



СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОТРОФИНОВ В МОЗГЕ САМОК КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ РОСТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ В УСЛОВИЯХ ГИПОТИРЕОЗА

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

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

✉ sunsur2000@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF), фактора роста нервов (NGF-β), нейротрофина 3 (NT3) в коре больших полушарий и в подкорковом веществе головного мозга самок крыс в экспериментальной модели внеозгового роста злокачественной опухоли в условиях индуцированного гипотиреоза.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 47 самках белых нелинейных крыс: по 10 крыс в интактной группе, контрольной группе 1 (индуцированный гипотиреоз), контрольной группе 2 (подкожный рост карцинома Герена), основной группе (сочетание патологий); 7 крыс в группе с подкожным ростом опухоли для оценки продолжительности жизни. Гипотиреоз индуцировали введением *per os* тиамазола (Мерказолил, «Акрихин», Россия), суточная доза – 2,5 мг/100 г массы тела, курс 30 дней, определяли в сыворотке крови общий тироксин и тиреотропный гормон РИА-методом (Immunotech, Чехия). При достижении стойкого гипотиреоза стандартно перевивали под кожу карциному Герена. После декапитации на 18-е сутки после перевивки в 10 % гомогенатах коры и подкоркового вещества больших полушарий мозга методом ИФА определяли содержание BDNF, NGF-β, NT3 (R&D System, RayBiotech, USA).

Результаты. В коре в контрольных группах 1 и 2 уровень BDNF был ниже в 2,6 и 1,6 раза соответственно, NGF-β – выше в среднем в 2,2 раза, чем в интактной группе. Уровень NT3 в контрольной группе 1 был ниже в 3,0 и 1,6 раза в коре и в подкорковом веществе, соответственно. В контрольной группе 2 в подкорковом веществе уровень NT3 и NGF-β был выше, чем в интактной группе в 2,4 и 3,1 раза соответственно. В основной группе в коре и в подкорковом веществе только уровень NGF-β был выше в среднем в 1,7 раза, занимая промежуточное положение между соответствующими показателями в контрольных группах 1 и 2.

Заключение. При гипотиреозе изменение уровней всех нейротрофинов было наиболее выражено в коре, а при самостоятельном росте опухоли – в коре и в подкорковом веществе уровня NGF-β, только в подкорковом – NT3. При сочетании патологий изменялся только NGF-β в коре и в подкорковом веществе. Очевидно взаимодействие опухоли и ЦНС с изменением баланса регуляторных сигналов в подкорковых областях мозга, что отражает связь с биологическими особенностями активного или ингибированного (в условиях гипотиреоза) роста опухоли.

Ключевые слова:

опухолевый процесс, дисфункция щитовидной железы, коморбидность, гипотиреоз, карцинома Герена, головной мозг, нейротрофины, нейротрофический фактор мозга, фактор роста нервов, нейротрофин 3, самки крыс, экспериментальная модель

Для цитирования: Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепятаки Л. К., Черярина Н. Д., Немашкалова Л. А., Аракелова А. Ю., Салатова А. М. Содержание нейротрофинов в мозге самок крыс в экспериментальной модели роста злокачественной опухоли в условиях гипотиреоза. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2023; 10(3): 43–54. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-4>, EDN: MWIEHZ

Для корреспонденции: Сурикова Екатерина Игоревна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, ResearcherID: AAG-8748-2019

Соблюдение этических стандартов: работу с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU), 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». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» (протокол №24/128 от 1.11.2021).

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 27.04.2023; одобрена после рецензирования 19.07.2023; принята к публикации 28.08.2023.

© Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Нескубина И. В., Погорелова Ю. А., Трепятаки Л. К., Черярина Н. Д., Немашкалова Л. А., Аракелова А. Ю., Салатова А. М., 2023

LEVELS OF NEUROTROPHINS IN THE BRAIN OF FEMALE RATS IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF MALIGNANT TUMOR GROWTH UNDER CONDITIONS OF HYPOTHYROIDISM

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

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ sunsur2000@mail.ru

Abstract

Objective. Studying the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF- β), and neurotrophin 3 (NT3) in the cerebral cortex and subcortical substance of female rats in an experimental model of extracerebral growth of malignant tumor under conditions of induced hypothyroidism.

Materials and methods. An experiment was performed on 47 white non-linear female rats: 10 rats each in the intact group, control group 1 (induced hypothyroidism), control group 2 (subcutaneous growth of Guerin's carcinoma), main group (combination of pathologies); 7 rats in the group with subcutaneous tumor growth to assess life expectancy. Hypothyroidism was induced by *per os* administration of thiamazole (mercazolil, Akrikhin, Russia), daily dose of 2.5 mg/100 g of body weight, course of 30 days; total thyroxine and thyroid stimulating hormone were determined in blood serum by RIA (Immunotech, Czech Republic). When persistent hypothyroidism was achieved, Guerin's carcinoma was transplanted under the skin as standard. After decapitation on the 18th day after transplantation, the content of BDNF, NGF- β , NT3 (R&D System, RayBiotech, USA) was determined in 10 % homogenates of the cortex and subcortical substance subcortex of the brain (R&D System, RayBiotech, USA).

Results. In the cortex in control groups 1 and 2, the level of BDNF was 2.6- and 1.6-fold lower, respectively, and NGF- β was 2.2-fold higher on average than in the intact group. NT3 levels in the control group 1 were 3.0- and 1.6-fold lower in the cortex and subcortical substance, respectively. In the control group 2, the levels of NT3 and NGF- β were higher in the subcortical matter than in the intact group by 2.4-fold and 3.1-fold, respectively. In the cortex and subcortical substance in the main group, only NGF- β levels were higher on average by 1.7 times, with values being intermediate between the corresponding values in control groups 1 and 2.

Conclusion. Changes in the levels of all neurotrophins in hypothyroidism were most pronounced in the cortex, while in independent tumor growth, NGF- β in the cortex and subcortical substance and NT3 only in subcortical substance changed the most. When the pathologies were combined, only NGF- β was altered in the cortex and subcortical substance. Apparently, there is an interaction of the tumor and the CNS with changes in the balance of regulatory signals in the subcortical areas of the brain, that reflecting the connection with the biological characteristics of an active or inhibited (in presence of hypothyroidism) tumor growth.

Keywords:

tumor process, thyroid dysfunction, comorbidity, hypothyroidism, Guerin's carcinoma, brain, neurotrophins, brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, neurotrophin 3, female rats, experimental model

For citation: Surikova E. I., Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Neskubina I. V., Pogorelova Yu. A., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Nemashkalova L. A., Arakelova A. Yu., Salatova A. M. Levels of neurotrophins in the brain of female rats in an experimental model of malignant tumor growth under conditions of hypothyroidism. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3): 43-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-4>, EDN: MWIEHZ

For correspondence: Ekaterina I. Surikova – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: sunsur2000@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-7587>, SPIN: 2401-4115, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, ResearcherID: AAG-8748-2019

Compliance with ethical standards: work with animals was carried out in accordance with the rules of the «European Convention for the Protection of Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes» (Directive 2010/63/EU), as well as in compliance with the «International Recommendations for Biomedical Research Using Animals» and Order of the Ministry of Health of Russia No. 267 of June 19, 2003 «On Approval of the Rules of Laboratory Practice». The study was approved by the Ethical Committee of National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia (protocol №24/128 of 1.11.2021).

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 27.04.2023; approved after reviewing 19.07.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гипотиреоз, являющийся распространенной эндокринной патологией, поражающей около 5 % населения, чаще женщин, характеризуется замедлением метаболических процессов в организме, а плейотропное действие гормонов щитовидной железы (ТГ) может обусловить влияние гипотиреоза на течение других заболеваний, в частности, онкопатологии. Однако механизм связи между дисфункцией щитовидной железы (гипо-, гиперфункция) и развитием злокачественных опухолей не ясен, а результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований противоречивы [1, 2], что обуславливает необходимость изучения взаимодействия тиреоидной дисфункции и развития злокачественной опухоли в экспериментальных моделях [3].

ТГ играют ключевую регулируемую роль во многих физиологических процессах и тесно связаны с нервной системой: их синтез и высвобождение в кровотоке строго контролируется осью гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа (ГГТ-ось), которая регулируется ТГ через отрицательную обратную связь [4]. ТГ играют значительную роль и в развитии, и в функционировании зрелой центральной нервной системы (ЦНС), о чем свидетельствует снижение когнитивных функций и объема серого вещества, изменение мозговой активности, различные неврологические нарушения у людей и у экспериментальных животных при дефиците этих гормонов [5]. Природа этих нарушений позволила предположить, что ТГ могут оказывать свое действие в том числе и через регуляцию уровня нейротрофических факторов в центральной и периферической нервной системе.

Современные представления связывают нейротрофины с регуляцией нейропротективных и репаративных процессов нервной ткани (нейро/глиогенез), процессов таргетированного ветвления дендритов и роста аксонов в центральной и периферической нервной системе, синаптогенеза, высвобождения нейротрансмиттеров, с регуляцией активности ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов (нейромышечная интеграция и интеграция периферических тканей), а также процессов миелинизации/ремиелинизации. Интересна информация о способности нейротрофинов препятствовать окислительному стрессу и оказывать влияние на процессы апоптоза / аутофагии, участвуя в сохранении структурной и функциональной целостности нейронов и различных структур мозга [6]. Таким образом, нейротрофины рассматриваются как важные регуляторные белки нервной ткани, поддерживающие жизнеспособность и функционирование нейронов и глиальных клеток на всех этапах онтогенеза. Эти процессы обеспечивают структурно-функциональную организацию ней-

рональной сети – нейропластичность, т.е. адаптацию ЦНС в изменяющихся условиях, прежде всего внутренней среды организма. Доминировавшее представление о неизменности сформировавшейся ЦНС сменилось пониманием реальности структурно-функциональных перестроек зрелого мозга и изменений нейронных связей под влиянием различных эндо-/экзогенных стимулов для обеспечения динамического управления всеми системами организма, т.е. концепция нейропластичности [7]. Предполагается, что происходит конститутивный синтез нейротрофинов и их активное выделение при функциональной необходимости (зависящая от нейрональной активности регулируемая секреция). Обнаружены различия нейротрофического обеспечения мозга в разные периоды онтогенеза, а также при различных заболеваниях вследствие изменения метаболизма нейротрофинов и их доступности [7, 8]. Накапливается информация об экспрессии нейротрофических факторов и их рецепторов в злокачественных опухолях различной локализации, их участии в регуляции процессов развития и прогрессирования злокачественных опухолей, однако практически ничего не известно о функционировании системы нейротрофинов в головном мозге при развитии в организме внемозгового онкологического процесса [9].

В настоящее время интенсивно анализируются и обобщаются результаты многолетних исследований физической (иннервация) и функциональной (регуляторные сигналы) взаимосвязи злокачественных опухолей с периферической и центральной нервной системой организма-опухоленосителя. Это привело к признанию ведущей роли ЦНС, интегрирующей все эндо- и экзогенные сигналы, в регуляции развития и прогрессирования опухолевого процесса и обусловило значительный интерес исследователей к механизмам взаимодействия злокачественных опухолей и ЦНС [9–11].

Цель настоящей работы состояла в изучении содержания членов одного из семейств нейротрофинов (нейротрофического фактора мозга, фактора роста нервов и нейротрофина 3) в коре больших полушарий и в подкорковом веществе мозга самок крыс в экспериментальной модели внемозгового роста злокачественной опухоли в условиях индуцированного гипотиреоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 47 самках белых нелинейных крыс массой 150–180 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Крыс содержали при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Штамм карци-

номы Герена был получен из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Используемая в эксперименте опухоль – карцинома Герена – представляет собой низкодифференцированный агрессивный рак, выделенный из матки беспородной белой крысы, средняя прививаемость – 75 %, спонтанное рассасывание не наблюдается. Материал для трансплантации получали от крыс-доноров на 12–16-е сутки роста опухоли. Трансплантацию карциномы Герена осуществляли путем стандартного введения суспензии опухолевых клеток в физиологическом растворе под кожу лопатки в объеме 0,5 мл суспензии в разведении 1:10.

Для моделирования состояния гипотиреоза самкам белых нелинейных крыс в течение 30 дней скармливали фармакопейный тиреостатик тиамазол (Мерказолил, «Акрихин», Россия) в суточной дозе 2,5 мг/100 г массы (суммарная доза – 75 мг/100 г массы). Животные не отказывались от еды, прибавили в весе, однако отмечалось ухудшение внешнего вида кожи и шерсти, вялость, сонливость. Для подтверждения состояния гипотиреоза в сыворотке крови определяли содержание общего тироксина и тиреотропного гормона (ТТГ) радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов Immunotech (Чехия). При достижении стойкого гипотиреоза (снижение содержания общего тироксина и увеличение содержания ТТГ в сыворотке крови) самкам подкожно перевивали карциному Герена – основная группа ($N = 10$) – для исследования его влияния на рост злокачественной опухоли. В эксперименте использовали 2 контрольные группы: 1 – крысы с гипотиреозом ($N = 10$), 2 – самостоятельный подкожный рост карциномы Герена ($N = 10$). Также были группа интактных животных ($N = 10$) и группа крыс с самостоятельным подкожным ростом опухоли для оценки продолжительности жизни ($N = 7$, гибель животных с 19-е по 22-е сутки после перевивки опухоли).

Животных интактной, контрольных и основной групп декапитировали на 18-е сутки после перевивки опухоли. Головной мозг быстро извлекали, на льду отмывали от крови, выделяли кору больших полушарий (серое) и подкорковое (белое) вещество и готовили 10 % гомогенаты, используя 0,1М калий-фосфатный буфер ($pH = 7,4$), содержащий 0,1 % Твин-20 и 1 % бычий сывороточный альбумин (центрифугирование при +4 °C, 3000 об/мин, 15 мин). Методом ИФА в соответствии с протоколом к набору в каждом образце определяли содержание нейротрофического фактора мозга BDNF (R&D System, USA & Canada), фактора роста нервов β -NGF и нейротрофина 3 NT-3 (RayBiotech, USA).

Для статистического анализа результатов использовали Statistica 6.0. Соответствие распределения нормальному закону оценивали с помощью критерия

Шапиро–Уилка (для малых выборок) – в части выборок распределение не соответствовало нормальному закону. Данные в таблицах представлены в виде медианы и квартилей (Me ; $Q1$; $Q3$). Для оценки значимости различий использовали критерий Манна–Уитни, критический уровень значимости $p \leq 0,05$ для парных сравнений, $p \leq 0,017$ при множественных сравнениях (коррекция критического уровня значимости – поправка Бонферрони).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование показало, что у самок крыс с гипотиреозом отмечалось более низкое содержание в сером веществе мозга BDNF и NT3 – в среднем в 2,8 раза, – и более высокое NGF- β – в 2,2 раза по сравнению с уровнем показателей в интактной группе, при этом в белом веществе только уровень NT3 был ниже в 1,6 раза (таблица).

У животных с карциномой Герена отмечались аналогичные изменения содержания BDNF и NGF- β в сером веществе – соответственно, в 1,6 раза ниже и в 2,2 раза выше уровня в интактной группе, а содержание NT3 не отличалось от него; при этом в белом веществе содержание NGF- β и NT3 было выше аналогичных показателей в интактной группе – в 3,1 и в 2,4 раза, соответственно. Таким образом, уровни BDNF и NGF- β в сером веществе при гипотиреозе и при самостоятельном опухолевом росте изменялись однонаправленно, изменение содержания NT3 было более выражено при гипотиреозе и в сером, и в белом веществе мозга, в то время как при самостоятельном опухолевом росте выявлены более значительные изменения содержания NGF- β и NT3 в белом веществе мозга. При этом следует отметить, что у животных интактной группы уровень BDNF и NGF- β в сером и белом веществе мозга не различался, а уровень NT3 был ниже в 1,5 раза в сером по сравнению с уровнем в белом веществе. У самок крыс с гипотиреозом содержание BDNF и NT3 в сером веществе было ниже в среднем в 2,6 раза, чем в белом веществе, а NGF- β – выше в 2,0 раза. У самок крыс с карциномой Герена уровень BDNF в сером и белом веществе не различался, NT3 и NGF- β был ниже в 3,4 и 1,6 раза, соответственно, в сером веществе.

У самок крыс с сочетанной патологией (рост карциномы Герена на фоне гипотиреоза) содержание BDNF в сером веществе не отличалось от показателя в интактной группе, при этом оно было более высоким по сравнению с уровнем как при гипотиреозе, так и при опухолевом росте – в 2,6 и в 1,5 раза, соответственно. Содержание NGF- β в сером веществе было в 1,8 раза выше, чем в интактной группе, изменяясь

аналогично этому показателю в группах с гипотиреозом и с карциномой Герена. При этом содержание NGF-β в белом веществе было в 1,6 раза выше, чем в группах интактной и с гипотиреозом, но ниже в 1,9 раза, чем у самок крыс с карциномой Герена. Содержание NT3 в сером и белом веществе не отличалось от уровня у интактных животных, но при этом было выше в 3,0 и 1,4 раза соответствующих показателей в группе с гипотиреозом и в 2,8 раза ниже показателя в белом веществе самок крыс с карциномой Герена. Таким образом, при сочетании патологий (опухолевый рост на фоне гипотиреоидного состояния) содержание в сером и белом веществе нейротрофинов BDNF и NT3 не отличалось, а содержание NGF-β было выше, чем соответствующие показатели у интактных животных. При этом обращает на себя внимание различная направленность изменения уровня

NT3 у самок с гипотиреозом и с самостоятельным ростом карциномы Герена, в то же время содержание NGF-β было более высоким (по сравнению с уровнем у интактных животных) во всех изученных группах, наиболее выражено – у крыс с самостоятельно растущей опухолью. Здесь следует отметить также, что у животных с сочетанной патологией статистически значимых различий между содержанием нейротрофинов в сером и белом веществе мозга не выявлено, в отличие от показателей у животных только с гипотиреозом или с самостоятельно растущей опухолью.

ОБСУЖДЕНИЕ

ТГ имеют фундаментальное значение для развития мозга и являются важными факторами, обеспечивающими его функционирование на протяжении

Таблица. Уровень нейротрофинов в головном мозге самок крыс
Table. The level of neurotrophins in the brain of female rats

	BDNF (пг/г ткани) / pg/gm of tissue	NGF-β (пг/г ткани) / pg/gm of tissue	NT3 (пг/г ткани) / pg/gm of tissue
Интактная группа / Intact group (N = 10)			
Серое вещество / Grey matter	7071,4; 6501,7; 7265,4	1859,1; 1600,7; 2091,8	26,2; 18,5; 30,6 $p_4 = 0,0017$
Белое вещество / White matter	6484,4; 5236,7; 7134,6	2072,8; 2004,7; 2294,8	38,6; 33,6; 42,2
Крысы с гипотиреозом / Rats with hypothyroidism (N = 10)			
Серое вещество / Grey matter	2709,9; 2136,4; 3032,8 $p_1 = 0,0025$ $p_4 = 0,0009$	4115,6; 3562,9; 4521,8 $p_1 = 0,0002$ $p_4 = 0,0002$	8,8; 8,2; 10,3 $p_1 = 0,0007$ $p_4 = 0,0015$
Белое вещество / White matter	7555,6; 6986,7; 8321,6	2091,4; 1968,4; 2256,3	23,5; 18,1; 27,6 $p_1 = 0,0002$
Крысы с карциномой Герена / Rats with Guerin's carcinoma (N = 10)			
Серое вещество / Grey matter	4523,0; 4334,0; 4711,0 $p_1 = 0,0003$	4131,6; 3881,2; 4184,3 $p_1 = 0,0002$ $p_4 = 0,0025$	27,6; 19,5; 32,8 $p_1 = 0,0003$
Белое вещество / White matter	5299,0; 4603,0; 6361,0	6476,9; 5209,1; 7134,6 $p_1 = 0,0002$	93,3; 82,6; 125,1 $p_1 = 0,0012$
Крысы с гипотиреозом + карцинома Герена / Rats with hypothyroidism and Guerin's carcinoma (N = 10)			
Серое вещество / Grey matter	6938,3; 6354,7; 7183,9 $p_2 = 0,0025$ $p_3 = 0,0004$	3308,2; 2860,0; 3832,7 $p_1 = 0,0002$	26,8; 20,4; 29,4 $p_2 = 0,0009$
Белое вещество / White matter	7071,4; 6901,7; 7265,4	3408,7; 3286,2; 3522,3 $p_1 = 0,0002$ $p_2 = 0,0002$ $p_3 = 0,0012$	33,9; 31,2; 35,3 $p_2 = 0,0002$ $p_3 = 0,0007$

Примечание: множественные сравнения с коррекцией уровня значимости: p_1 – с интактной группой, p_2 – с гипотиреозом, p_3 – с карциномой Герена ($p \leq 0,017$). Парные сравнения: p_4 – с белым веществом в соответствующей группе ($p \leq 0,05$).

Note: multiple significance level correction comparisons: p_1 – with intact group, p_2 – with hypothyroidism, p_3 – with Guerin's carcinoma ($p \leq 0,017$). Pair comparisons: p_4 – with the white matter in the corresponding group ($p \leq 0,05$).

всего онтогенеза через геномные (прямое действие на транскрипцию) и негеномные (мембранные, митохондриальные и пр.) механизмы в нейронах и глиальных клетках. Дисфункция в тиреоидной системе тяжело сказывается на функционировании всего организма, и прежде всего ЦНС, нарушая регуляцию нейрогенеза (протекающего и во взрослом мозге), динамику элементов цитоскелета и внутриклеточных транспортных систем, ангиогенеза, пластичности нейронов. При этом не только дефицит, но и недостаточность (субклинические изменения) ТГ оказывают значительное влияние на энергетический метаболизм мозга и всех тканей организма через митохондриальную дисфункцию [4, 12, 13]. При гипотиреозе активируются высвобождение провоспалительных цитокинов и окислительный стресс, что может инициировать нейровоспаление и связанное с ним повреждение нейронов и глиальных клеток, синапсов и миелиновой оболочки [14]. Все эти процессы опосредуются контролем экспрессии многих генов (в том числе генов нейротрофинов и их рецепторов), в которой обнаруживаются более значительные изменения при системном гипотиреозе, чем при изолированном гипотиреозе мозга, связанном с инактивацией транспортеров и дейодиназ, а экспрессия части генов изменяется даже в состоянии легкой гипотироксемии, что предполагает континуум дисфункции щитовидной железы, простирающийся от легких гормональных нарушений (субклинический гипотиреоз, гипотироксемии) до тяжелого гипотиреоза [15–17].

В мозге самок крыс с гипотиреозом нами выявлены изменения уровней нейротрофинов только в сером веществе – меньшее содержание BDNF и NT-3, большее содержание NGF- β , чем у интактных самок. В многочисленных исследованиях взрослого мозга в условиях гипотиреоза показано аналогичное уменьшение уровня BDNF, как наиболее изученного нейротрофина [18, 19]. Установлено, что он экспрессируется нейронами и глиальными клетками с наиболее высоким уровнем в гиппокампе, а также в коре головного мозга, миндалине и мозжечке [19]. Исследования на мышах с нокаутом гена BDNF показали его важнейшую роль, прежде всего, в процессе миелинизации, что особенно важно, и во взрослом мозге, а также в регуляции пластичности нейронов, зависящей от их активности, долговременной потенциации, тормозной и возбуждающей синаптической передачи [18–20]. Было показано участие BDNF в опосредованном ТГ удлинении и ветвлении дендритов в гиппокампе, а снижение уровня BDNF при дефиците этих гормонов связано с аномальным ослаблением их разветвления [18]. Как и BDNF, NT-3 вовлечен в зависимую от активности пластичность

синапсов, участвует в усилении сигнализации BDNF, в регуляции роста, дифференцировки, выживания клеток гиппокампа, симпатических и сенсорных нейронов, нокаут приводит к серьезным дефектам движения конечностей [21, 22]. В отношении NGF существует гипотеза о его мощном нейропротекторном действии – обеспечении выживания и функционирования холинергических нейронов базальных ганглиев переднего мозга, регулирующих активность гиппокампа и неокортекса, обеспечении сохранения популяций нейронов и связей между ними в оптимальном функциональном состоянии, контроле репаративных процессов, аксоногенеза. Ряд других гипотез предполагает, что NGF вовлечен во взаимодействие в нейроэндокринноиммунной системе, участвует в механизмах усиления нейровоспаления при развитии стресса [10, 20, 23]. Сопровождающий развитие дисфункции щитовидной железы дисбаланс в системе нейротрофинов отражается в различных неврологических проявлениях гипотиреоза – когнитивных расстройствах, расстройствах настроения, треморе и других двигательных расстройствах, мышечной слабости и пр. При этом изменение уровня отдельных нейротрофинов не всегда приводит к изменению специфической функции, особенно в условиях легкой тироксемии, т.к. компенсаторно может изменяться экспрессия соответствующих рецепторов и взаимодействие с ними других нейротрофических факторов, обладающих значительной плейотропной активностью, что затрудняет определение роли каждого из них в адаптации нервной системы и проявляется в противоречивости результатов множества исследований нейротрофинов при различных состояниях организма [7].

В группе самок крыс с самостоятельным ростом опухоли выявлены изменения содержания нейротрофинов не только в сером веществе мозга – более низкий уровень BDNF и более высокий NGF (аналогично изменениям у крыс с гипотиреозом), – но и в белом – еще более выраженное увеличение NGF и NT-3. Как было показано нами ранее, у самок нелинейных белых крыс изменение содержания основных регуляторов ГТТ-оси и ТГ в крови и тканях наблюдалось не только в группе с гипотиреозом, но и в группах с самостоятельным ростом и наиболее выраженно при сочетании роста злокачественной опухоли с гипотиреозом, что приводило к формированию у них состояния эутиреоидной дисфункции [24]. Также мы обнаружили снижение основной формы ТГ, поглощаемой мозгом – общего и свободного тироксина в сыворотке крови животных с самостоятельным и особенно с сочетанным с гипотиреозом опухолевым ростом [24]. Это очевидно было следствием влияния опухолевого процесса и могло сопровождаться

недостаточностью ТГ в мозге и связанными с нею метаболическими и функциональными изменениями нервной ткани. Поэтому выявленные в настоящем исследовании изменения уровней BDNF и NGF в сером веществе в группе животных с самостоятельным ростом опухоли, сходные с изменениями в группе с гипотиреозом, могут быть следствием состояния эутиреоидной дисфункции у животных этой группы.

В то же время, значительные изменения уровней NGF и NT-3 в белом веществе, т.е. в подкорковых структурах мозга, могут быть отражением взаимодействия активно развивающегося агрессивного (низкодифференцированная карцинома) опухолевого процесса и ЦНС. Согласно концепции нейропластичности все, и прежде всего эндогенные, факторы (физиологические, стрессовые) вызывают реакцию системы нейротрофинов мозга при активации адаптационных процессов [7]. Регуляция экспрессии нейротрофинов, увеличивающая или уменьшающая их содержание в мозге и периферических отделах нервной системы, играет важную роль в физиологии нейронных сетей и функционировании ЦНС. При этом экспериментальные данные свидетельствуют о том, что нейротрофины чаще всего действуют не в месте синтеза, а в целевых компартментах, куда транспортируются ретроградным и антероградным аксональным током [20, 25]. В последние годы активно обсуждается взаимодействие нервной системы и злокачественной опухоли, регулирующее ее рост и прогрессирование. Исследователями подчеркивается важность иннервации опухолей и изучения механизма нейрогенеза при раке, причем установлено, что нейральные предшественники из головного мозга могут мигрировать в опухоли и инициировать там нейрогенез, стимулируя рост опухоли и метастазирование. В настоящее время активно изучается роль периневральной инвазии опухоли в прогрессировании опухолевого процесса, ее механизмы и ключевые регуляторы запуска, участие в этом процессе центральной нервной системы через нейротрофины, в частности BDNF, NGF и NT-3 [9, 10, 26]. Установлена их способность поддерживать прорастание нисходящих аксонов в денервированные области с образованием новых синапсов (исследования на моделях травмы спинного мозга). В частности, NT-3, вовлеченный в сигнальный путь NGF (регулирующий аксоногенез), усиливал иннервацию и синаптогенез нескольких типов нисходящих аксонов, участвовал в индукции хематоксиса, улучшал функциональное восстановление нейронов после травмы, регулируя формирование миелиновой оболочки, [27, 28].

Также NT-3 является единственным выделенным нейротрофином, с высокой аффинностью связывающимся с рецептором TrkC, экспрессия которого значи-

тельна в нейронах гиппокампа и кортико-спинального тракта – крупнейшей магистрали связи головного мозга с нижележащими органами. NT-3 и TrkC играют решающую трофическую роль в нейрональной дифференцировке, усилении иннервации и синаптогенезе в центральной и периферической нервной системе, способствуют выживанию олигодендроцитов (регулирующих формирование миелиновой оболочки) и улучшают функциональное восстановление нейронов после травмы спинного мозга. При этом распределение NT-3 и его биологическая активность в различных популяциях нейронов отличается от NGF и BDNF, показывая, что у NT-3 есть своя функция *in vivo* [21, 23, 28]. Обнаружена способность NT-3 индуцировать нейрональную дифференцировку стволовых клеток (на примере стволовых клеток костного мозга), что вызывает особый интерес в связи с появлением доказательств регуляции нейронными входами компартмента опухолевых стволовых клеток [10, 29].

Еще одним моментом, значимым для прогрессирования опухолевого процесса, является нейроиммунное взаимодействие. В настоящее время установлено, что NGF является важным регулятором перекрестных реакций между нервной и иммунной системами, модулируя активность различных иммунных клеток, оказывая про-/противовоспалительные эффекты и в ЦНС, и на периферии [7, 30].

Наиболее интересной в нашем исследовании была группа крыс с ростом карциномы Герена на фоне индуцированного гипотиреоза. Неожиданным было то, что в этой группе статистически значимо отличалось от показателя у интактных животных только содержание NGF, при этом его уровень в белом веществе и уровень NT-3 в сером и белом веществе были промежуточными между соответствующими показателями при гипотиреозе и при самостоятельном росте опухоли. Таким образом, при сочетании патологий в нашем исследовании не наблюдалось синергического усиления изменения содержания нейротрофинов в мозге. Это может быть связано со многими причинами, в том числе как с более сложной патофизиологической ситуацией, на которую реагирует ЦНС – два одновременно существующих патологических состояния, так и с различием биологических особенностей опухолевого процесса в самостоятельном варианте и в сочетании с коморбидной патологией и организма-опухоленосителя на одинаковом сроке наблюдения. Здесь следует обратить внимание на то, что эвтаназию (и извлечение мозга) самок крыс с самостоятельно растущей карциномой Герена и с сочетанием патологий производили на 18-е сутки после перевивки опухоли. В группе с самостоятельным ростом опухоли на этом этапе в организме имелся далеко зашедший опухолевый процесс, а организм

животных был близок к терминальному состоянию. В группе с сочетанием патологий состояние гипотиреоза способствовало увеличению продолжительности жизни самок крыс при торможении роста опухоли, как было показано в работе [24], и у крыс основной группы на 18-е сутки опухолевый процесс был менее активен, а организм был дальше от терминального состояния, чем у животных с самостоятельным ростом опухоли. Вероятно, в условиях гипотиреоза ингибирование метаболизма в целом обуславливает замедление развития опухоли и таким образом увеличивает время на адаптацию ЦНС к опухолевому росту, что и проявляется различиями в содержании нейротрофинов у самок крыс в группах с опухолевым ростом.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают часть картины адаптации ЦНС в условиях самостоятельного или одновременного существования двух патологических процессов – гипотиреоза и внемозгового роста опухоли. Обращает на себя внимание различная выраженность изменений содержания нейротрофинов: в коре более значительно при гипотиреозе, в подкорковых структурах – при самостоятельно растущей опухоли, что в последнем случае может иметь отношение также к центральным механизмам контроля размера и формообразования органов. Выявленное уменьшение уровня BDNF в сером веществе и значительное увеличение содержания NT-3 в белом веществе и NGF в сером и белом веществе мозга самок крыс с самостоятельно растущей опухолью, вероятно, свидетельствует об изменении баланса в сторону ухудшения синаптической пластичности в коре и активации процессов аксоно- и синаптогенеза в подкорковых отделах мозга, а также о возможной активации нейрональной регуляции компартамента опухолевых стволовых клеток посредством NT-3-регуляции, что

в совокупности способствует активному подкожному росту опухоли. Одной из причин значительно менее выраженного изменения уровня NGF и отсутствия значимых изменений уровня BDNF и NT-3 (по сравнению с интактными животными) при сочетании патологий могут быть различия биологических особенностей опухолевого процесса и организма-опухоленосителя на одинаковом сроке наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленная к настоящему времени информация свидетельствует о значительной вовлеченности нейротрофинов во взаимодействие ЦНС с различными типами тканей организма, в том числе с опухолевой, однако, о функционировании системы нейротрофинов в головном мозге при развитии в организме внемозгового онкологического процесса известно все еще крайне мало. При этом уже очевидно, что передача сигнала носит контекстно-зависимый характер, приводя в опухолях различной локализации и гистоструктуры к противоположным результатам. В настоящем исследовании показано, что в мозге самок крыс наиболее выражено было изменение содержания всех нейротрофинов в коре при гипотиреозе, а при самостоятельном росте опухоли – уровня NGF- β в коре и подкорковом веществе и NT3 – только в подкорковом веществе. При сочетании патологий изменялся только уровень NGF- β в коре и подкорковом веществе. Эти результаты демонстрируют взаимодействие опухоли и ЦНС с изменением баланса регуляторных сигналов в древних (подкорковых) областях мозга, возможно отражая связь с биологическими особенностями активного или ингибированного (в условиях гипотиреоза) роста опухоли.

Список источников

1. Tran TV, Kitahara CM, de Vathaire F, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2020 Apr;27(4):245–259. <https://doi.org/10.1530/erc-19-0417>
2. Deligiorgi MV, Trafalis DT. The Clinical Relevance of Hypothyroidism in Patients with Solid Non-Thyroid Cancer: A Tantalizing Conundrum. *J Clin Med*. 2022 Jun;11(12):3417. <https://doi.org/10.3390/jcm11123417>
3. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Pogorelova YA, Trepitaki LK, et al. Development of an experimental model of tumor growth under hypothyroidism. *Cardiometry*. 2022;21:41–49. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.4149>
4. Giammanco M, Di Liegro CM, Schiera G, Di Liegro I. Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun;21(11):4140. <https://doi.org/10.3390/ijms21114140>
5. Zhang Y, Yang Y, Tao B, Lv Q, Lui S, He L. Gray Matter and Regional Brain Activity Abnormalities in Subclinical Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 24;12:582519. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.582519>
6. Доян Ю. И., Сидорова Ю. К., Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Биохимический и клинический взгляд на нейротрофический фактор мозга (BDNF). *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;19(1):165–169.
7. Крыжановская С. Ю., Запара М. А., Глазачев О. С. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала» (краткий обзор). *Вестник Международной академии наук (Русская секция)*. 2020;1:36–43.

8. Рудницкая Е. А., Колосова Н. Г., Стефанова Н. А. Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2016;(4):72–82.
9. Arese M, Bussolino F, Pergolizzi M, Bizzozero L. An Overview of the Molecular Cues and Their Intracellular Signaling Shared by Cancer and the Nervous System: From Neurotransmitters to Synaptic Proteins, Anatomy of an All-Inclusive Cooperation. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov;23(23):14695. <https://doi.org/10.3390/ijms232314695>
10. Faulkner S, Jobling P, March B, Jiang CC, Hondermarck H. Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer. *Cancer Discov.* 2019;9(6):702–710. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1398>
11. Anastasaki C, Gao Y, Gutmann DH Neurons as stromal drivers of nervous system cancer formation and progression. *Dev Cell.* 2023 Jan;58(2):81–93. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.12.011>
12. Głombik K, Detka J, Kurek A, Budziszewska B. Impaired Brain Energy Metabolism: Involvement in Depression and Hypothyroidism. *Front Neurosci.* 2020 Dec;14:586939. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.586939>
13. Cioffi F, Giacco A, Goglia F, Silvestri E. Bioenergetic Aspects of Mitochondrial Actions of Thyroid Hormones. *Cells.* 2022 Mar;11(6):997. <https://doi.org/10.3390/cells11060997>
14. Głombik K, Detka J, Budziszewska B. Venlafaxine and L-Thyroxine Treatment Combination: Impact on Metabolic and Synaptic Plasticity Changes in an Animal Model of Coexisting Depression and Hypothyroidism. *Cells.* 2021 Jun;10(6):1394. <https://doi.org/10.3390/cells10061394>
15. Royland JE, Parker JS, Gilbert ME. A genomic analysis of subclinical hypothyroidism in hippocampus and neocortex of the developing rat brain. *J Neuroendocrinol.* 2008 Dec;20(12):1319–1338. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01793.x>
16. Morte B, Gil-Ibanez P, Heuer H, Bernal J. Brain Gene Expression in Systemic Hypothyroidism and Mouse Models of MCT8 Deficiency: The Mct8-Oatp1c1-Dio2 Triad. *Thyroid.* 2021;31:985–993. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0649>
17. Jurado-Flores M, Warda F, Mooradian A. Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *J Endocr Soc.* 2022 Jan;6(2):bvab194. <https://doi.org/10.1210/endo/bvab194>
18. Yajima H, Amano I, Ishii S, Sadakata T, Miyazaki W, Takatsuru Y. et al. Absence of Thyroid Hormone Induced Delayed Dendritic Arborization in Mouse Primary Hippocampal Neurons Through Insufficient Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Feb;12:629100. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629100>
19. Madhusudhan U, Kalpana M, Singaravelu V, Ganji V, John N, Gaur A. Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Cognitive Impairment in Hypothyroidism. *Cureus.* 2022;14(4): e23722. <https://doi.org/10.7759/cureus.23722>
20. Иванов А. Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2014;64(2):137–146. <https://doi.org/10.7868/s0044467714020099>
21. Ammendrup-Johnsen I, Naito Y, Craig AM, Takahashi H. Neurotrophin-3 Enhances the Synaptic Organizing Function of TrkC-Protein Tyrosine Phosphatase σ in Rat Hippocampal Neurons. *J Neurosci.* 2015 Sep;35(36):12425–12431. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1330-15.2015>
22. Hernández-Echeagaray E. Neurotrophin-3 modulates synaptic transmission. *Vitam Horm.* 2020;114:71–89. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.04.008>
23. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017;18(3):548. <https://doi.org/10.3390/ijms18030548>
24. 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>
25. Sharma V, Singh TG, Kaur A, Mannan A, Dhiman S. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. *Neurochem Res.* 2023 Feb;48(2):317–339. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03755-1>
26. Chen Z, Fang Y, Jiang W. Important Cells and Factors from Tumor Microenvironment Participated in Perineural Invasion. *Cancers (Basel).* 2023 Feb;15(5):1360. <https://doi.org/10.3390/cancers15051360>
27. Wang Y, Wu W, Wu X, Sun Y, Zhang YP, Deng LX, et al. Remodeling of lumbar motor circuitry remote to a thoracic spinal cord injury promotes locomotor recovery. *eLife.* 2018;7:e39016. <https://doi.org/10.7554/elife.39016>
28. Cong Y, Wang C, Wang J, Li H, Li Q. NT-3 promotes oligodendrocyte proliferation and nerve function recovery after spinal cord injury by inhibiting autophagy pathway. *J Surg Res.* 2020;247:128–135. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.10.033>
29. Yan Z, Shi X, Wang H, Si C, Liu Q, Du Y. Neurotrophin-3 Promotes the Neuronal Differentiation of BMSCs and Improves Cognitive Function in a Rat Model of Alzheimer’s Disease. *Front Cell Neurosci.* 2021 Feb 10;15:629356. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.629356>
30. Weihrauch T, Limberg MM, Gray N, Schmelz M, Raap U. Neurotrophins: Neuroimmune Interactions in Human Atopic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 24;24(7):6105. <https://doi.org/10.3390/ijms24076105>

References

1. Tran TV, Kitahara CM, de Vathaire F, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2020 Apr;27(4):245–259. <https://doi.org/10.1530/erc-19-0417>
2. Deligiorgi MV, Trafalis DT. The Clinical Relevance of Hypothyroidism in Patients with Solid Non-Thyroid Cancer: A Tantalizing Conundrum. *J Clin Med*. 2022 Jun;11(12):3417. <https://doi.org/10.3390/jcm11123417>
3. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Pogorelova YA, Trepitaki LK, et al. Development of an experimental model of tumor growth under hypothyroidism. *Cardiometry*. 2022;21:41–49. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.4149>
4. Giammanco M, Di Liegro CM, Schiera G, Di Liegro I. Genomic and Non-Genomic Mechanisms of Action of Thyroid Hormones and Their Catabolite 3,5-Diiodo-L-Thyronine in Mammals. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun;21(11):4140. <https://doi.org/10.3390/ijms21114140>
5. Zhang Y, Yang Y, Tao B, Lv Q, Lui S, He L. Gray Matter and Regional Brain Activity Abnormalities in Subclinical Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 24;12:582519. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.582519>
6. Doyan Yul, Sidorova YuK, Kicherova OA, Reikher LI. Biochemical and clinical view of the neurotrophic factor of the brain (BDNF). *Medical science and education of the Urals*. 2018;19(1):165–169. (In Russ.).
7. Kryzhanovskaya SYu, Zapara MA, Glazachev OS. Neurotrophins and Adaptation to Environmental Stimuli: Opportunities for Expanding «Therapeutic Capacity»* (Mini Review). *Herald of the International Academy of Science. Russian Section* 2020;1:36–43. (In Russ.).
8. Rudnitskaya EA, Kolosova NG, Stefanova NA. Brain neurotrophic supply in ontogenesis and during development of neurodegenerative diseases. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*. 2016;71(4):245–255.
9. Arese M, Bussolino F, Pergolizzi M, Bizzozero L. An Overview of the Molecular Cues and Their Intracellular Signaling Shared by Cancer and the Nervous System: From Neurotransmitters to Synaptic Proteins, Anatomy of an All-Inclusive Cooperation. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov;23(23):14695. <https://doi.org/10.3390/ijms232314695>
10. Faulkner S, Jobling P, March B, Jiang CC, Hondermarck H. Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer. *Cancer Discov*. 2019;9(6):702–710. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1398>
11. Anastasaki C, Gao Y, Gutmann DH Neurons as stromal drivers of nervous system cancer formation and progression. *Dev Cell*. 2023 Jan;58(2):81–93. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.12.011>
12. Głombik K, Detka J, Kurek A, Budziszewska B. Impaired Brain Energy Metabolism: Involvement in Depression and Hypothyroidism. *Front Neurosci*. 2020 Dec;14:586939. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.586939>
13. Cioffi F, Giacco A, Goglia F, Silvestri E. Bioenergetic Aspects of Mitochondrial Actions of Thyroid Hormones. *Cells*. 2022 Mar;11(6):997. <https://doi.org/10.3390/cells11060997>
14. Głombik K, Detka J, Budziszewska B. Venlafaxine and L-Thyroxine Treatment Combination: Impact on Metabolic and Synaptic Plasticity Changes in an Animal Model of Coexisting Depression and Hypothyroidism. *Cells*. 2021 Jun;10(6):1394. <https://doi.org/10.3390/cells10061394>
15. Royland JE, Parker JS, Gilbert ME. A genomic analysis of subclinical hypothyroidism in hippocampus and neocortex of the developing rat brain. *J Neuroendocrinol*. 2008 Dec;20(12):1319–1338. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01793.x>
16. Morte B, Gil-Ibanez P, Heuer H, Bernal J. Brain Gene Expression in Systemic Hypothyroidism and Mouse Models of MCT8 Deficiency: The Mct8-Oatp1c1-Dio2 Triad. *Thyroid*. 2021;31:985–993. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0649>
17. Jurado-Flores M, Warda F, Mooradian A. Pathophysiology and Clinical Features of Neuropsychiatric Manifestations of Thyroid Disease. *J Endocr Soc*. 2022 Jan;6(2):bvab194. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab194>
18. Yajima H, Amano I, Ishii S, Sadakata T, Miyazaki W, Takatsuru Y, et al. Absence of Thyroid Hormone Induced Delayed Dendritic Arborization in Mouse Primary Hippocampal Neurons Through Insufficient Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb;12:629100. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.629100>
19. Madhusudhan U, Kalpana M, Singaravelu V, Ganji V, John N, Gaur A. Brain-Derived Neurotrophic Factor-Mediated Cognitive Impairment in Hypothyroidism. *Cureus*. 2022;14(4): e23722. <https://doi.org/10.7759/cureus.23722>
20. Ivanov AD. The Role of NGF and BDNF in Mature Brain Activity Regulation. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2014;64(2):137–146. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/s004446714020099>
21. Ammendrup-Johnsen I, Naito Y, Craig AM, Takahashi H. Neurotrophin-3 Enhances the Synaptic Organizing Function of TrkC-Protein Tyrosine Phosphatase σ in Rat Hippocampal Neurons. *J Neurosci*. 2015 Sep;35(36):12425–12431. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1330-15.2015>
22. Hernández-Echeagaray E. Neurotrophin-3 modulates synaptic transmission. *Vitam Horm*. 2020;114:71–89. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2020.04.008>
23. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting Neurotrophins to Specific Populations of Neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and Their Relevance for Treatment of Spinal Cord Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):548. <https://doi.org/10.3390/ijms18030548>

24. 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>
25. Sharma V, Singh TG, Kaur A, Mannan A, Dhiman S. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. *Neurochem Res*. 2023 Feb;48(2):317–339. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03755-1>
26. Chen Z, Fang Y, Jiang W. Important Cells and Factors from Tumor Microenvironment Participated in Perineural Invasion. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb;15(5):1360. <https://doi.org/10.3390/cancers15051360>
27. Wang Y, Wu W, Wu X, Sun Y, Zhang YP, Deng LX, et al. Remodeling of lumbar motor circuitry remote to a thoracic spinal cord injury promotes locomotor recovery. *eLife*. 2018;7:e39016. <https://doi.org/10.7554/elife.39016>
28. Cong Y, Wang C, Wang J, Li H, Li Q. NT-3 promotes oligodendrocyte proliferation and nerve function recovery after spinal cord injury by inhibiting autophagy pathway. *J Surg Res*. 2020;247:128–135. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.10.033>
29. Yan Z, Shi X, Wang H, Si C, Liu Q, Du Y. Neurotrophin-3 Promotes the Neuronal Differentiation of BMSCs and Improves Cognitive Function in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci*. 2021 Feb 10;15:629356. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.629356>
30. Weihrauch T, Limberg MM, Gray N, Schmelz M, Raap U. Neurotrophins: Neuroimmune Interactions in Human Atopic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 24;24(7):6105. <https://doi.org/10.3390/ijms24076105>

Информация об авторах:

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, AuthorID: 301537, Scopus Author ID: 6507092816, ResearcherID: AAG-8748-2019

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: <https://orcid.org/0000-0003-3618-8890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Бандовкина Валерия Ахтямовна – 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: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, 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: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Нескубина Ирина Валерьевна – 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/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, Author ID: 794688, Scopus Author ID: 6507509066, ResearcherID: AAG-8731-2019

Погорелова Юлия Александровна – 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: <http://orcid.org/0000-0002-674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, ResearcherID: AAE-4168-2022

Трепитаки Лидия Константиновна – к.б.н., младший 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, ResearcherID: AAG-9218-2019

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

Немашкалова Людмила Анатольевна – 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/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, Author ID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Аракелова Алина Юрьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2739-1307>

Салатова Айна Майрбековна – врач-эндокринолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2328-0987>, SPIN: 2484-8729, AuthorID: 1039840

Information about authors:

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

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

Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, ResearcherID: AAG-8708-2019

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

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

Yulia A. Pogorelova – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, Scopus Author ID: 37026863400, ResearcherID: AAE-4168-2022

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

Natalia D. Cheryarina – Doctor-Laboratory Assistant at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>, SPIN: 2189-3404, AuthorID: 558243, Scopus Author ID: 56204439400

Lyidmila A. Nemashkalova – Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, Author ID: 734146, Scopus Author ID: 7801520904

Alina Yu. Arakelova – Postgraduate student at the Department of Abdominal Oncology №1, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2739-1307>

Aina M. Salatova – Endocrinologist, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2328-0987>, SPIN: 2484-8729, AuthorID: 1039840

Вклад авторов:

Сурикова Е. И. – анализ и интерпретация результатов, написание текста;
Франциянц Е. М. – концепция эксперимента, методология, окончательное утверждение рукописи;
Бандовкина В. А. – концепция и дизайн эксперимента, научное редактирование;
Каплиева И. В. – анализ и интерпретация результатов, научное редактирование;
Нескубина И. В. – статистический анализ;
Погорелова Ю. А. – проведение эксперимента, выполнение ИФА анализа;
Трепитак Л. К. – проведение эксперимента;
Черярина Н. Д. – редактирование рукописи, оформление библиографии;
Немашкалова Л. А. – редактирование рукописи;
Аракелова А. Ю. – подбор публикаций по теме статьи, оформление библиографии;
Салатова А. М. – подбор публикаций по теме статьи, оформление библиографии.

Contribution of the authors:

Surikova E. I. – results analysis and interpretation, scientific text to writing;
Frantsiyants E. M. – concept of the experiment, methodology, final approval of the manuscript;
Bandovkina V. A. – concept and design of the experiment, scientific editing;
Kaplieva I. V. – results analysis and interpretation, scientific editing;
Neskubina I. V. – statistical analysis;
Pogorelova Yu. A. – running the experiment, performing ELISA;
Trepitaki L. K. – running the experiment;
Cheryarina N. D. – editing manuscript, bibliography design;
Nemashkalova L. A. – editing the manuscript;
Arakelova A. Yu. – selection of publications on the topic of the article, bibliography design;
Salatova A. M. – selection of publications on the topic of the article, bibliography design.