую очередь, могут быть наглядно представлены в категориях морфогенеза. Представляется целесообразным провести поэтапное морфологическое исследование и дать визуальную оценку компенсаторного потенциала ткани легкого, как одного из наиболее поражаемого злокачественным процессом органа. Это позволит определить морфологические критерии обратимости неопластического роста под влиянием йодсодержащего препарата 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида у крыс обоего пола.

Цель исследования: поэтапное исследование морфологических особенностей ткани легкого у крыс разного пола при проведении экспериментальной терапии 1,3-диэтилбензимидазолием трийодидом эктопического роста саркомы 45.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводились на 60 белых нелинейных крысах обоего пола с начальным весом 180–220 г разводки вивария ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Работа с животными осуществлялась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС) и приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Моделирование злокачественного процесса в лёгких воспроизводили по методу Сидоренко Ю. С. и др., 2010 г. [4]. Штамм саркомы 45 был любезно предоставлен лабораторией комбинированной терапии опухолей Института экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАН. Для выделения клеток из стандартно растущей у животного-донора саркомы 45 в стерильных условиях вырезали периферическую часть опухоли, 2–3 раза отмывали ее от остатков крови стерильным физиологическим раствором, гомогенизировали, полученную опухолевую кашицу разводили стерильным физиологическим раствором в соотношении 1:5 по объему, вновь гомогенизировали, дважды пропускали через пресс с нейлоновым фильтром и разводили физиологическим раствором в таком же соотношении.

Крысу-реципиента фиксировали на спине, шерсть удаляли в области правой ключицы, кожу смазывали 5 % спиртовым раствором йода. В правую подключичную вену вводили набранную в шприц опухолевую взвесь клеток саркомы 45 в физиологическом рас-

творе (в объеме 0,5 мл на одно животное, в количестве 2×10^6 опухолевых клеток). В течение часа после внутривенного введения опухолевых клеток крысам внутрижелудочно вводили водный раствор 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида в разовой дозе 0,4 мг/кг (доза применима только для крыс), по прерывистой схеме: 5 дней – введение препарата, 2 дня – перерыв; продолжительность воздействия 8 недель. Контролем служили животные соответствующего пола и возраста с воспроизведением злокачественного процесса саркомы 45 в лёгких без лечения. Изучение морфологических особенностей ткани лёгкого было проведено у 20 крыс обоего пола без лечения (контрольные группы), а также у 30 самцов и самок крыс на фоне экспериментальной терапии (основные группы).

Морфологическое исследование лёгких у самок и самцов контрольной группы проводили через 1, 2 и 5–6 недель канцерогенеза, поскольку к этим конечным срокам они погибали от выраженной дыхательной недостаточности и кахексии вследствие тотального поражения легких опухолевым процессом. У всех подопытных крыс, получавших экспериментальное лечение, структуру легочной ткани изучали, включая дополнительно срок – через 8 недель от начала терапии, поскольку животные продолжали жить и спустя 1,5 месяца после прекращения лечения. Из эксперимента крыс выводили при помощи ингаляции двуокси углерода. Для изучения морфологических изменений в легких использовали традиционные методы фиксации материала (10 % нейтральный формалин), парафиновой проводки, окраски срезов толщиной 2–4 мк гематоксилином-эозином и исследованием препаратов (микроскоп Axiovert, Carl Zeiss, с программой визуализации изображений Axiovision 4 Carl Zeiss, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологический контроль легких через 1 неделю после введения опухолевого субстрата свидетельствовал о практически одинаковых для всех контрольных и опытных животных первичных нарушениях кровотока, связанных, прежде всего, с кровенаполнением сосудов и кровоизлияниями (рис. 1).

Выраженными исходными признаками патологических изменений ткани лёгкого служило расширение воздухоносных путей и альвеол, микроабсцессы, дистелектазы, межочечная пневмония. По-видимому, индуцированная кровоизлиянием свободно-радикальная атака биохимической среды в легком провоцировала разрушение бронхиально-альвеолярного аппарата и способствовала заселению межальвеолярных перегородок опухолевыми клетками.

Сравнительный анализ контрольных препаратов легких у крыс-самок, проведенный через 2 и 5–6 недель моделирования процесса роста саркомы 45, свидетельствовал о разрастании в паренхиме легких широких вихреобразных тяжей опухолевых клеток, образованию крупных конгломератов опухоли в просвете альвеол (рис. 2). В популяции полиморфных клеток саркомы 45 отмечалось доминирование вер-

теноклеточных форм с плотной упаковкой и высоким пролиферативным потенциалом, на что указывали многочисленные фигуры патологических митозов. Тотальное поражение легкого приводило к гибели животных в контроле через 5–6 недель эктопического роста саркомы 45.

По сравнению с контролем в микроструктуре образцов ткани легкого подопытных крыс-самок уже

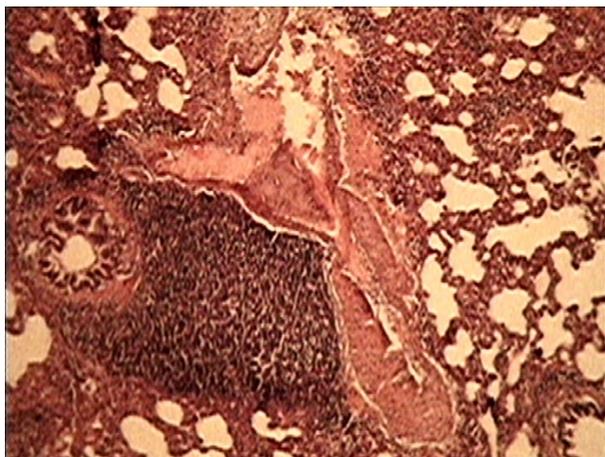


Рис. 1. Фрагмент ткани легкого крыс-самок и самцов на 1-й неделе после трансплантации клеток саркомы 45: кровенаполнение сосудов и кровоизлияния в паренхиму легкого, деструктивно-реактивные изменения эластического и коллагенового каркаса, альвеоларно-эмфизематозные расширения. Окр. гематоксилин-эозином, Ув. $\times 20$.

Fig. 1. Fragment of lung tissue of female and male rats at the 1st week after transplantation of sarcoma cells 45: blood filling of vessels and hemorrhages in the lung parenchyma, destructive-reactive changes in the elastic and collagen framework, alveolar-emphysematous extensions. Staining with hematoxylin-eosin, Magnif. $\times 20$.

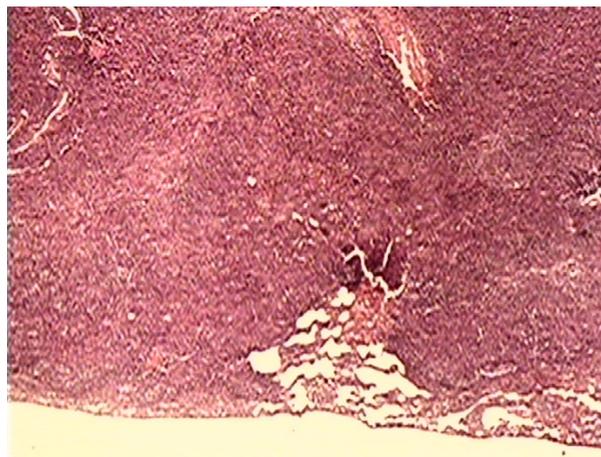


Рис. 2. Фрагмент ткани легкого контрольных (без воздействия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида) крыс-самок на 5–6 неделе после трансплантации клеток саркомы 45: заселение опухолевыми клетками межальвеолярных перегородок и образование крупных конгломератов опухоли. Окр. гематоксилин-эозином, Ув. $\times 20$.

Fig. 2. Fragment of lung tissue of control (without exposure to 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide) female rats at 5–6 weeks after transplantation of sarcoma cells 45: colonization of interalveolar septa with tumor cells and the formation of large tumor conglomerates. Staining with hematoxylin-eosin, Magnif. $\times 20$.

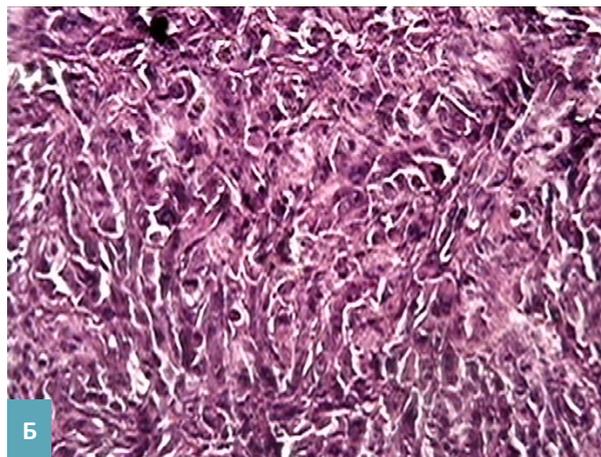
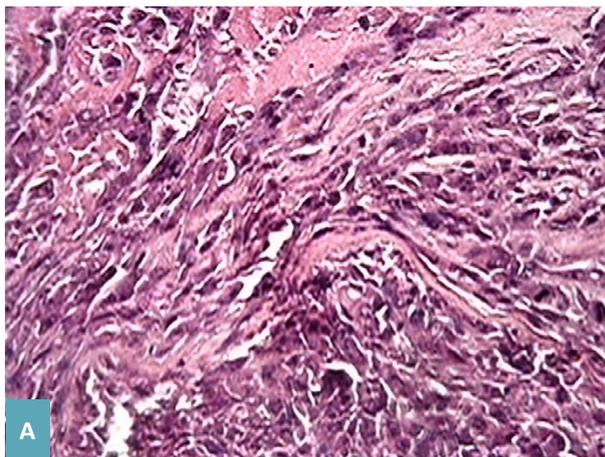


Рис. 3. Пульмональная ткань крыс-самок через 1(а) и 2(б) недели после внутривенного введения клеток саркомы 45 и применения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида. Тяжи типичных веретенообразных опухолевых клеток саркомы. Интенсивный опухолевый рост на границе с сосудами, бронхами и в межальвеолярных перегородках. Окр. гематоксилин-эозином, Ув. $\times 40$.

Fig. 3. Pulmonal tissue of female rats 1 (a) and 2 (b) weeks after intravenous administration of sarcoma cells 45 and the use of 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide. Strands of typical spindle-shaped tumor cells of sarcoma. Intensive tumor growth at the border with vessels, bronchi and in the interalveolar septa. Hematoxylin-eosin staining, Magnif. $\times 40$.

через 1 неделю после трансплантации клеток саркомы 45 с введением 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида выявлялись отличия. Разница заключалась в том, что в половине исследуемых опытных образцов в просвете альвеол можно было наблюдать не только участки кровоизлияний и лимфоцитарную инфильтрацию, но и мелкие группы или отдельные тяжи опухолевых клеток, которые заполняли межальвеолярные пространства (рис. 3). Иными словами, у крыс-самок, получавших 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид, четко зафиксировано более раннее формирование «опухолевой ниши». Можно предположить, что дан-

ный биопрепарат усилил метаболическую перестройку и оказал триггерное влияние, в первую очередь, на более чувствительные центральные механизмы регуляции тканевого гомеостаза легких в отличие от контроля. Это обуславливало *более ранний пусковой механизм* проникновения опухолевых клеток в легкие у крыс-самок опытной группы по сравнению с контролем.

Через 2 недели от начала воздействия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида у крыс-самок выявлялись четкие признаки повреждения опухолью структуры бронхов с разрушением стенок и образованием опу-

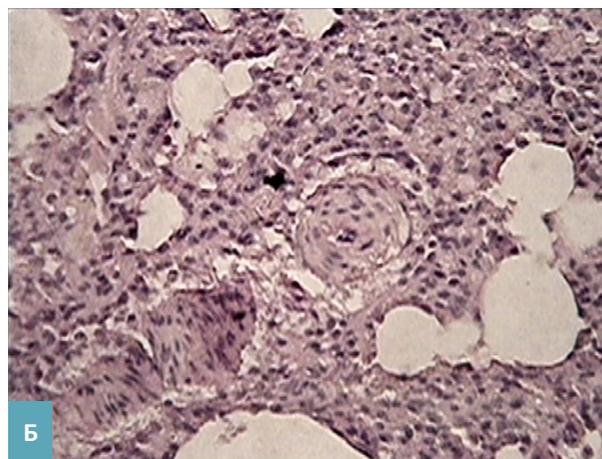
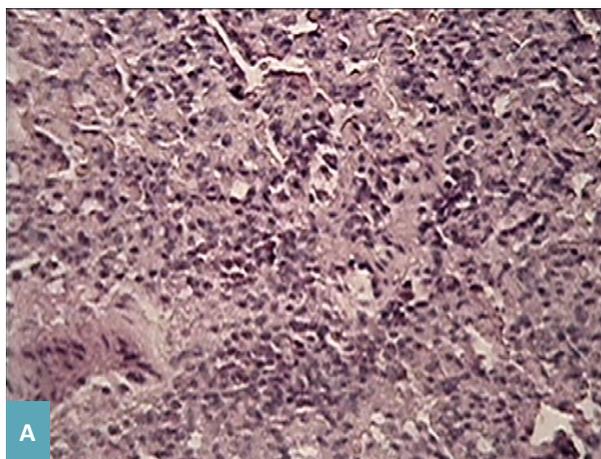


Рис. 4. Ткань легкого у крыс-самок через 5 недель после внутривенного введения клеток саркомы 45 и применения 1,3-диэтилбензимидазолия йодида: а – значительное усиление лимфоцитарной инфильтрации опухолевых очагов, замещение опухолевых клеток рыхлой или плотной соединительной тканью, Ув. $\times 40$; б – участки компенсаторного расширения альвеол. Окр. гематоксилин-эозином, Ув. $\times 90$.

Fig. 4. Lung tissue in female rats 5 weeks after intravenous administration of sarcoma cells 45 and the use of 1,3-diethylbenzimidazole iodide: a – significant increase in lymphocytic infiltration of tumor foci, replacement of tumor cells with loose or dense connective tissue, Magnif. $\times 40$; b – areas of compensatory expansion of the alveoli. Hematoxylin-eosin staining, Magnif. $\times 90$.

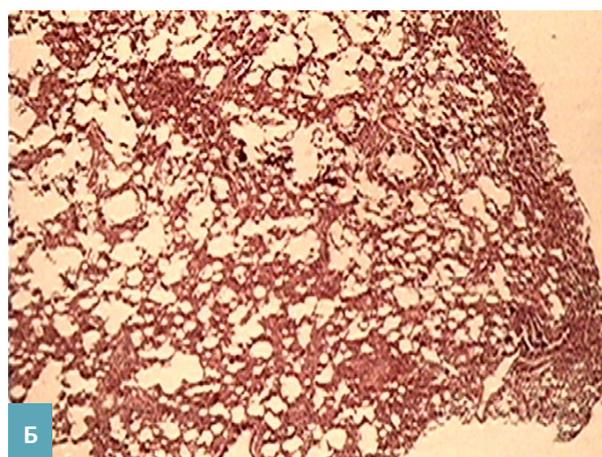
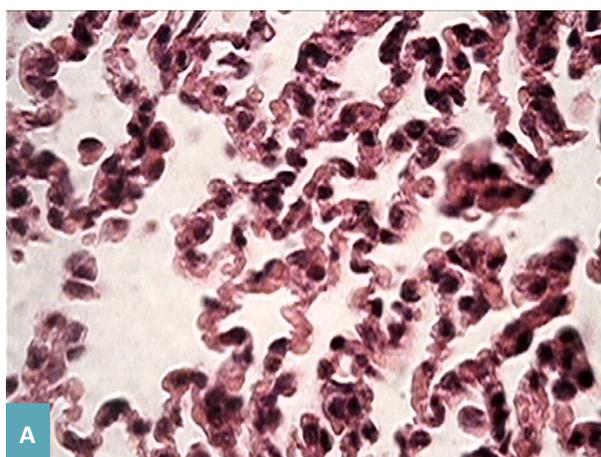


Рис. 5. Пульмональная ткань крыс-самок через 8 недель после внутривенного введения клеток саркомы 45 и применения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида: а – резервная извилистость эластических волокон, Ув. $\times 40$, б – компенсаторная гипертрофия альвеол. Окр. гематоксилин-эозином, Ув. $\times 20$.

Fig. 5. Pulmonal tissue of female rats 8 weeks after intravenous administration of sarcoma cells 45 and the use of 1,3-diethylbenzimidazole triiodide: a – reserve tortuosity of elastic fibers, Magnif. $\times 40$, b – compensatory hypertrophy of the alveoli. Hematoxylin-eosin staining, Magnif. $\times 20$.

холевых конгломератов, которые визуализировались также и в просветах сосудов. В сформированных опухолях регистрировались значительные участки некроза и отложения фибриновых масс. Опухолевые клетки сохраняли типичную веретеновидную форму, ядра характеризовались обилием фигур патологических митозов, что указывало на их высокий пролиферативный потенциал (рис. 4).

По истечении 5 недель в морфологической картине легких у крыс-самок, получавших 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид, наблюдалась смена характера влияния препарата на тканевой гомеостаз. Эффект кумуляции препарата, по-видимому, способствовал восстановлению тиреоидной регуляции на системном уровне и опосредованным инволютивным изменениям опухолевых узлов. Основные изменения заключались в мобилизации клеточного звена иммунной системы, на что указывало расселение по периферии опухолевого узла гистиоцитов, макрофагов, фибробластов, которые вместе с лимфоцитами проникали в опухолевую ткань и способствовали ее регрессии (рис. 5).

По истечении 8-недельного срока, на заключительном этапе визуализации структурных изменений в легких крыс-самок опытной группы, признаков опухолевого роста отмечено не было, доминировали участки компенсаторного расширения альвеол, которые чередовались с очагами дистелектаза. К функционально значимым признакам перестройки в легком можно было отнести лимфоцитарную инфильтрацию межальвеолярных перегородок. Участниками клеточной регенерации у крыс-самок с выраженным противоопухолевым эффектом являлись фибробласты,

альвеолоциты II типа, макрофаги и эндотелиоциты кровеносных капилляров. В результате повышения пролиферативной активности нормальных клеточных и тканевых компонентов респираторного отдела стали формироваться альвеолоподобные и железистоподобные структуры, регистрировалось ветвление ложных бронхов, появлялись тяжи эпителиальных клеток. Возможно, что значительная часть этих эпителиальных образований в дальнейшем не будет способна дифференцироваться в новые альвеолы и оставаться в соединительной ткани, которая преобразуется со временем в неполноценный в функциональном отношении «аэрированный» рубец. Однако, отмеченная тенденция структурно-компенсаторных изменений отражает вектор преобразования в постопухолевый период. Также обращало на себя внимание наличие значительных участков эластических волокон с резервной извилистостью околодольковой, междольковой, межсосудистой, перивазальной и перибронхиальной локализации (рис. 6).

С целью сравнительной оценки противоопухолевого действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида, в разные сроки от начала трансплантации клеток саркомы 45, было целесообразным сопоставить основные структурные события у крыс-самок контрольной и основной групп (табл. 1).

Становится очевидным, что регуляция физиологических функций легкого подчиняется центральным управляющим нейрогуморальным и иммунным механизмам, пусковым фактором которых является 1,3-диэтилбензимидазолия трийодид. Однако, существующие половые различия в гормональном обес-

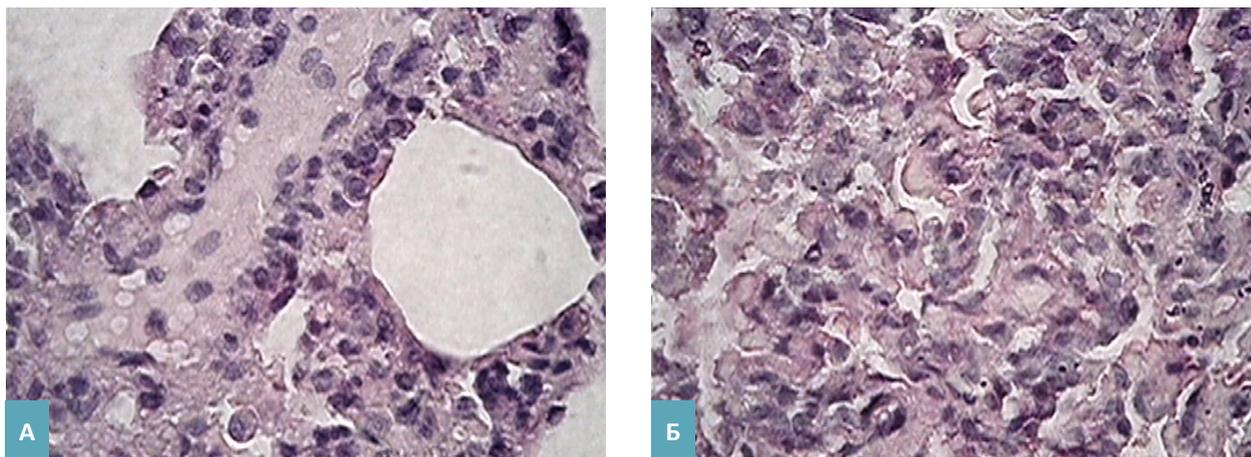


Рис. 6. Пальмональная ткань крыс-самок через 8 недель после внутривенного введения клеток саркомы 45 и применения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида: а – резервная извилистость эластических волокон, мелкие группы опухолевых клеток с утратой веретеновидной формы, отсутствием признаков пролиферативной активности; б – компенсаторная гипертрофия альвеол. Окр. гематоксилин-эозином, Ув. $\times 40$.

Fig. 6. Pulmonal tissue of male rats 8 weeks after intravenous administration of sarcoma 45 cells and the use of 1,3-diethylbenzimidazole triiodide: a – reserve convolution of classical fibers, small groups of tumor cells with loss of fusiform shape, absence of signs of proliferative activity; b – compensatory hypertrophy of the alveoli. Hematoxylin-eosin staining, Magnif. $\times 40$.

печении тканевого гомеостаза легких у крыс-самцов и самок имели некоторые отличия по степени и скорости корригирующего влияния экспериментального препарата на восстановление нарушений, вызванных внедрением в легочную ткань злокачественных клеток. Различия состояли в том, что через 5 и даже через 8 недель в исследуемых препаратах легких у крыс-самцов не было тотального исчезновения опухолевых клеток, как у большинства крыс-самок. На этих этапах продолжали встречаться разрозненные мелкие очаги опухолевых клеток, которые имели ослабленный вид в виде «теней» без признаков митотической активности.

Основные гендерные различия представлены для сравнения событий в ткани легкого у крыс обоего пола на одних и тех же этапах морфологического исследования (табл. 2).

Как видно, первоначальное геморрагическое повреждение ткани легкого и формирование крупных опухолевых агрегаций было более выражено у самок, чем у самцов, хотя выход опухолевых клеток из кровеносного русла наступал практически одновременно. Иными словами, несмотря на идентичность стартовых событий, наиболее раннее формирование «опухолевой ниши» проявилось у крыс-самок. Через 5–6 недель связь между регуляторным влиянием

Таблица 1. Морфологические проявления действия 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида у крыс-самок на этапах развития саркомы 45 в лёгком
Table 1. Morphological manifestations of the action of 1,3-diethylbenzimidazole triiodide in female rats at the stages of development of sarcoma 45 in the lung

Контроль / Control	1,3-диэтилбензимидазолия трийодид / 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide
Через 1 неделю / In a week	
Редукция кровотока, обширные кровоизлияния, «острое расширение» альвеол, микроабсцессы, дистелектаз, межочечная пневмония, отсутствие опухолевых клеток / Reduction of blood flow, extensive hemorrhages, "acute dilation" of the alveoli, microabscesses, distelectasis, interstitial pneumonia, absence of tumor cells	Редукция кровотока, обширные кровоизлияния, «острое расширение» альвеол, микроабсцессы, дистелектаз, выход опухолевых клеток и заселение межальвеолярных перегородок / Reduction of blood flow, extensive hemorrhages, "acute expansion" of the alveoli, microabscesses, distelectasis, exit of tumor cells and colonization of the interalveolar septations
Через 2 недели / In 2 weeks	
Развернутые гемодинамические нарушения, скопления опухолевых клеток в просветах сосудов и их перемещение в междольковые и межальвеолярные пространства, формирование тяжей опухолевых клеток / Extensive hemodynamic disorders, accumulation of tumor cells in the lumen of vessels and their movement into the interlobular and interalveolar spaces, formation of strands of tumor cells	Крупные очаги злокачественного роста опухоли с участками некроза и отложениями масс фибрина. Дегградация бронхоальвеолярной архитектоники с прорастанием опухоли в просвет бронхов 1 и 2 порядка и кровеносных сосудов / Large foci of malignant tumor growth with areas of necrosis and deposits of fibrin masses. Degradation of bronchoalveolar architectonics with tumor germination into the lumen of the bronchi of the 1st and 2nd order and blood vessels
Через 5 недель / In 5 weeks	
Слияние опухолевых тяжей в крупные конгломераты активно пролиферирующих клеток саркомы 45 / Fusion of tumor strands into large conglomerates of actively proliferating sarcoma cells 45	Генерализованная атака клеточного звена иммунной системы по всей опухоли. Активация макрофагально-гистиоцитарного звена. Разрежение опухолевой ткани с дистрофическими изменениями клеток. Компенсаторная гипертрофия альвеолярных ходов и альвеол / Generalized attack of the cellular link of the immune system throughout the tumor. Activation of the macrophage-histiocytic link. Rarefaction of tumor tissue with dystrophic cell changes. Compensatory hypertrophy of alveolar passages and alveoli
Через 6 недель / In 6 weeks	
Через 8 недель / In 8 weeks	
Тотальное опухолевое поражение легких. Гибель животных от дыхательной недостаточности / Total tumor lesion of the lungs. Death of animals from respiratory failure	Полная регрессия опухоли. Разрастание молодой соединительной ткани. Компенсаторная извилистость эпителиальных тяжей с формированием железистоподобных структур, расширение альвеол, лимфоцитарная инфильтрация / Complete regression of the tumor. The growth of young connective tissue. Compensatory tortuosity of epithelial strands with the formation of glandular structures, expansion of the alveoli, lymphocytic infiltration

1,3-диэтилбензимидазолия трийодида и морфологическими признаками роста опухоли у подопытных крыс обоего пола стала приобретать диаметрально противоположную динамику по сравнению с контролем, в котором к этому сроку животные погибали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, анализ морфологической картины легких показал, что механизмы тканевой сопротивляемости на начальном этапе злокачественного роста в лёгких у крыс–самок оказались менее устойчивы, чем у самцов, несмотря на одинаковые условия введения 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида. Однако, у самок с повышенной чувствительностью механизмов гуморально-гормональной регуляции, наступает более быстрая перестройка защитных клеточных систем легкого, которые уже через 5 недель демон-

стрируют выраженное противоопухолевое влияние, а через 8 недель наблюдается полная деструкция и регрессия опухоли. В отличие от самок, микрокартина легкого у крыс–самцов не демонстрирует высокую противоопухолевую реактивность, о чем свидетельствует продолжительное сосуществование остаточных ослабленных опухолевых клеток с нормальными структурами легкого. По-видимому, структурные гендерные особенности противоопухолевого влияния 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида могут указывать на большую толерантность крыс–самцов и высокую реактивность крыс–самок как в отношении повреждающего влияния опухоли, так и в скорости компенсации нарушенных легочных структур. Это согласуется с самыми последними литературными сведениями [22] о том, что молекулярный йод (I_2) оказывает множественное и сложное действие на органы, которые его захватывают, не считая его эф-

Таблица 2. Гендерные особенности морфологической картины ткани легкого у крыс на этапах эктопического роста саркомы под влиянием экспериментальной терапии 1,3-диэтилбензимидазолия трийодидом
Table 2. Gender features of the morphological picture of lung tissue in rats at the stages of ectopic sarcoma growth under the influence of experimental therapy with 1,3-diethylbenzimidazolium triiodide

Самки / Female rodents	Самцы / Male rodents
Через 1–2 недели / In 1–2 weeks	
Редукция кровотока, обширные кровоизлияния, острое расширение альвеол, микроабсцессы, дистелектазы, формирование «опухолевых ниш» и массивное заселение опухолевыми клетками межальвеолярных перегородок. Формирование крупных опухолевых агрегаций / Reduction of blood flow, extensive hemorrhages, acute expansion of the alveoli, microabscesses, distelectases, formation of "tumor niches" and massive colonization of interalveolar septa by tumor cells. Formation of large tumor aggregations	Очаговые кровоизлияния, дистрофические изменения бронхоальвеолярных структур, проникновение опухолевых клеток в межальвеолярные перегородки. Формирование опухолевых агрегаций / Focal hemorrhages, dystrophic changes in bronchoalveolar structures, penetration of tumor cells into the interalveolar septa. Formation of tumor aggregations
Через 5–6 недель / In 5–6 weeks	
Тотальная инфильтрация опухолевой ткани иммунными клетками. Активация макрофагально-гистиоцитарного звена. Разряжение опухолевой ткани, дистрофические изменения клеток С45. Компенсаторная гипертрофия альвеол и альвеолярных ходов / Total infiltration of tumor tissue by immune cells. Activation of the macrophage-histiocytic link. Discharge of tumor tissue, dystrophic changes in cells S45. Compensatory hypertrophy of the alveoli and alveolar passages	Участки разрозненных опухолевых клеток, окруженных лимфоидными элементами, разрастание молодой соединительной ткани. На фоне дегградации опухоли – активация клеточных элементов соединительной ткани, накопление аморфного содержимого в гипертрофированных альвеолах / Areas of scattered tumor cells surrounded by lymphoid elements, the proliferation of young connective tissue. Against the background of tumor degradation – activation of cellular elements of connective tissue, accumulation of amorphous contents in hypertrophied alveoli
Через 8 недель / In 8 weeks	
Полная регрессия опухоли. Разрастание молодой соединительной ткани. Компенсаторная извилистость эпителиальных тяжей с формированием железистоподобных структур, расширение альвеол, лимфоцитарная инфильтрация / Complete regression of the tumor. The growth of young connective tissue. Compensatory tortuosity of epithelial strands with the formation of glandular structures, expansion of the alveoli, lymphocytic infiltration	Сохранение отдельных групп и единичных ослабленных в виде «теней» опухолевых клеток в межальвеолярных просветах. Значительное укрепление альвеолярных стенок, формирование новых капилляров, компенсаторное увеличение возможностей газообмена / Preservation of individual groups and single tumor cells weakened in the form of "shadows" in the interalveolar lumen. Significant strengthening of the alveolar walls, formation of new capillaries, compensatory increase in gas exchange capabilities

фектов как части гормонов щитовидной железы. Эта химическая форма йода усваивается системой облегченной диффузии, которая эволюционно консервативна, и ее эффекты, по-видимому, опосредуются множеством механизмов и путей. Как окисленный компонент, он непосредственно нейтрализует свободные радикалы, индуцирует экспрессию антиоксидантных ферментов или инактивирует провоспалительные пути. В неопластических клетках I_2 генерирует йодолипиды с ядерными действиями, которые включают активацию путей апоптоза и ингибирование маркеров, связанных с поддержанием стволовых клеток, химиорезистентностью и выживанием. Авторами отмечается, что недавно I_2 был постулирован как иммуномодулятор, который в зависимости от клеточного контекста может действовать как ингибитор или активатор иммунных ответов.

Можно констатировать, что применение 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида у крыс-самцов и самок, в целом, демонстрирует однонаправленную динамику восстановления структурно-функциональных нарушений, вызванных ростом опухоли. Основная особенность регуляторного влияния 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида, по-видимому, связана с его триггерной ролью в отношении центральных гормональных и иммунных механизмов, определяющих условия среды, несовместимые со злокачественным процессом. В свете современных представлений о процессе канцерогенеза, его теоретических и практических основ с опорой на доказательную базу патоморфоза злокачественных опухолей [23; 24], становится очевид-

ной необходимость углубленного изучения обратимости структурных изменений органа-опухоленосителя в результате включения компенсаторных механизмов системной самоорганизации, опосредующих реализацию противоопухолевого эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, морфологический контроль гематогенной трансплантации и роста саркомы 45 в легком у крыс-самцов и самок в условиях применения йодсодержащего препарата 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида позволил установить фазовый характер перестройки тканевого гомеостаза на протяжении 8 недель от момента начала воздействий. После первоначальной острой фазы редукции кровотока, внедрения опухолевых клеток и неопластического роста под влиянием 1,3-диэтилбензимидазолия трийодида происходит активация клеточного звена иммунной системы и компенсаторное усиление эластического и коллагенового каркаса бронхоальвеолярных структур, деструкция опухолевых клеток и разрастание соединительной ткани. Процессы компенсаторного восстановления бронхоальвеолярных структур, наращивания мощности дыхательных функций более выражены у крыс-самцов, чем у самок, у которых еще сохраняются участки геморрагических повреждений. Проведенная морфологическая оценка препаратов легкого у крыс-самцов и самок подтверждает роль управляющего фактора для целенаправленного повышения неспецифической и противоопухолевой резистентности.

Список источников

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Schüz J, Espina C, Wild CP. Primary prevention: a need for concerted action. *Mol Oncol.* 2019 Mar;13(3):567–578. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12432>
3. Di Marco-Crook C, Xiao H. Diet-based strategies for cancer chemoprevention: the role of combination regimens using dietary bioactive components. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2015;6:505–526. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-081114-110833>
4. Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М., Ткаля Л. Д. Патент № 2388064 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ воспроизведения злокачественного процесса в эксперименте: № 2008133088/14: заявл. 11.08.2008; опубл. 27.04.2010
5. Sogaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016 Apr;174(4):409–414. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0989>
6. Pühr HC, Wolf P, Berghoff AS, Schoppmann SF, Preusser M, Ilhan-Mutlu A. Elevated Free Thyroxine Levels Are Associated with Poorer Overall Survival in Patients with Gastroesophageal Cancer: A Retrospective Single Center Analysis. *Horm Cancer.* 2020 Feb;11(1):42–51. <https://doi.org/10.1007/s12672-019-00374-1>
7. Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Трепитакки Л. К., Каплиева И. В., Сергостьянц Г. З., Айрапетова Т. Г. и др. Состояние системного гормонального гомеостаза у крыс с трансплантированными в легкое клетками саркомы С-45. *Фундаментальные исследования.* 2015;(1-8):1605–1610.
8. Kit O, Komarova E, Shikhlyarova A, Korobeinikova EP, Vanzha LV, Pozdnyakova V, et al. Pathogenetic substantiation for anti-tumor effectiveness of experimental electromagnetic therapy. 2017;(11):54–63. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2017.11.5463>
9. Шихлярова А. И., Шейко Е. А. Патогенез опухоли легких в эксперименте при фотомодифицированной химиотерапии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016;(2-2):220–226.

10. Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Логинова Л. Н., Протасова Т. П. Эффекты комбинированного воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и комплексов незаменимых аминокислот у крыс-опухоленосителей старческого возраста. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>
11. Pulendran B, Davis MM. The science and medicine of human immunology. *Science*. 2020 Sep 25;369(6511):eaay4014. <https://doi.org/10.1126/science.aay4014>
12. Desrichard A, Snyder A, Chan TA. Cancer Neoantigens and Applications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 15;22(4):807–812. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3175>
13. Umezawa S, Higurashi T, Komiya Y, Arimoto J, Horita N, Kaneko T, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Sci*. 2019 Oct;110(10):3018–3026. <https://doi.org/10.1111/cas.14149>
14. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, et al. Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 9;21(7):2605. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>
15. Steward WP, Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. *Br J Cancer*. 2013 Jul 9;109(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.280>
16. Шапошников А. В., Дженкова Е. А. Микробиота и рак: Пособие для врачей. Ростов-на-Дону: ООО «Донской издательский дом», 2021.
17. Кит О. И., Каплиева И. В., Франциянц Е. М., Трепитаки Л. К., Погорелова Ю. А. Особенности тиреоидного статуса при экспериментальном метастазировании в печень. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(11):53–58.
18. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Трепитаки 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.
19. Khan SR, Chaker L, Ruitter 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>
20. Zambrano-Estrada X, Landaverde-Quiroz B, Dueñas-Bocanegra AA, De Paz-Campos MA, Hernández-Alberto G, Solorio-Perusquia B, et al. Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Vet Res*. 2018 Mar 12;14(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>
21. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid*. 2013 Aug;23(8):938–946. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0579>
22. Aceves C, Mendieta I, Anguiano B, Delgado-González E. Molecular Iodine Has Extrathyroidal Effects as an Antioxidant, Differentiator, and Immunomodulator. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 27;22(3):1228. <https://doi.org/10.3390/ijms22031228>
23. Кит О. И., Шапошников А. В. *Общий канцерогенез. Теории – модели*. Ростов-на-Дону. М.: ООО «ИД Меркурий», 2021, 128 с.
24. Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю., Двинских Н. Ю. *Патоморфоз опухолей человека*. М.: СИМК, 2021, 224 с.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Schüz J, Espina C, Wild CP. Primary prevention: a need for concerted action. *Mol Oncol*. 2019 Mar;13(3):567–578. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12432>
3. Di Marco-Crook C, Xiao H. Diet-based strategies for cancer chemoprevention: the role of combination regimens using dietary bioactive components. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2015;6:505–526. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-081114-110833>
4. Sidorenko YuS, Franzants EM, Tkalya LD. Patent No. 2388064 C1 Russian Federation, IPC G09B 23/28. Method of reproduction of the malignant process in the experiment: No. 2008133088/14: application 11.08.2008: publ. 27.04.2010. (In Russ.).
5. Søggaard M, Farkas DK, Ehrenstein V, Jørgensen JOL, Dekkers OM, Sørensen HT. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016 Apr;174(4):409–414. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0989>
6. Pühr HC, Wolf P, Berghoff AS, Schoppmann SF, Preusser M, Ilhan-Mutlu A. Elevated Free Thyroxine Levels Are Associated with Poorer Overall Survival in Patients with Gastroesophageal Cancer: A Retrospective Single Center Analysis. *Horm Cancer*. 2020 Feb;11(1):42–51. <https://doi.org/10.1007/s12672-019-00374-1>
7. Kozlova MB, Frantsiyants EM, Trepitaki LK, Kaplieva IV, Sergostyants GZ, Ayrapetova TG, et al. State of hormonal homeostasis system in rats with S45 sarcoma cells transplanted to lungs. *Fundamental Research*. 2015;(1-8):1605–1610. (In Russ.).
8. Кит О, Комарова Е, Шихлярова А, Коробеиникова ЕР, Ванзха ЛВ, Поздныакова В, et al. Pathogenetic substantiation for anti-tumor effectiveness of experimental electromagnetic therapy. 2017;(11):54–63. <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2017.11.5463>
9. Shikhlyarova AI, Sheiko EA. Pathogenesis tumors of the lung in the experiment at photomodification chemotherapy. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2016;(2-2):220–226. (In Russ.).

10. Zhukova GV, Shikhlyarova AI, Loginova LN, Protasova TP. The effects of combined action of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range and complexes of essential amino acids in tumor-bearing rats of old age. *South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(4):38–46. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-5>
11. Pulendran B, Davis MM. The science and medicine of human immunology. *Science*. 2020 Sep 25;369(6511):eaay4014. <https://doi.org/10.1126/science.aay4014>
12. Desrichard A, Snyder A, Chan TA. Cancer Neoantigens and Applications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2016 Feb 15;22(4):807–812. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3175>
13. Umezawa S, Higurashi T, Komiya Y, Arimoto J, Horita N, Kaneko T, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Sci*. 2019 Oct;110(10):3018–3026. <https://doi.org/10.1111/cas.14149>
14. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, et al. Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 9;21(7):2605. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>
15. Steward WP, Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. *Br J Cancer*. 2013 Jul 9;109(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.280>
16. Shaposhnikov AV, Dzhenkova EA. *Microbiota and Cancer: Manual for Physicians*. Rostov-on-Don: LLC "Don Publishing House", 2021. (In Russ.).
17. Kit OI, Kaplieva IV, Frantsiyants EM, Trepitaki LK, Pogorelova YuA. Characteristics of thyroid status in experimental liver metastasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(11):53–58. (In Russ.).
18. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Cheryarina ND, Dimitriadi SN, et al. Influence of transplantable B16/F10 melanoma growth on hypothalamic-pituitary-adrenal and thyroid axes in male and female mice. *Proceedings of higher educational institutions. North Caucasian region. Natural Sciences*. 2017;(3-2(195-2)):118–124. (In Russ.).
19. Khan SR, Chaker L, Ruitter 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>
20. Zambrano-Estrada X, Landaverde-Quiroz B, Dueñas-Bocanegra AA, De Paz-Campos MA, Hernández-Alberto G, Solorio-Perusquia B, et al. Molecular iodine/doxorubicin neoadjuvant treatment impair invasive capacity and attenuate side effect in canine mammary cancer. *BMC Vet Res*. 2018 Mar 12;14(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1411-6>
21. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid*. 2013 Aug;23(8):938–946. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0579>
22. Aceves C, Mendieta I, Anguiano B, Delgado-González E. Molecular Iodine Has Extrathyroidal Effects as an Antioxidant, Differentiator, and Immunomodulator. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 27;22(3):1228. <https://doi.org/10.3390/ijms22031228>
23. Kit OI, Shaposhnikov AV. *General carcinogenesis. Theories – models*. Rostov-on-Don. Moscow: LLC "ID Mercury", 2021, 128 p. (In Russ.).
24. Lushnikov EF, Abrosimov AYU, Dvinskikh NYu. *Pathomorphosis of human tumors*. Moscow: SIMK, 2021, 224 p. (In Russ.).

Информация об авторах:

Шихлярова Алла Ивановна ✉ – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

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

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

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

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., профессор, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

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

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

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: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Information about authors:

Alla I. Shikhlyarova ✉ – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher, laboratory of study of malignant tumor pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Lidiya K. Trepitaki – researcher assistant at the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>, SPIN: 2052-1248, AuthorID: 734359

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116

Evgeniya M. Nepomnyashchaya – Dr. Sci. (Med.), professor, pathologist of the pathology department of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Valeriya A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher of the laboratory for the study of pathogenesis of malignant tumors of National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow 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/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Biol.), senior research fellow 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/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, ResearcherID: AAG-8748-2019, Scopus Author ID: 6507092816

Вклад авторов:

Шихлярова А. И. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;

Трепитки Л. К. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных;

Франциянц Е. М. – концепция и дизайн исследования;

Каплиева И. В. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование;

Непомнящая Е. М. – сбор, анализ и интерпретация данных, научное редактирование;

Бандовкина В. А. – написание текста;

Нескубина И. В. – техническое редактирование;

Сурикова Е. И. – научное редактирование.

Authors contribution:

Shikhlyarova A. I. – collection, analysis and interpretation of data, text writing;

Treptaki L. K. – research concept and design, collection, analysis and interpretation of data;

Frantsyants E. M. – research concept and design;

Kaplieva I. V. – research concept and design, scientific editing;

Nepomnyashchaya E. M. – collection, analysis and interpretation of data, scientific editing;

Bandovkina V. A. – text writing;

Neskubina I. V. – technical editing;

Surikova E. I. – scientific editing.