



ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ЭУТИРЕОИДНОГО РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е. М. Франциянц¹, В. А. Бандовкина¹✉, Л. Н. Ващенко¹, С. С. Тодоров², Н. Д. Черярина¹, А. М. Салатова¹, Л. П. Кучкина¹, Е. С. Босенко¹, Н. С. Сафурьян¹, Н. Д. Ушакова¹



1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 2. Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- ✉ valerryana@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Определение уровня тиреоидных гормонов (ТГ) и кортизола в крови у больных раком молочной железы (РМЖ) без ранее выявленной эндокринной патологии в анамнезе.

Пациенты и методы. Обследованы 25 больных первичных больных люминальным А РМЖ до и после оперативного удаления опухоли и 25 больных РМЖ с вторичным метастатическим поражением головного мозга. В сыворотке крови РИА методом определяли уровень общих и свободных форм ТГ (Т4, FT4, Т3 FT3) и кортизола.

Результаты. До лечения у всех больных РМЖ уровень Т3 был снижен в 1,3 раза, а FT3 повышен в 1,3 раза ($p < 0,05$) на фоне нормального содержания тиреотропного гормона (ТТГ). У 80 % пациенток концентрация кортизола в крови превышала норму в 2 раза, у 16 % пациенток уровень Т4 был выше нормы в 1,8 раза ($p < 0,05$). После удаления опухоли уровень FT3 у всех пациенток и кортизола у 40 % не отличался от нормы. Содержание Т4 у 40 % больных, а Т3 и ТТГ у 28 % женщин было выше нормы. Отличительной чертой больных с метастазами РМЖ в головной мозг оказались низкие показатели Т4 и кортизола у 36 % больных на фоне низкого уровня Т3.

Заключение. У всех больных РМЖ был выявлен синдром эутиреоидного расстройства – на фоне нормального содержания ТТГ в сыворотке крови низкий уровень Т3. Для первичных больных РМЖ были характерны высокие концентрации FT3 и кортизола, что могло способствовать пролиферации злокачественных клеток и снижению противоопухолевого иммунитета. У 1/3 пациенток с метастазами в головной мозг состояние усугублялось низким уровнем Т4 и кортизола, что могло свидетельствовать об истощении основных регуляторных систем и неблагоприятного прогноза течения заболевания у данной категории больных.

Ключевые слова:

рак молочной железы, тиреоидные гормоны, кортизол, эутиреоидный синдром

Для цитирования: Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Ващенко Л. Н., Тодоров С. С., Черярина Н. Д., Салатова А. М., Кучкина Л. П., Босенко Е. С., Сафурьян Н. С., Ушакова Н. Д. Особенности синдрома эутиреоидного расстройства у больных раком молочной железы. *Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине)*. 2023; 10(3): 21-31. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2>, EDN: ZWKGVB

Для корреспонденции: 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

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

E-mail: valerryana@yandex.ru

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

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

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 23.06.2023; одобрена после рецензирования 09.08.2023; принята к публикации 28.08.2023.

CHARACTERISTICS OF EUTHYROID SICK SYNDROME IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

E. M. Frantsiyants¹, V. A. Bandovkina^{1✉}, L. N. Vashchenko¹, S. S. Todorov², N. D. Cheryarina¹, A. M. Salatova¹, L. P. Kuchkina¹, E. S. Bosenko¹, N. S. Saforyan¹, N. D. Ushakova¹

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

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ valerryana@yandex.ru

Abstract

Purpose. Determination of thyroid hormones (TH) and cortisol levels in blood in patients with breast cancer (BC) without previously detected endocrine pathology in the anamnesis.

Patients and methods. Twenty-five primary luminal A breast cancer patients before and after surgical removal of the tumour and 25 breast cancer patients with secondary metastatic brain lesions were examined. The levels of total and free forms of TH (T4, FT4, T3 FT3) and cortisol were determined in serum by RIA method.

Results. Before treatment in all patients with breast cancer the level of T3 was decreased 1.3 times and FT3 was increased 1.3 times ($p < 0.05$) against the background of normal TTH content. In 80 % of patients, blood cortisol concentration was 2 times higher than normal, and in 16 % of patients, T4 level was 1.8 times higher than normal ($p < 0.05$). After tumour removal, FT3 levels in all patients and cortisol levels in 40 % of patients did not differ from normal. T4 content in 40 % of patients, and T3 and TTH in 28 % of women were above normal. A distinctive feature of patients with brain metastases of breast cancer was low T4 and cortisol levels in 36 % of patients against the background of low T3 levels.

Conclusions. Euthyroid sick syndrome was detected in all patients with BC: low serum T3 levels against the background of normal serum levels of TTH. Patients with primary BC were characterized by high concentrations of FT3 and cortisol, which could promote proliferation of malignant cells and decrease antitumour immunity. The condition of 1/3 of patients with brain metastases was aggravated by low levels of T4 and cortisol which could indicate the depletion of the main regulatory systems and an unfavorable disease prognosis.

Keywords:

breast cancer, thyroid hormones, cortisol, euthyroid sick syndrome

For citation: Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Vashchenko L. N., Todorov S. S., Cheryarina N. D., Salatova A. M., Kuchkina L. P., Bosenko E. S., Saforyan N. S., Ushakova N. D. Characteristics of euthyroid sick syndrome in patients with breast cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(3):21-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-3-2>, EDN: ZWKGVB

For correspondence: Valerija A. Bandovkina – Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumors Research, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: valerryana@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, ResearcherID: AAG-8708-2019

Compliance with ethical standards: the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013) were followed. Informed consent was obtained from all study participants.

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 23.06.2023; approved after reviewing 09.08.2023; accepted for publication 28.08.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром эутиреоидной дисфункции также известен как синдром нетиреоидных расстройств и относится к изменениям в тестах функции щитовидной железы, демонстрирующим низкий уровень общего или свободного трийодтиронина на фоне низкого или нормального содержания тиреотропного гормона (ТТГ). Синдром эутиреоидного расстройства связывают с временными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси на фоне серьезных заболеваний, голодания или стресса, когда организм пытается изменить свой метаболический фон для сохранения гомеостаза [1]. Нетиреоидное расстройство, которое возникает в ответ на какое-либо состояние или заболевание, может быть адаптивным, как, например, при голодании, так и неадекватным и связанным с риском неблагоприятных исходов [2].

Известно, что с одной стороны заболевания, напрямую не связанные со щитовидной железой, могут изменять метаболизм тиреоидных гормонов (ТГ), с другой стороны – дисфункция щитовидной железы может влиять на риск возникновения той или иной патологии [3]. Существуют многочисленные клинические и эпидемиологические исследования о связи заболеваний щитовидной железы и рака молочной железы (РМЖ), однако сведения крайне противоречивы [4]. Одни авторы говорят о повышающей риск возникновения РМЖ роли гипотиреоза и снижающей – гипотиреоза [5], другие – о неблагоприятном влиянии гипотиреоза на прогноз и метастазирование злокачественной опухоли [6, 7], третьи не находят коррелятивных связей [8]. С одной стороны, это может быть связано с отсутствием специфических симптомов, «маскировкой» клинических проявлений тиреоидной дисфункции при развитии нетиреоидного рака, различными стадиями заболевания, а также возможными возрастными изменениями в функционировании щитовидной железы [9]. С другой стороны, злокачественные опухоли являются системным заболеванием и даже до ранних клинических проявлений оказывают влияние на организм, который в свою очередь отвечает изменениями работы регуляторных осей, в том числе и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, что также накладывает свой «отпечаток» на гормональный фон. Тот факт, что рост различных злокачественных опухолей влияет на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную и надпочечниковую регуляторные оси был неоднократно показан в экспериментальных исследованиях [10–14].

Необходимость исследования работы щитовидной железы и надпочечников при патологии молочной железы подтверждается тем, что за счет синерги-

ческого действия рецепторов половых стероидов, глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов происходит регуляция сайтов связывания ДНК, что может приводить к специфическим изменениям в ответе каждого гена-мишени [15]. Кроме того, были обнаружены доказательства перекрытия как негеномных, так и геномных действий гормонов щитовидной железы в клетках РМЖ и перекрестного связывания с другими гормонами, такими как эстрогены и тестостерон [16, 17]. Известно, также, что тиреоидные гормоны способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, что необходимо для нормального развития мозга, в результате чего любая дисфункция щитовидной железы в свою очередь сказывается и на функции мозга [5].

Целью данного исследования явилось определение уровня ТГ и кортизола в крови у больных РМЖ без ранее выявленной эндокринной патологии в анамнезе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 25 больных первичным люминальным А РМЖ до и после оперативного лечения и 25 больных РМЖ с метастатическим поражением головного мозга, выявленным в сроки от 1 года до 3 лет после проведенного комбинированного противоопухолевого лечения. Средний возраст пациенток составил $53,5 \pm 3,1$ лет. Первичные больные имели преимущественно IIA стадию процесса – распространенность $T_2N_0M_0$, морфологическая структура опухоли была представлена инфильтрирующим протоковым раком с G2 дифференцировкой. Объем оперативного вмешательства первичных больных заключался в радикальной мастэктомии по Маддену. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Все пациентки не имели в анамнезе эндокринной патологии и не проходили лечение гормональными препаратами. Клинических проявлений дисфункции щитовидной железы и надпочечников в анамнезе не выявлено.

Всем больным в образцах периферической крови на этапах до лечения и через 14 дней после оперативного удаления опухоли с использованием стандартных наборов РИА методом (Иммунотех, Чехия) определяли содержание ТТГ, общей и свободной формы тироксина (Т4 и FT4) и трийодтиронина (Т3 и FT3), а также кортизола. В качестве нормы использовали показатели в крови 20 условно здоровых доноров аналогичного возраста. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0.

Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка достоверности различий между показателями в сравниваемых группах осуществлялась параметрическим методом по t-критерию Стьюдента и непараметрическим методом – критерием Манна-Уитни в зависимости от наличия или отсутствия нормальности распределения. Критический уровень значимости – $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования содержания ТГ и кортизола в крови у первичных больных до и после оперативного удаления опухоли представлены в таблице. Оказалось, что у всех первичных больных РМЖ до лечения уровень ТТГ в образцах крови не имел значимых отличий от показателей нормы. В тоже время у 16 % пациенток в крови выявлен повышенный в 1,8 раза ($p < 0,05$) уровень общей формы тироксина без значимых изменений FT4. У остальных 84 % женщин уровень как общего T4, так и его свободной формы не отличался от нормы.

Содержание в крови общей формы T3 у всех пациенток до лечения оказалось снижено в 1,3 раза ($p < 0,05$), но уровень FT3 оказался выше показателей нормы в 1,26 раза ($p < 0,05$).

Расчет соотношения концентрации, циркулирующих биологически инертных (общих форм) и биологически активной свободной фракций показал, что на фоне злокачественного роста у больных РМЖ у подавляющего большинства больных РМЖ (84 %) величина индекса T4/FT4 оставалась на физиологическом уровне, при этом в небольшом числе наблюдений (16 %) она превышала показатель у здоровых женщин в 2 раза, но T3/FT3 был снижен относительно нормы в 1,6 раза ($p < 0,05$). Для биологически активных фракций величина индекса FT4/FT3 была снижена по сравнению с нормой у больных РМЖ до лечения в 1,4 раза ($p < 0,05$), а соотношение общих форм показало, что у больных РМЖ до лечения только у 16 % пациенток отмечено повышение индекса T4/T3 в 2,3 раза с сохранением нормального показателя в подавляющем большинстве случаев.

Нами было установлено, что у 80 % больных РМЖ до лечения уровень кортизола в крови превышал норму в 2 раза и только у 20 % пациенток не имел значимых отличий от показателей у здоровых женщин.

После оперативного удаления опухоли у 40 % больных РМЖ (против 16 % до лечения) установлено повышенное в 1,7 раза содержание T4 в крови, у остальных 60 % пациенток уровень T4 не отличался от показателей нормы. Кроме того, у 28 % больных

уровень T3 превысил в 2,1 раза норму и в 2,8 раза показатели у больных до лечения.

После оперативного удаления опухоли у 28 % обследованных женщин установлено увеличение уровня, циркулирующего ТТГ в 2,1 раза в сравнении с нормой и показателями до лечения, а у 72 % пациенток его концентрация в крови и оставалась на уровне здоровых людей.

Что касается свободных форм тиреоидных гормонов, содержание FT4 в крови не имело статистически значимого отличия от исходного показателя с достоверной тенденцией к снижению в 1,3 раза ($p < 0,05$) относительно показателей в норме. Исходно повышенный уровень FT3 после операции снизился в 1,4 раза ($p < 0,05$) и не имел значимых отличий от показателей нормы.

Расчет коэффициентов соотношения тиреоидных фракций у пролеченных женщин выявил преимущественно повышение величины индексов в разной степени в сравнении с их значением до лечения. При этом наиболее выраженной оказалась развившаяся в результате лечения диспропорция в соотношении T4/FT4: у 16 % больных данный коэффициент оставался выше нормы в 2,2 раза, тогда как у 84 % пациенток выявлено повышение в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения и в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормой.

В противоположность этому увеличение индекса T3/FT3 привело к его нормализации у 72 % больных, но увеличение в 2,4 раза в 28 % случаях в сравнении с нормой и в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями. Что касается влияния удаления опухоли на соотношение общих форм обоих тиреоидных гормонов, то у всех пациенток данный индекс не отличался от нормы и исходных показателей. Однако у 16 % больных проведенное лечение снизило исходно повышенный показатель T4/T3 в более чем 2 раза. Индекс FT4/FT3 у всех пролеченных больных не отличалось от нормы.

После удаления опухоли у 60 % больных уровень кортизола в сыворотке крови оставался повышенным в 2 раза, но у 40 % (против 20 % до лечения) уровень гормона нормализовался.

Влияние метастатического процесса в головном мозге на состояние тиреоидного гомеостаза по ряду позиций существенно отличалось от выявленного при первичном РМЖ (таблица). Так, у 36 % женщин выявлено снижение уровня T4 в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, тогда как первичный РМЖ у 16 % женщин сочетался с выраженной гипертироксинемией. У 64 % больных развитие метастатического очага в мозге не повлияло на уровень общего T4 в крови относительно показателей здоровых людей. Обнаруженный у больных РМЖ с метастазами в мозг

неоднозначный статус общего Т4 был сопряжен с нормальным содержанием ТТГ в сыворотке крови.

Несмотря на то, что низкий уровень циркулирующего общего Т4 на фоне метастатического процесса отмечен только у части обследованных, для всех пациенток как с нормальным, так и низким его содержанием был характерен сниженный в 2 раза по сравнению с нормой уровень общего Т3. Развитие у больных церебрального метастатического процесса не сопровождалось, в отличие от первичного РМЖ, нарушением уровня в крови свободных фракций FT3, который на фоне первичного процесса в молочной железе превышал норму.

Также были выявлены отличия, вызванные метастатическим процессом, в сравнении с первичным РМЖ в соотношении общих и свободных фракций тиреоидных гормонов. Если у первичных больных РМЖ в 84 % случаев Т4/FT4 не отличалось, а у 16 % превышал показатели нормы, то у 36 % женщин с метастазами РМЖ в головной мозг коэффициент Т4/FT4 был снижен в 1,7 раза ($p < 0,05$) и только у 64 % боль-

ных не имел отличий от показателей у здоровых доноров. У 64 % женщин на фоне метастазирования РМЖ в мозг индекс Т4/Т3, в отличие от нормальных величин у 84 % больных первичным РМЖ, в 2,2 раза превысил его величину в норме при том, что у остальных 36 % его величина не отличалась от показателей здоровых людей.

Нарушение при метастазировании общей продукции трийодтиронина также, как и при первичном РМЖ, привело к снижению индекса Т3/FT3 в 1,9 раза по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

Метастатический процесс в сравнении с первичным РМЖ сочетался также с рядом особенностей в нарушении у больных глюкокортикоидного гомеостаза, выразившихся в более широком диапазоне возникших на его фоне системных сбоев. Прежде всего, у обследованных женщин, в отличие от первичных больных РМЖ, в 36 % наблюдений была обнаружена гипокортизолемиа с падением уровня кортизола в крови в 4,8 раза ниже показателя у здоровых людей. Одновременно с этим число выявленных случаев

Таблица. Содержание тиреоидных гормонов, ТТГ и кортизола в крови первичных больных раком молочной железы до и после лечения, и у пациенток с вторичным метастатическим процессом ($M \pm m$)
Table. Thyroid hormones, TTH and cortisol content in the blood of primary breast cancer patients before and after treatment and in patients with secondary metastatic process ($M \pm m$)

Гормоны / Hormones	Больные РМЖ до лечения ($N = 25$) / BC patients before treatment ($N = 25$)	Больные РМЖ после удаления опухоли ($N = 25$) / BC patients after tumour extraction ($N = 25$)	Больные с mts РМЖ ($N = 25$) / Patients with metastases from BC ($N = 25$)	Здоровые доноры ($N = 20$) / Healthy donors ($N = 20$)
ТТГ, $\mu\text{МЕ/л}$ / TSH, $\mu\text{МЕ/л}$	$1,80 \pm 0,30$	$1,9 \pm 0,3$ (72 %) / $3,8 \pm 0,5^{1,2}$ (28 %)	$1,94 \pm 2,3$	$1,81 \pm 0,20$
Т4 нмоль/л / T4 nmol/l	$100,81 \pm 6,70$ (84 %) / $206,70 \pm 18,0^1$ (16 %)	$129,1 \pm 7,1^2$ (60 %) / $200,0 \pm 11,0^1$ (40 %)	$127,8 \pm 3,8$ (64,28 %) / $73,6 \pm 2,0^{1,2}$ (35,72 %)	$116,39 \pm 3,17$
FT4, пмоль/л / FT4 pmol/l	$14,80 \pm 0,60$	$13,1 \pm 0,4$	$18,6 \pm 2,3$	$16,97 \pm 1,90$
Т3, нмоль/л / T3 nmol/l	$1,60 \pm 0,08^1$	$1,87 \pm 0,09$ (72 %) / $4,4 \pm 0,3^{1,2}$ (28 %)	$1,07 \pm 0,07^{1,2}$	$2,11 \pm 0,12$
FT3, пмоль/л / FT3 pmol/l	$4,90 \pm 0,10^1$	$3,60 \pm 0,08^2$	$3,95 \pm 0,3^2$	$3,90 \pm 0,29$
Кортизол / cortisol	$681,1 \pm 44^1$ (80 %) / $360,8 \pm 22$ (20 %)	$678,0 \pm 39,2^1$ (60 %) / $420,0 \pm 27,2^1$ (40 %)	$70,8 \pm 6,9^{1,2}$ (36 %) / $773,33 \pm 31,9^1$ (20 %) / $341,66 \pm 18,1$ (44 %)	$342,30 \pm 17,0$
Т4/FT4	$6,81 \pm 0,63$ (84 %) / $14,01 \pm 1,2^1$ (16 %)	$9,9 \pm 0,91^1$ (84 %) / $15,3 \pm 1,4^1$ (16 %)	$6,87 \pm 0,65$ (64 %) / $4,0 \pm 0,4$ (36 %)	$6,86 \pm 0,65$
Т3/FT3	$0,33 \pm 0,03^1$	$0,5 \pm 0,05$ (72 %) / $1,2 \pm 0,10$ (28 %)	$0,27 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,05$
Т4/Т3	$63,0 \pm 4,7$ (84 %) / $128,8 \pm 9,5^1$ (16 %)	$60,1 \pm 6,0$	$119,4 \pm 10,1$ (64 %) / $68,8 \pm 6,3$ (36 %)	$55,17 \pm 5,1$
FT4/FT3	$3,02 \pm 0,28^1$	$3,6 \pm 0,32$	$4,71 \pm 0,44$	$4,35 \pm 0,31$

Примечание: статистически достоверное отличие от показателя: 1 – у здоровых; 2 – от показателей при РМЖ до лечения ($p < 0,05$).

Note: statistically significant difference from the index: 1 - in healthy subjects; 2 - from the indexes in pre-treatment breast cancer ($p < 0.05$).

гиперпродукции гормона, которое при первичном РМЖ достигало 84 %, в группе с метастазами было всего 20 %. На фоне метастатического опухолевого роста у 44 % пациенток была сохранена нормальная глюкокортикоидная функция надпочечников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты, общепринятый в практике эндокринологов метод исследования только уровня ТТГ у больных РМЖ оказался неинформативным, так как у всех первичных пациенток с опухолями, а также с метастатическим поражением головного мозга содержание тиреотропина в сыворотке крови не имело значимых отличий от нормы. В тоже время очевидно, что абсолютно у всех больных РМЖ были выявлены те или иные изменения в содержании общих и свободных форм тиреоидных гормонов. Мы предполагаем, что для всех обследованных больных РМЖ был характерен синдром эутиреоидного расстройства, при этом у первичных больных оказался снижен только уровень общего Т3, тогда как у пациенток с метастазами состояние усугублялось, и было выявлено более выраженное снижение Т3, по сравнению с первичными больными, а также низкие значения Т4 в 36 % случаев. Однако, к синдрому эутиреоидного расстройства, который можно считать реакцией организма на опухолевую болезнь у первичных больных РМЖ добавился еще ряд симптомов, которые, очевидно были обусловлены спецификой злокачественного процесса – повышенный уровень в сыворотке крови свободного трийодтиронина и кортизола (у 80 % больных).

Известно, что содержание в крови общих форм тиреоидных гормонов отражает как тиреоидпродуцирующую функцию щитовидной железы, так и связывающую способность транспортных белков крови, но не характеризует их активность в отношении тканей-мишеней, проявляемую только свободными, доступными для клеток биологически функциональными формами, на долю которых в крови приходится лишь небольшая часть от общего количества гормонов, поступающих в циркуляцию из щитовидной железы и периферических тканей [18]. Мы предполагаем, что выявленная до лечения у 16 % обследованных больных РМЖ гипертироксинемия была обусловлена иными, не связанными с изменением функции железы, причинами. Это могли быть нарушения работы печени, снижающие захват Т4 из крови, либо повышение концентрации и/или связывающей способности транспортных белков крови [19]. В то же время уровень циркулирующего общего Т3 контролируется главным образом состоянием экстратиреоидной йод-тиронин-селено-дейодиназной системы, трансфор-

мирующей Т4 в Т3 [20], в связи с чем обнаруженное у больных РМЖ снижение общего Т3 можно рассматривать как обусловленную патологическими событиями реакцию организма, связанную с нарушением периферического метаболизма тиреоидных гормонов – синдром нетиреоидной патологии. Изменения тиреоидного статуса, характерные для эутиреоидного расстройства, были установлены у крыс с перевивной карциномой Герена в эксперименте [12].

Согласно данным литературы, изменения активности дейодиназ при развитии новообразований происходят как в неповрежденных тканях организма, так и непосредственно в доброкачественных и злокачественных опухолях, в том числе и в ткани РМЖ [20, 21].

В настоящем исследовании у всех пациенток с первичным РМЖ до удаления опухоли в сыворотке крови выявлено повышенное содержание FT3 на фоне сниженного Т3 и нормального уровня ТТГ. Поскольку ТТГ-секретирующая функция гипофиза регулируется свободными гормонами, повышение у женщин с РМЖ концентрации в крови свободного FT3, при сохранении физиологически нормальной продукции ТТГ свидетельствовало, вероятно, о сбое порога чувствительности тиреотрофов к их регулирующему воздействию.

Оценивая повышенные уровни циркулирующего FT3 у больных РМЖ до лечения, обнаруженные на фоне нормального содержания в крови ТТГ, можно констатировать, что опухолевый рост в молочной железе у обследованных женщин был сопряжен с нарушением регуляторных связей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси с одной стороны и с особым состоянием FT3-тиреотоксикоза, не связанным со снижением ТТГ-продуцирующей функции гипофиза, как это происходит при гипертиреозе у больных с заболеванием щитовидной железы с другой стороны.

Полученные данные позволили рассматривать тиреоидный статус больных РМЖ как сложное состояние, сочетающее в себе синдром эутиреоидного расстройства и FT3-тиреотоксикоз, что согласуется с литературными данными о способности тиреоидных гормонов негеномно воздействовать на поверхности раковых клеток на интегрин $\alpha\beta3$, вызывая пролиферацию опухоли. В случае клеток рака молочной железы, положительных по рецептору эстрогена (ER α), к которому относились наши больные, ТГ через интегрин способствуют ER α -зависимому росту рака даже в отсутствие эстрогенов [17].

Что касается исследования тиреоидного статуса через 2 нед. после удаления опухоли, то практически у 1/3 больных выявлен рост уровня ТТГ, что могло свидетельствовать о стимуляции тиреоидной оси в ответ на операционный стресс, с повышением у ча-

сти больных уровня общих, но не свободных форм Т4 и Т3. В тоже время нормализация показателей FT3 у всех женщин после хирургического лечения, учитывая известную роль FT3 как в качестве основного тиреоидного регулятора многочисленных процессов, так и накапливающиеся данные об участии гормона в опухолевом росте, можно рассматривать в качестве положительного эндогенного фактора, обусловленного удалением опухоли. Еще одним из благоприятных факторов удаления опухоли можно считать нормальное содержание кортизола в крови у 40 % больных, по сравнению с 20 % до лечения.

Ткани головного мозга сильно отличаются от любых других тканей, а их микросреда включает ниши стволовых клеток и гематоэнцефалический барьер. Метастазы опухолей в головной мозг смертельны, они оставляют пациентам очень короткое время выживания. У всех пациенток метастазы развивались на фоне тиреоидного дисбаланса с низкими уровнями в крови общего Т3, что указывало на ингибирующее влияние метастатической болезни мозга на экстратиреоидный метаболизм тироксина с образованием трийодтиронина. Выявленное у пациенток с метастазами РМЖ низкое содержание общего Т3 по направленности нарушения гормонаобразования под влиянием опухолевого роста не отличалось от обнаруженной у пациенток с первичным РМЖ, однако, было более выражено, поэтому можно считать развитие метастатического процесса более агрессивным в сравнении с первичным опухолевым ростом, фактором воздействия на состояние селен-дейодиназной тканевой системы, конвертирующей Т4 в Т3. Также у 36 % пациенток выявлено снижение уровня Т4 в сыворотке крови. Отсутствие изменения ТТГ-продуцирующей функции гипофиза свидетельствовало о вызванных развитием метастазов у сбоях регуляторных механизмов, обеспечивающих нормальный ответ секреторной функции щитовидной железы на ТТГ, а также ответственных за поддержание в физиологических границах системной концентрации общего тироксина.

Поскольку соотношение Т4/FT4 отражает резервную функцию транспортных белков крови, его разнонаправленная динамика у больных РМЖ с первичным и метастатическим процессом может указывать также на разный характер вызываемых данными процессами сдвигов белкового состава крови.

Вызванные острым стрессом или критическим заболеванием синдрома эутиреоидного расстройства очень разнообразны и у больных со злокачественными опухолями молочной железы имеют отличия как от эндокринологических заболеваний щитовидной железы, так и от состояний у тяжелых пациенток без онкологической патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у всех пациентов (как первичных больных РМЖ, так и с метастатическим поражением головного мозга) был выявлен синдром эутиреоидного расстройства, когда на фоне нормального содержания ТТГ в сыворотке крови определяли низкий уровень общего Т3. У 1/3 пациенток с метастатическим поражением головного мозга состояние усугублялось низким уровнем в сыворотке крови общего Т4 и кортизола, что могло свидетельствовать об истощении основных регуляторных систем и неблагоприятного прогноза течения заболевания у данной категории больных. Для первичных больных люминальным А РМЖ также были характерны высокие концентрации свободной активной формы трийодтиронина и кортизола, что могло способствовать пролиферации злокачественных клеток и снижению противоопухолевого иммунитета. Удаление опухоли на сроках через 2 недели приводило к нормализации изначально повышенного активного FT3 у пациенток, снижая гипертиреоидный и гиперглюкокортикоидный фон.

Необходимо дальнейшее изучение тиреоидного и глюкокортикоидного фона у больных РМЖ на различных этапах лечения вне зависимости от наличия в анамнезе патологии щитовидной и надпочечниковой железы.

Список источников

1. Krug N, Bercker S, Busch T, Friese S, Jahn N, Voelker MT. Non-thyroidal Illness Syndrome (NTIS) is no independent predictor for mortality in ICU patients. *BMC Anesthesiol.* 2023 Mar 31;23(1):103. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02015-1>.
2. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid.* 2014 Oct;24(10):1456–1465. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201>
3. Nistal-Nuño B. Euthyroid sick syndrome in paediatric and adult patients requiring extracorporeal circulatory support and the role of thyroid hormone supplementation: a review. *Perfusion.* 2021 Jan;36(1):21–33. <https://doi.org/10.1177/0267659120914136>
4. Baldini E, Lauro A, Tripodi D, Pironi D, Amabile MI, Ferent IC, et al. Thyroid Diseases and Breast Cancer. *J Pers Med.* 2022 Jan 25;12(2):156. <https://doi.org/10.3390/jpm12020156>

5. Hercbergs A, Mousa SA, Lin HY, Davis PJ. What is thyroid function in your just-diagnosed cancer patient? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 17;14:1109528. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1109528>
6. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martín-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020;19:e13260. <https://doi.org/10.1111/ace1.13260>
7. Lasa M, Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 8;13:937099. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937099>
8. Tran TV, Maringe C, Benitez Majano S, Rached B, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. *Cancer Med*. 2021 Jul;10(13):4604–4614. <https://doi.org/10.1002/cam4.3978>
9. Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Владимиров Л. Ю., Анапалян В. Х., Бандовкина В. А., Светицкая Я. В., и др. Тиреоидный и глюкокортикоидный статус у больных со злокачественной и доброкачественной патологией молочных желез. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;4:52–56.
10. Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Шихлярова А. И., Горошинская И. А., и др. Изменение содержания гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при росте опухоли в самостоятельном и первично-множественном варианте на фоне коморбидной патологии. *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(5):82–89. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-82-89>
11. Кит О. И., Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д. Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей. *Российский онкологический журнал*. 2016;21(5):253–258. <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258>
12. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Черярина Н. Д., Salatova A. M., Араkelова А. Ю. Влияние роста перевивной карциномы герена у крыс на активность гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляторных осей организма. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;2:134. <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
13. 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-гипофизарно-тиреоидной оси у крыс обоего пола при развитии карциномы Герена на фоне гипотиреоза. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2022;3(4):26–39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-4-3>
14. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Погорелова Ю. А., Черярина Н. Д., и др. Роль факторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и катехоламинов при самостоятельном и первично-множественном вариантах роста опухоли Исследования и практика в медицине. 2022;9(4):52–62. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5>
15. Ren B, Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 28;23(5):2708. <https://doi.org/10.3390/ijms23052708>
16. Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 9;20(20):4986. <https://doi.org/10.3390/ijms20204986>
17. Hercbergs A, Lin HY, Mousa SA, Davis PJ. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 11;13:1109555. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1109555>
18. Tanoue R, Kume I, Yamamoto Y, Takaguchi K, Nomiya K, Tanabe S, Kunisue T. Determination of free thyroid hormones in animal serum/plasma using ultrafiltration in combination with ultra-fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2018 Mar 2;1539:30–40. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.01.044>
19. Chakravarthy V, Ejaz S. Thyroxine-Binding Globulin Deficiency. 2019 Nov 22. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 31334994
20. Goemann IM, Marczyk VR, Romitti M, Wajner SM, Maia AL. Current concepts and challenges to unravel the role of iodothyronine deiodinases in human neoplasias. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Dec 1;25(12):R625–R645. <https://doi.org/10.1530/erc-18-0097>
21. Salvatore D. Deiodinases and stem cells: an intimate relationship. *J Endocrinol Invest*. 2018 Jan;41(1):59–66. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0737-4>

References

1. Krug N, Bercker S, Busch T, Friese S, Jahn N, Voelker MT. Non-thyroidal Illness Syndrome (NTIS) is no independent predictor for mortality in ICU patients. *BMC Anesthesiol*. 2023 Mar 31;23(1):103. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02015-1>
2. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014 Oct;24(10):1456–1465. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201>
3. Nistal-Nuño B. Euthyroid sick syndrome in paediatric and adult patients requiring extracorporeal circulatory support and the role of thyroid hormone supplementation: a review. *Perfusion*. 2021 Jan;36(1):21–33. <https://doi.org/10.1177/0267659120914136>
4. Baldini E, Lauro A, Tripodi D, Pironi D, Amabile MI, Ferent IC, et al. Thyroid Diseases and Breast Cancer. *J Pers Med*. 2022 Jan 25;12(2):156. <https://doi.org/10.3390/jpm12020156>

5. Hercbergs A, Mousa SA, Lin HY, Davis PJ. What is thyroid function in your just-diagnosed cancer patient? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 17;14:1109528. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1109528>
6. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, Martin-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020;19:e13260. <https://doi.org/10.1111/ace1.13260>
7. Lasa M, Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 8;13:937099. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937099>
8. Tran TV, Maringe C, Benitez Majano S, Rached B, Boutron-Ruault MC, Journy N. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort. *Cancer Med*. 2021 Jul;10(13):4604–4614. <https://doi.org/10.1002/cam4.3978>
9. Kozlova MB, Frantziyants EM, Vladimirova LY, Anapalyan VKh, Bandovkina VA, Svetitskaya YaV, et al. Thyroid and glucocorticoid status of patients with benign and malignant pathology of the breast. *Siberian Journal of Oncology*. 2009;4:52–56. (In Russ.).
10. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandovkina VA, Shikhlyarova AI, Goroshinskaya IA, et al. Changes in the content of hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in growth of single and multiple primary tumors in the presence of comorbidity. *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(5):82–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-82-89>
11. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND. Gender differences in the function of thyroid gland in the dynamics of the growth of transplantable B16/F10 melanoma in mice. *Russian Journal of Oncology*. 2016;21(5):253–258. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-5-253-258>
12. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND, Salatova AM, Arakelova AY. Influence of transplantable Guerin's carcinoma in rats on activity of hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal regulatory axes of the body. *C Modern Problems of Science and Education*. 2022;2:134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.31680>
13. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Neskubina IV, Pogorelova Yu A, 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>
14. Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Kaplieva IV, Surikova EI, Pogorelova YuA, Cheryarina ND, et al. Role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and catecholamine factors in independent and primary multiple types of tumor growth. *Research and Practical Medicine Journal*. 2022;9(4):52–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-5>
15. Ren B, Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 28;23(5):2708. <https://doi.org/10.3390/ijms23052708>
16. Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 9;20(20):4986. <https://doi.org/10.3390/ijms20204986>
17. Hercbergs A, Lin HY, Mousa SA, Davis PJ. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 11;13:1109555. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1109555>
18. Tanoue R, Kume I, Yamamoto Y, Takaguchi K, Nomiya K, Tanabe S, Kunisue T. Determination of free thyroid hormones in animal serum/plasma using ultrafiltration in combination with ultra-fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2018 Mar 2;1539:30–40. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.01.044>
19. Chakravarthy V, Ejaz S. Thyroxine-Binding Globulin Deficiency. 2019 Nov 22. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 31334994
20. Goemann IM, Marczyk VR, Romitti M, Wajner SM, Maia AL. Current concepts and challenges to unravel the role of iodothyronine deiodinases in human neoplasias. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Dec 1;25(12):R625–R645. <https://doi.org/10.1530/erc-18-0097>
21. Salvatore D. Deiodinases and stem cells: an intimate relationship. *J Endocrinol Invest*. 2018 Jan;41(1):59–66. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0737-4>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, 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: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, Scopus Author ID: 57194276288, ResearcherID: AAG-8708-2019

Ващенко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Тодоров Сергей Сергеевич – д.м.н., исполняющий обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии, руководитель морфологического отдела, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>, SPIN: 4404-3176, AuthorID: 136076, Scopus Author ID: 7005217473

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

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

Салатова Айна Майбековна – 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

Кучкина Людмила Петровна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4014-4204>, SPIN: 6220-8918, AuthorID: 734823

Босенко Екатерина Сергеевна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9465-9935>, SPIN: 5440-0334, AuthorID: 799243

Сафорьян Наталья Сергеевна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей кожи, костей, мягких тканей и молочной железы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7511-2715>, SPIN: 1444-9003, AuthorID: 430648

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594

Information about authors:

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Centre for Oncology, 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, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

Larisa N. Vashchenko – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumors № 1, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Sergey S. Todorov – Dr. Sci. (Medicine), Acting Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Morphological Department, Pathologist of the highest qualification category, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>, SPIN: 4404-3176, AuthorID: 136076, Scopus Author ID: 7005217473

Natalia D. Cheryarina – Laboratory Assistant at the Laboratory of Pathogenesis of Malignant Tumours Research, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

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

Aina M. Salatova – Endocrinologist, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2328-0987>, SPIN: 2484-8729, AuthorID: 1039840

Lyudmila P. Kuchkina – Cand. Sci. (Medicine), Surgeon at the Department of Bone, Skin, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4014-4204>, SPIN: 6220-8918, AuthorID: 734823

Ekaterina S. Bosenko – Cand. Sci. (Medicine), Surgeon at the Department of Skin, Bone, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9465-9935>, SPIN: 5440-0334, AuthorID: 799243

Nataliya S. Saforyan – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist at the Department of Skin, Bone, Soft Tissue and Breast Tumours, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7511-2715>, SPIN: 1444-9003, AuthorID: 430648

Nataliya D. Ushakova – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Anaesthesiologist and Resuscitator at the Department of Anaesthesiology and Reanimation, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – научное руководство, концепция исследования, итоговые выводы;
Бандовкина В. А. – анализ результатов, написание исходного текста;
Ващенко Л. Н. – оперативное лечение пациентов, анализ рукописи;
Тодоров С. С. – морфологические исследования, анализ данных;
Черярина Н. Д. – определение РИА методом уровня тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов, статистический анализ данных;
Салатова А. М. – эндокринологический анализ анамнеза пациентов, оформление библиографии;
Кучкина Л. П. – работа с пациентами, работа с текстом статьи;
Босенко Е. С. – работа с пациентами, техническое редактирование текста;
Сафорьян Н. С. – обзор публикаций по теме исследования;
Ушакова Н. Д. – анализ результатов, редактирование текста.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

Frantsiyants E. M. – scientific guidance, research concept, final conclusions;
Bandovkina V. A. – analysis of the results, manuscript writing;
Vashchenko L. N. – surgical treatment of patients, manuscript analysis;
Todorov S. S. – morphological studies, data analysis;
Cheryarina N. D. – detection of thyroid and glucocorticoid hormone levels by radioimmunoassay method (RIA), statistical analysis of data;
Salatova A. M. – endocrinological analysis of patients' anamnesis, bibliography design;
Kuchkina L. P. – working with patients, word processing;
Bosenko E. S. – working with patients, technical editing of text;
Saforyan N. S. – review of publications on the research topic of the article;
Ushakova N. D. – analysis of results, text editing.
All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.