

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Шихлярова А.И., Горошинская И.А., Черярина Н.Д., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Сурикова Е.И., Трепитаки Л.К., Котиева И.М., Шумарин К.А. 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. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-82-89

For citation: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Shikhlyarova A.I., Goroshinskaya I.A., Cheryarina N.D., Neskubina I.V., Pogorelova Yu.A., Surikova E.I., Trepitaki L.K., Kotieva I.M., Shumarin K.A. 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. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-82-89

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ ОСИ ПРИ РОСТЕ ОПУХОЛИ В САМОСТОЯТЕЛЬНОМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОМ ВАРИАНТЕ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, В.А. Бандовкина, А.И. Шихлярова, И.А. Горошинская, Н.Д. Черярина, И.В. Нескубина, Ю.А. Погорелова, Е.И. Сурикова, Л.К. Трепитаки, И.М. Котиева, К.А. Шумарин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63. E-mail: sunsur2000@mail.ru

Аннотация

Введение. Известно, что нарушение функции щитовидной железы связано с более высоким риском развития рака. **Целью исследования** явилось изучение уровня гормонов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе и сыворотке крови мышей линии Balb/c Nude обоего пола как при самостоятельном варианте роста меланомы B16/F10 и опухоли Льюиса, так и при сочетанном их варианте. **Материал и методы.** Самцы и самки мышей Balb/c Nude были разделены на группы: 1 – интактные (n=7); 2 – рост меланомы B16/F10 (n=7), 3 – рост карциномы Льюиса (LLC) (n=7), 4 – сочетанный рост меланомы и LLC (n=7). В гомогенатах гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, в сыворотке крови животных всех групп методом РИА определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (fT3), тироксина (fT4); методом ИФА – содержание ТГ-рилизинга. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. **Результаты.** В гипоталамусе мышей при всех вариантах роста опухолей происходит снижение относительно показателей в интактной группе уровня ТГ-рилизинга. Изменение уровня ТТГ в ткани гипофиза и щитовидной железы обнаружено только у самцов при сочетанном варианте роста опухолей (увеличение в 2,8 и 1,5 раза соответственно). Уровень свободных форм гормонов в щитовидной железе у животных обоего пола резко возрос, что сопровождалось увеличением уровня ТТГ в сыворотке крови и, как следствие, снижением уровня fT3 и fT4. **Заключение.** У самок и самцов мышей Balb/c Nude исследуемых групп имеет место гипоталамическая дисфункция, выражающаяся, помимо отсутствия регуляции в связи гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, еще и гипотиреоидным состоянием животных.

Ключевые слова: мыши Nude, меланома B16/F10, карцинома Льюиса, тиреоидные гормоны.

CHANGES IN THE CONTENT OF HORMONES OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-THYROID AXIS IN GROWTH OF SINGLE AND MULTIPLE PRIMARY TUMORS IN THE PRESENCE OF COMORBIDITY

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, V.A. Bandovkina, A.I. Shikhlyarova,
I.A. Goroshinskaya, N.D. Cheryarina, I.V. Neskubina, Yu.A. Pogorelova,
E.I. Surikova, L.K. Trepitaki, I.M. Kotieva, K.A. Shumarin

National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia,
Rostov-on-Don, Russia
63, 14-th Liniya St., 344037, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sunsur2000@mail.ru

Abstract

Introduction. Thyroid dysfunction is known to be associated with higher risks of cancer development. **The purpose of this study** was to analyze levels of thyroid axis hormones in the hypothalamus, pituitary gland, thyroid, and blood serum of male and female Balb/c Nude mice with B16/F10 melanoma and/or Lewis lung carcinoma. **Material and Methods.** Male and female Balb/c Nude mice were divided into groups: 1 – intact mice (n=7), 2 – mice with B16/F10 melanoma (n=7), 3 – mice with Lewis lung carcinoma (LLC) (n=7), 4 – mice with melanoma and LLC (n=7). Levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (fT3), and thyroxine (fT4) were measured by RIA in homogenates of the hypothalamus, pituitary gland, thyroid and blood serum of all animals, and TH-releasing was measured by ELISA. Statistical processing of results was performed using the Statistica 10.0 program. **Results.** TH-releasing was reduced in the hypothalamus of all tumor-bearing mice, compared to initial values. TSH levels in the pituitary gland and thyroid were changed only in males with the combination of tumors (increased by 2.8 and 1.5 times, respectively). Levels of free forms of hormones in the thyroid in animals of both genders sharply increased, together with the elevation of TSH in the blood serum and, as a result, the decrease of fT3 and fT4 levels. **Conclusion.** Female and male Balb/c Nude mice of the studied groups demonstrated hypothalamic dysfunction manifested by the absence of regulation in the hypothalamus-pituitary-thyroid relationship, and by the hypothyroid status of animals.

Key words: Nude mice, B16/F10 melanoma, Lewis lung carcinoma, thyroid hormones.

Введение

Функция щитовидной железы (ЩЖ) играет центральную роль в контроле физиологических и патофизиологических процессов. Экспериментальные и клинические исследования показали, что гормоны ЩЖ модулируют клеточные процессы, связанные со старением и большинством возрастных заболеваний [1]. Продукция гормонов ЩЖ – строго регулируемый процесс, контролируемый классической петлей отрицательной обратной связи, включающей гипоталамус, гипофиз и щитовидную железу, что привело к общепринятому названию оси гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная. Рилизинг, высвобождающий тиреотропин (ТГ-рилизинг), вырабатывается в гипоталамусе. После высвобождения ТГ-рилизинг достигает гипофиза, связывается с рецептором и стимулирует выработку и секрецию тиреотропного гормона (ТТГ) [2]. В щитовидной железе ТТГ связывается с рецептором ТТГ (TSHR) и индуцирует продукцию тиреоидных гормонов (ТГ). При необходимости в кровоток выделяются трийодтиронин (Т3) и тетрайодтиронин (Т4), также известный как тироксин.

Недавние изыскания показали, что нарушение функции ЩЖ связано с более высоким риском

возникновения не только рака щитовидной железы, но и других типов рака (рак молочной железы, рак простаты), особенно в течение первых 10 лет наблюдения [3, 4]. Другое исследование установило, что женщины с субклиническим гипотиреозом, не имевшие в анамнезе заболеваний ЩЖ, подвергаются более высокому риску рака молочной железы, кожи или остеосарком [5]. В результате эпидемиологических исследований возникает множество вопросов. Нет информации о лечении, которое используется для нормализации функции ЩЖ и может повлиять на риск возникновения или прогрессирования рака [3, 6]. Немногочисленные клинические исследования и противоречивые данные литературы указывают на необходимость дальнейшего изучения и определения точного вклада нарушения регуляции ТГ в канцерогенез и прогрессирование рака. Некоторые экспериментальные исследования показывают, что гипотиреоз может вызывать повреждение клеток печени, а это, в свою очередь, является фактором риска спонтанного рака печени. Действительно, у мышей с гетерозиготным нокаутом PAX8, у которых имеется прямое нарушение в ткани ЩЖ, приводящее к умеренному гипотиреозу, частота рака печени

увеличивается примерно в 3 раза [7]. Опухолевый процесс сопровождается изменением различных биологических показателей на всех иерархических уровнях организма [8]. Коморбидные заболевания оказывают влияние на развитие рака [8, 9].

Целью исследования явилось изучение уровня гормонов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе и сыворотке крови мышей при самостоятельном варианте роста меланомы B16/F10 и LLC и при сочетанном их варианте.

Материал и методы

В настоящем исследовании в качестве коморбидной патологии выбран первичный иммунодефицит, моделью которого являются мыши Balb/c Nude. Работа выполнена на самках и самцах Balb/c Nude массой 16–18 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область). Все животные содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003, № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020, протокол этического комитета № 21/99.

Животные были разделены на группы по 7 особей: 1 – интактные; 2 – рост меланомы B16/F10, 3 – рост карциномы Льюиса (LLC), 4 – сочетанный рост меланомы и LLC. Мышам 4-й группы под кожу спины чуть ниже правой лопатки вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:20, с другой стороны, чуть ниже левой лопатки, подкожно вводили 0,5 мл опухолевой взвеси LLC, содержащей 0,5 млн опухолевых клеток. Животным 2-й и 3-й групп экспериментальные опухоли в самостоятельном варианте трансплантировали в том же количестве, что и в 4-й группе. Необходимо указать, что LLC в самостоятельном варианте у самцов не развивалась, но росла при сочетанном росте B16 + LLC. Животных декапитировали накануне биологической смерти: группа 2 – 26 сут; группа 3 – 28 сут; группа 4 – 22 сут. Из тканей получали 1 % гомогенаты, приготовленные на 0,1M калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. В гомогенатах гипоталамуса, гипофиза, щитовидной железы, а также в сыворотке крови животных всех групп методом ИФА определяли содержание ТГ-рилизинга (Peninsula Laboratories, LLC, США), методом РИА – уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (fT3) и тироксина (fT4) (Иммунотех, Чехия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Все выборки соответствовали нормальному распределению. Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием параметрического критерия Т-теста Стьюдента. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение; m – стандартная ошибка среднего; за уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Полученные результаты статистически обрабатывали с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

Результаты

Установлено, что в гипоталамусе самок мышей при всех вариантах роста опухолей происходит снижение уровня ТГ-рилизинга относительно интактных показателей: при самостоятельном росте B16/F10 – в 3,7 раза, при самостоятельном росте LLC – в 2,6 раза, а при сочетанном их росте – в 5,5 раза. При этом не обнаружено изменения уровня ТТГ в ткани гипофиза и щитовидной железы ни при одном из вариантов роста опухоли (табл. 1).

Вместе с тем, обнаружены значимые изменения в уровне тиреоидных гормонов в ткани ЩЖ. Уровень fT3 в ЩЖ у мышей с B16 был в 3,4 раза, у мышей с LLC – в 2,3 раза, у мышей с B16/F10 + LLC – в 2,1 раза выше показателя у интактных мышей. Выше, чем показатель в ткани щитовидной железы интактных животных, был и уровень fT4: у мышей с B16/F10 – в 2 раза, у мышей с LLC – в 1,8 раза, у мышей с B16/F10 + LLC – в 1,75 раза.

Иное соотношение гормонов найдено в сыворотке крови. Так, ТТГ у мышей с B16/F10 был в 1,4 раза выше интактных показателей, у мышей с LLC – в 3,1 раза выше, у мышей с B16/F10 + LLC – в 1,9 раза выше показателя у интактных мышей. При этом уровень fT3 в сыворотке крови у мышей с B16/F10 был снижен в 2,5 раза, в 2,1 раза – у мышей с LLC и в 2,3 раза – у мышей с B16/F10 + LLC относительно значений у интактных животных. Уровень fT4 был снижен в сыворотке крови животных всех исследуемых групп относительно показателя у интактных мышей: при B16/F10 – в 2,6 раза, при LLC – в 1,5 раза и при B16/F10 + LLC – в 2,3 раза.

При оценке уровня гормонов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, ЩЖ и сыворотке крови самок мышей необходимо указать, что LLC в самостоятельном варианте у самцов не развивалась, но росла при сочетанном росте B16/F10 + LLC (табл. 2). При этом в гипоталамусе самцов при всех вариантах роста опухолей происходит снижение относительно интактных показателей уровня ТГ-рилизинга:

Таблица 1/Table 1

Содержание факторов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе и сыворотке крови самок мышей

Levels of factors of thyroid axis in the hypothalamus, pituitary gland, thyroid and blood serum of female mice

Показатели/Indices	Интактные мыши/ Intact mice	Мыши с B16/ Mice with B16	Мыши с LLC/ Mice with LLC	Мыши с B16 + LLC/ Mice with B16 + LLC
Гипоталамус/Hypothalamus				
ТГ-РГ, пг/г тк/ TH-releasing, pg/g of tissue	20,2 ± 2,1	5,4 ± 0,6 p<0,001	7,9 ± 0,9 p<0,001	3,7 ± 0,4 p<0,001
Гипофиз/Pituitary				
ТТГ, мкМЕ/г тк/ TSH, mcIU/g of tissue	0,19 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,22 ± 0,04	0,19 ± 0,02
Щитовидная железа/Thyroid				
ТТГ, мкМЕ/г тк/TSH, mcIU/g of tissue	1,73 ± 0,19	1,91 ± 0,24	1,64 ± 0,18	1,93 ± 0,21
fT3, пмоль/г тк/ fT3, pmol/g of tissue	11,1 ± 1,3	37,7 ± 4,1 p<0,001	25,1 ± 2,6 p<0,001	23,6 ± 2,5 p<0,001
fT4, пмоль/г тк/ fT4, pmol/g of tissue	26,6 ± 2,8	52,4 ± 5,3 p<0,001	48,7 ± 4,6 p<0,01	46,6 ± 4,9 p<0,001
Сыворотка крови/Blood serum				
ТТГ, мкМЕ/мл/ TSH, mcIU/ml	0,08 ± 0,01	0,11 ± 0,01 p<0,01	0,25 ± 0,03 p<0,001	0,15 ± 0,02 p<0,001
fT3, пмоль/л/ fT3, pmol/l	5,4 ± 0,6	2,2 ± 0,3 p<0,001	2,6 ± 0,3 p<0,001	2,3 ± 0,3 p<0,001
fT4, пмоль/л/ fT4, pmol/l	15,9 ± 1,8	6,1 ± 0,7 p<0,001	10,3 ± 1,2 p<0,001	6,8 ± 0,8 p<0,001

Примечание: p – статистически значимо по отношению к показателю у интактных мышей.

Note: p – statistically significant difference compared to the values in intact mice.

Таблица 2/Table 2

Содержание факторов тиреоидной оси в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе и сыворотке крови самцов мышей

Levels of factors of thyroid axis in the hypothalamus, pituitary gland, thyroid and blood serum of male mice

Показатели/Indices	Интактные мыши/ Intact mice	Мыши с B16/ Mice with B16	Мыши с B16 + LLC/ Mice with B16 + LLC
Гипоталамус/Hypothalamus			
ТГ-РГ, пг/г тк/ TH-releasing, pg/g of tissue	2,7 ± 0,3	0,63 ± 0,08 p<0,001	0,32 ± 0,05 p<0,001
Гипофиз/Pituitary			
ТТГ, мкМЕ/г тк/ TSH, mcIU/g of tissue	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,34 ± 0,04 p<0,001
Щитовидная железа/Thyroid			
ТТГ, мкМЕ/г тк/ TSH, mcIU/g of tissue	1,31 ± 0,21	1,52 ± 0,18	2,01 ± 0,23 p<0,001
fT3, пмоль/г тк/ fT3, pmol/g of tissue	35,5 ± 3,8	55,9 ± 5,3 p<0,001	97,0 ± 8,6 p<0,001
fT4, пмоль/г тк/ fT4, pmol/g of tissue	71,2 ± 7,4	68,8 ± 7,2	102,7 ± 9,4 p<0,001
Сыворотка крови/Blood serum			
ТТГ, мкМЕ/мл/ TSH, mcIU/ml	0,05 ± 0,01	0,12 ± 0,02 p<0,001	0,11 ± 0,02 p<0,001
fT3, пмоль/л/ fT3, pmol/l	5,4 ± 0,6	3,8 ± 0,5 p<0,001	3,9 ± 0,4 p<0,001
fT4, пмоль/л/ fT4, pmol/l	14,4 ± 1,6	11,9 ± 1,3 p<0,001	11,8 ± 1,7 p<0,001

Примечание: p – статистически значимо по отношению к показателю у интактных мышей.

Note: p – statistically significant difference compared to the values in intact mice.

при самостоятельном росте B16/F10 – в 4,3 раза, при сочетанном их росте – в 8,4 раза (табл. 2). Однако не обнаружено изменения уровня ТТГ в ткани гипофиза и щитовидной железы при самостоятельном росте B16/F10, а при сочетанном росте B16/F10 + LLC уровень ТТГ был увеличен в 2,8 и 1,5 раза соответственно.

В щитовидной железе уровень fT3 у самцов мышей с B16/F10 был в 1,6 раза, у мышей с B16/F10 + LLC – в 2,7 раза выше этого показателя у интактных животных. Уровень fT4 в ткани щитовидной железы у мышей с B16/F10 не имел значимых отличий от показателя у интактных самцов, а у мышей с B16/F10 + LLC был выше в 1,4 раза.

В сыворотке крови самцов мышей с B16/F10 и B16/F10 + LLC уровень ТТГ был в 2,4 и 2,2 раза выше интактных показателей. При этом уровень fT3 и fT4 в сыворотке крови самцов был снижен в среднем в 1,3 раза у мышей с B16/F10 и с B16/F10 + LLC относительно значений у интактных животных.

Обсуждение

Все больше данных указывает на то, что передача сигналов ТГ при злокачественном процессе играет важную роль в пролиферации, трансформации, прогрессировании, инвазии опухоли и метастатических процессах [2]. Более того, как гипертиреоз, так и гипотиреоз связаны с развитием определенных типов диабета и рака, что указывает на сложность молекулярных механизмов, контролируемых гормонами щитовидной железы. В гипоталамусе и гипофизе ТГ действуют через ядерный рецептор ТГ β (THR β), подавляя продукцию и секрецию ТГ-рилизинга и ТТГ, замыкая петлю отрицательной обратной связи, которая поддерживает физиологические уровни ТГ-рилизинга, ТТГ и ТГ [1].

В представленном экспериментальном исследовании выявлено нарушение физиологического каскада в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, заключающееся в снижении уровня ТГ-рилизинга в гипоталамусе мышей при всех вариантах роста опухоли, нарушении передачи сигнала с гипоталамуса на гипофиз и с гипофиза на ЩЖ.

Одна из основных функций гипоталамуса – поддерживать гомеостаз, регулируя эндокринные и вегетативные функции организма. Рилизинг-гормон щитовидной железы, контролирующей ее гормональную секрецию, вырабатывается в паравентрикулярном ядре передней области гипоталамуса [10]. Ряд авторов предположили, что ТГ-рилизинг действует как супрессор опухоли посредством ингибирования экспрессии CDK2 и циклина Е и стимуляции передачи сигналов TGF β . Эти изменения приводят к остановке клеточного цикла в фазе G1 [11]. Мутантные варианты ТГ-рилизинга, такие как THR α -V390A и THR α -E350 K/P398S, действуют как доминантно-отрицательные

ТГ-рилизинги дикого типа и могут уклоняться от регуляторных механизмов, способствуя прогрессированию рака [12]. Показано, что на ранней стадии онкогенного процесса происходит блокировка экспрессии рецепторов рилизинга THR α 1 и THR β 1, что способствует прогрессированию рака [13]. Вмешательство в экспрессию THR β 1 способствовало росту и миграции клеток рака. Более того, подавление THR β 1 индуцирует пролиферативную способность, указывая на то, что этот рецептор является негативным фактором, способным активировать репликацию клеток, и что гипотиреоз способствует прогрессированию гепатоцеллюлярной карциномы [13].

В настоящем исследовании показано, что уровень свободных форм гормонов в щитовидной железе резко возрос, что сопровождалось увеличением уровня ТТГ в сыворотке крови и, как следствие, снижением уровня fT3 и fT4.

Экспериментальные исследования с использованием модели гипотиреоза на крысах показали, что гипотиреоз влияет на митохондрии печени, в которых замедляется митохондриальное дыхание и снижается способность митохондрий «удалять» перекись водорода. Если антиоксидантные реакции не способны восстановить клеточный гомеостаз, то повышенное образование активных форм кислорода (АФК) приводит к накоплению окислительного повреждения макромолекул, включая липиды, белки и ДНК [14]. АФК вызывают разрывы в ДНК, которые, если их не восстановить, способствуют канцерогенным процессам в чувствительных клетках. Известно, что Т3 увеличивает уровень 8-оксо-2'-дезоксигуанозина (8-ОН-dG), биомаркера окислительного повреждения ДНК. Подтверждая роль индуцированного ТГ окислительного стресса, ведущего к повреждению ДНК, лечение антиоксидантами с использованием *N*-ацетил-1-цистеина в образцах, обработанных ТГ, уменьшало образование 8-ОН-dG [15]. Некоторые исследования с использованием экспериментальных моделей рака на бестимусных мышах показали, что системный гипотиреоз замедляет рост опухоли, но усиливает метастатические процессы, которые не зависят от экспрессии THR β 1 [16]. На модели гипотиреоидных мышей с использованием человеческих ксенотрансплантатов рака молочной железы и гепатокарциномы было показано возникновение большего количества спонтанных метастазов в тканях, таких как легкие, печень или кости, по сравнению с эутиреоидной патологией [16].

Заключение

Полученные результаты указывают на то, что у животных со злокачественным процессом имеет место гипоталамическая дисфункция, выражающаяся, помимо отсутствия регуляции в связи гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, еще и гипотиреоидным состоянием животных. Необходи-

димы дальнейшие исследования для повышения уровня знаний об изменениях, которые происходят на ранних стадиях рака, связанных с ТГ, что в настоящее время ограничивает идентификацию

потенциальных биомаркеров для облегчения диагностики, прогноза и разработки новых методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gauthier B.R., Sola-García A., Cáliz-Molina M.Á., Lorenzo P.I., Cobo-Vuilleumier N., Capilla-González V., Martín-Montalvo A. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell*. 2020; 19(11). doi: 10.1111/accel.13260.
2. Liu Y.C., Yeh C.T., Lin K.H. Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20): 4986. doi: 10.3390/ijms20204986.
3. Kim E.Y., Chang Y., Lee K.H., Yun J.S., Park Y.L., Park C.H., Ahn J., Shin H., Ryu S. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study. *Int J Cancer*. 2019; 145(12): 3257–66. doi: 10.1002/ijc.32283.
4. Tran T.V., Kitahara C.M., de Vathaire F., Boutron-Ruault M.C., Journy N. Thyroid dysfunction and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27(4): 245–59. doi: 10.1530/ERC-19-0417.
5. Tseng F.Y., Lin W.Y., Li C.I., Li T.C., Lin C.C., Huang K.C. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for cancer mortality in adult Taiwanese—a 10 years population-based cohort. *PLoS One*. 2015; 10(4). doi: 10.1371/journal.pone.0122955.
6. Pinter M., Haupt L., Hücke F., Bota S., Bucsics T., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Sieghart W. The impact of thyroid hormones on patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2017; 12(8). doi: 10.1371/journal.pone.0181878.
7. López-Noriega L., Capilla-González V., Cobo-Vuilleumier N., Martín-Vázquez E., Lorenzo P.I., Martínez-Forced E., Soriano-Navarro M., García-Fernández M., Romero-Zerbo S.Y., Bermúdez-Silva F.J., Díaz-Contreras I., Sánchez-Cuesta A., Santos-Ocaña C., Hmadcha A., Soria B., Martín F., Gauthier B.R., Martín-Montalvo A. Inadequate control of thyroid hormones sensitizes to hepatocarcinogenesis and unhealthy aging. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(18): 7746–79. doi: 10.18632/aging.102285.
8. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И., Бандовкина В.А., Немашкова Л.А., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Качесова П.С., Котиева И.М., Морозова М.И., Погорелова Ю.А. Функциональное состояние митохондрий кардиомиоцитов при злокачественном процессе на фоне коморбидной патологии в эксперименте. *Южно-Российский экологический журнал*. 2021; 2(3): 13–22. [Francyanc E.M., Neskubina I.V., Cheryarina N.D., Surikova E.I., Shihlyarova A.I., Bandoikina V.A., Nemashkalova L.A., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Kachesova P.S., Kotieva I.M., Morozova M.I., Pogorelova YU.A. Functional state of mitochondria of cardiomyocytes in the malignant process against the background of comorbital pathology in the experiment. *YUzhno-Rossiiskij Okologicheskij Zhurnal*. 2021; 2(3): 13–22. (in Russian)]. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-3-2.
9. Кит О.И., Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепятаки Л.К., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Сурикова Е.И., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкова Л.А. Влияние хронической нейропатической боли на течение злокачественного процесса меланомы b16/f10 у самцов мышей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2019; 1(201): 106–11. [Kit O.I., Kotieva I.M., Francyanc E.M., Kaplieva I.V., Treptaki L.K., Bandoikina V.A., Neskubina I.V., Surikova E.I., Cheryarina N.D., Pogorelova YU.A., Nemashkalova L.A. The effect of chronic neuropathic pain on the course of malignant melanoma b16/f10 in male mice. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Severo-Kavkazskij region. Seriya: Estestvennye nauki*. 2019; 1(201): 106–11. (in Russian)].
10. Rigas A., Farmakis D., Papingiotis G., Bakosis G., Parissis J. Hypothalamic dysfunction in heart failure: pathogenetic mechanisms and therapeutic implications. *Heart Fail Rev*. 2018; 23(1): 55–61. doi: 10.1007/s10741-017-9659-7.
11. Yen C.C., Huang Y.H., Liao C.Y., Liao C.J., Cheng W.L., Chen W.J., Lin K.H. Mediation of the inhibitory effect of thyroid hormone on proliferation of hepatoma cells by transforming growth factor-beta. *J Mol Endocrinol*. 2006; 36(1): 9–21. doi: 10.1677/jme.1.01911.
12. Sinha R.A., Singh B.K., Yen P.M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(5): 259–69. doi: 10.1038/nrendo.2018.10.
13. Frau C., Loi R., Petrelli A., Perra A., Menegon S., Kowalik M.A., Pinna S., Leoni V.P., Fornari F., Gramantieri L., Ledda-Columbano G.M., Giordano S., Columbano A. Local hypothyroidism favors the progression of preneoplastic lesions to hepatocellular carcinoma in rats. *Hepatology*. 2015; 61(1): 249–59. doi: 10.1002/hep.27399.
14. Mancini A., Di Segni C., Raimondo S., Olivieri G., Silvestrini A., Meucci E., Currò D. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2016; 8. doi: 10.1155/2016/6757154.
15. Zambrano A., García-Carpizo V., Gallardo M.E., Villamueva R., Gómez-Ferrería M.A., Pascual A., Buisne N., Sachs L.M., Garesse R., Aranda A. The thyroid hormone receptor β induces DNA damage and premature senescence. *J Cell Biol*. 2014; 204(1): 129–46. doi: 10.1083/jcb.201305084.
16. Martínez-Iglesias O., García-Silva S., Regadera J., Aranda A. Hypothyroidism enhances tumor invasiveness and metastasis development. *PLoS One*. 2009; 4(7). doi: 10.1371/journal.pone.0006428.

Поступила/Received 14.03.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 20.04.2022

Принята к публикации/Accepted 12.05.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9427-9928. ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Каплиева Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5047-1541. ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Бандовкина Валерия Ахтямовна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8806-2641. ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6271-0717. ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Горошинская Ирина Александровна, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9070-4855. ORCID: 0000-0001-6265-8500.

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2189-3404. ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Нескубина Ирина Валерьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3581-8531. ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2168-8737. ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Сурикова Екатерина Игоревна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: sunsur2000@mail.ru. SPIN-код: 2401-4115. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Трепитаки Лидия Константиновна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 2052-1248. ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Котиева Инга Мовлиевна, доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 3478-5811. ORCID: 0000-0003-0252-4708.

Шумарин Константин Александрович, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5042-4897. ORCID: 0000-0003-4362-9303.

ВКЛАД АВТОРОВ

Кит Олег Иванович: окончательное утверждение для публикации рукописи.

Франциянц Елена Михайловна: концепция эксперимента, анализ и интерпретация результатов, написание текста.

Каплиева Ирина Викторовна: анализ и интерпретация результатов.

Бандовкина Валерия Ахтямовна: концепция и дизайн эксперимента.

Шихлярова Алла Ивановна: научное редактирование.

Горошинская Ирина Александровна: техническое редактирование.

Черярина Наталья Дмитриевна: редактирование рукописи, оформление библиографии.

Нескубина Ирина Валерьевна: техническое редактирование.

Погорелова Юлия Александровна: проведение эксперимента, выполнение ИФА-анализа.

Сурикова Екатерина Игоревна: научное редактирование.

Трепитаки Лидия Константиновна: проведение эксперимента.

Котиева Инга Мовлиевна: научное редактирование.

Шумарин Константин Александрович: анализ и интерпретация результатов.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Elena M. Frantsiyants, Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-3618-6890.

Irina V. Kaplieva, MD, DSc, Head of the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3972-2452.

Valeria A. Bandovkina, DSc, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2302-8271.

Alla I. Shikhlyarova, Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-2943-7655.

Irina A. Goroshinskaya, Professor, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0001-6265-8500.

Natalya D. Cheryarina, Laboratory assistant, Laboratory for Studying the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-3711-8155.

Irina V. Neskubina, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-7395-3086.

Yulia A. Pogorelova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-2674-9832.

Ekaterina I. Surikova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: sunsur2000@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4318-7587.

Lidia K. Trepitaki, PhD, Junior Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-9749-2747.

Inga M. Kotieva, DSc, Researcher, Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-0252-4708.

Konstantin A. Shumarin, Postgraduate, National Medical Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russia (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-4362-9303.

AUTHOR CONTRIBUTION

Oleg I. Kit: final approval for publication of the manuscript.

Elena M. Frantsiyants: concept of the experiment, analysis and interpretation of results, writing of the manuscript.

Irina V. Kaplieva: data analysis and interpretation.

Valeria A. Bandovkina: concept and design of the experiment.

Alla I. Shikhlyarova: scientific editing.

Irina A. Goroshinskaya: technical editing.

Natalya D. Cheryarina: editing of the manuscript, bibliography design.

Irina V. Neskubina: technical editing.

Yulia A. Pogorelova: conducting an experiment, performance of ELISA analysis.

Ekaterina I. Surikova: scientific editing.

Lidia K. Trepitaki: conducting an experiment.

Inga M. Kotieva: scientific editing.

Konstantin A. Shumarin: analysis and interpretation of results.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.