

ГЛУШАКОВ
Руслан Иванович

**ГОРМОНАЛЬНО-ЗАВИСИМЫЕ ОПУХОЛИ:
ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ТИРЕОСТАТИКАМИ И ЙОДОТИРОНИНАМИ**

14.03.03 – патологическая физиология
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научные консультанты:

Котив Богдан Николаевич – доктор медицинских наук, профессор;

Тапильская Наталья Игоревна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Галагудза Михаил Михайлович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института экспериментальной медицины;

Анисимов Владимир Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель научного отдела канцерогенеза и онкогеронтологии;

Карева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор; федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); профессор кафедры фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2021 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.001.022.02 при федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Институт экспериментальной медицины» по адресу: 197376, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., д. 69-71.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» по адресу: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, и на сайте <https://iemsfb.ru/science/diss/diss001-022-02/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук

Алешина Галина Матвеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) играют значительную роль в поддержании процессов клеточной пролиферации, клеточной дифференцировки, метаболизме и миграции клеток (Анисимов В. Н., 2010; Ahmed R. G. et al., 2015; Gao R. et al., 2018; Davis P. J. et al., 2019). Более чем вековое изучение тиреоидной патологии накопило многочисленные данные о влиянии тиреоидного статуса на течение злокачественных новообразований (ЗНО) различных топических локализаций (Ness R. B. et al., 2000; Ko A. H. et al., 2007; Hellevik A. I. et al., 2009; Ness K. K. et al., 2018). Исследования *in vitro*, а также исследования на моделях лабораторных животных продемонстрировали влияние гормонов ЩЖ на пролиферацию опухолевых клеток, апоптоз, инвазивный потенциал, опухолевый неангиогенез и, в целом, биологическую агрессивность. Гормоны ЩЖ опосредуют свое воздействие на злокачественно трансформированные клетки несколькими негеномными путями, основной из которых включает активацию мембранного рецептора – интегрина $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61) (Davis P. J. et al., 2017; Leith J. T. et al., 2018). На развитие и прогрессирование ЗНО также влияет нарушение регуляции локальной биотрансформации гормонов ЩЖ, опосредованных через различные изоформы фермента дейодиназы (DIO), и соотношение экспрессии различных изоформ ядерных рецепторов ТГ: TR α 1, TR α 2, TR β 1 (Берштейн Л. М., 2009; Shih A. et al., 2004; Liappas A., 2011). Исследования по типу «случай – контроль» и популяционные когортные исследования дают противоречивые результаты относительно связи между тиреоидным статусом и риском возникновения ЗНО. Значительное количество данных свидетельствует о том, что субклинический и манифестный гипертиреоз увеличивает риск возникновения ЗНО нескольких топических локализаций, в то время как гипотиреоз, напротив, может снизить агрессивность и/или привести к отлагательству возникновения клинических проявлений ЗНО. Изменение тиреоидного статуса, вызванное введением противоопухолевых агентов (Анисимов В. Н., 2010; Drui D. et al., 2018; Jannin A. et al., 2019), препаратов сопроводительной терапии и/или заместительная гормональная терапия химическими аналогами гормонов ЩЖ могут оказывать влияние на биологическую агрессивность ЗНО. Совокупность накопленных клинических и доклинических исследований продемонстрировали многообещающие результаты по применению препаратов, ингибирующих гормональную активность ЩЖ и/или блокирующих связывание йодотиронинов с их мембранным рецептором, на течение опухолевого процесса. Также активация ТГ интегринного рецептора вызывает фосфорилирование серина (ser-118) в альфа-изоформе рецептора к эстрогену (ER) (Васильев А. Н., 2017; Davis P. J. et al., 2018), что приводит к активации экспрессии эстроген-зависимых генов в отсутствие специфического лиганда. Данные эффекты делают химические аналоги ТГ и препараты, влияющие на их эндогенный синтез, средствами модулирования роста и развития эстроген-зависимых новообразований. Следует отметить, что имеются различия в механизме действия основных йодотиронинов: L-тироксин (Т4) и реверсивный трийодтиронин (rТ3) являются основными лигандами интегринного рецептора, в то время как трийодтиронин (Т3) – основным лигандом ядерных рецепторов (Hercbergs A., 2004; Davis P. J. et al., 2017; Hercbergs A. et al., 2018).

В связи с вышеизложенным, а также ввиду высокой заболеваемости и распространенности гормонально-зависимых ЗНО, прежде всего РМЖ (Берштейн Л. М., 2009; Паяниди Ю. Г. и др., 2010; Новикова Е. Г., 2015; Мерабишвили В. М., 2018; Ашрафян Л. А. и др., 2019; Cristofanilli M. et al., 2005; Canaris G. J. et al., 2010), неудовлетворительных результатов лечения диссеминированных форм данных заболеваний (Максимов С. Я., 2009; Новикова Е. Г., 2015; Хохлова С. В., 2015; Ашрафян Л. А. и др., 2019), на сегодняшний день является актуальным изучение и влияние химических аналогов йодотиронинов, а также лекарственных средств, влияющих на синтез и метаболизм гормонов ЩЖ, на развитие, течение и прогноз гормонально-зависимых ЗНО.

Степень разработанности темы исследования. Тиреоидный статус, являясь частью показателей эндокринного гомеостаза организма, существенно влияет на процессы клеточной пролиферации, ангиогенеза и тканеспецифичную экспрессию тиреоид-зависимых генов, среди которых имеется множество генов, активирующих клеточную пролиферацию, воспаление, ангиогенез и анаэробный метаболизм (Davis P. J. et al., 2017; Leith J. T. et al., 2018). В 1993 г. Hercbergs A. и Leith J. T. сообщили о случае полного регресса метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у 69-летнего пациента после развития микседематозной комы. С момента описания амиодаронового тиреоидита к настоящему времени установлено, что терапия противоопухолевыми и/или иммунопрепаратами, например, интерлейкином 2, интерферонами, ингибиторами тирозин-киназы и ингибиторами «контрольных точек иммунного ответа» также приводит к снижению функции ЩЖ: от 14 до 85% пациентов по данным разных авторов (Ji R. C. et al., 2016; Drui D. et al., 2018; Lechner M. G. et al., 2018; Jannin A. et al., 2019). При этом подавляющее количество работ по корреляционным взаимоотношениям между изменяемым в процессе лечения тиреоидным статусом и ответом на лечение посвящено ингибиторам тирозин-киназы при лечении больных диссеминированным раком почки: большинство данных II и III фазы клинических испытаний демонстрируют, что индуцированный противоопухолевыми препаратами аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз приводит к достоверному увеличению уровня объективных ответов и увеличению общей выживаемости онкологических больных (Bailey E. B. et al., 2015; Nearchou A., 2015). В настоящее время имеется 2 сообщения об индукции управляемого медикаментозного гипотиреоза в лечении онкологических больных. Hercbergs A. с соавт. (2003 г.) и Linetsky E. с соавт. (2005 г.) представили данные, что индуцированный пропилтиоурацилом гипотиреоз легкой степени в сочетании со стандартным противоопухолевым лечением (темозоломид) приводит достоверному (трехкратному) увеличению выживаемости пациентов с мультиформной глиобластомой по сравнению с больными, получающими стандартную терапию. Также в 2013 году Ashur-Fabian O. с соавт. представили клинический случай полного ответа на стандартную (лучевая терапия + темозоломид) терапию с одновременной индукцией гипотиреоза путем перорального применения пропилтиоурацила в дозе 600 мг в сутки пациента с мультиформной глиобластомой высокой степени злокачественности, при этом безрецидивный период после достижения ремиссии составил 2,5 года, выживаемость – 4,5 года.

Отсутствие других подтвержденных экспериментальных и клинических данных по влиянию индуцированного гипотиреоза на течение гормонально-зависимых злокачественных новообразований свидетельствуют о недостаточной разработанности темы исследования.

Цель исследования – на основании экспериментальных, клинико-морфологических и эпидемиологических исследований изучить роль различных йодотиронинов в патогенезе гормонально-зависимых новообразований и обосновать применение тиреостатиков и йодотиронинов и/или их комбинаций в качестве средств патогенетической терапии.

Задачи исследования

1. В эксперименте на модели инбредных животных определить частоту возникновения опухолей и степень распространенности опухолевого процесса при медикаментозно индуцированном йодотиронинами и тиреостатиками гипер- и гипотиреозе соответственно.

2. В эксперименте на модели перевиваемых опухолей изучить влияние йодотиронинов и тиреостатиков на рост и развитие опухолей.

3. В эксперименте на модели химически-индуцированных опухолей изучить действие йодотиронинов и тиреостатиков на частоту возникновения, рост и развитие опухолей.

4. Изучить экспрессию маркеров биологической агрессивности опухоли (клеточной пролиферации, ангиогенеза и рецепторов хемокинов) в ткани первичных ЗНО пациентов с диссеминированными гормонально-зависимыми опухолями.

5. Провести анализ выживаемости больных с диссеминированными формами гормонально-зависимых опухолей в зависимости от тиреоидного статуса до начала специального лечения ЗНО.

6. Изучить структуру онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у пациентов с тиреоидной патологией в анамнезе на примере сравнительного эпидемиологического исследования по типу «случай – контроль».

Научная новизна. Впервые изучены дозозависимые эффекты Т4, отсутствие дозозависимых эффектов тиреостатиков, а также отличие в эффектах Т4 и Т3, заключающееся в различной частоте возникновения опухолей молочной железы у лабораторных животных (инбредные мыши линии СЗН-А). Впервые на модели перевиваемых асцитных опухолей (опухоль РЯ и опухоль Эрлиха) изучено влияние различных йодотиронинов и тиреостатиков на течение опухолевого процесса. Впервые изучены эффекты различных йодотиронинов и тиреостатиков на частоту возникновения и течение экспериментальных опухолей, индуцированных введением НММ. Впервые на основании ИГХ исследования изучена экспрессия маркеров биологической агрессивности опухоли и рецепторов хемокинов у пациенток с диссеминированными формами гормонально-зависимых новообразований и измененным тиреоидным статусом. Впервые на основании изучения длительности ВБП (БРВ) и ОВ больных с диссеминированными гормонально-зависимыми опухолями установлено влияние гипо- и субклинического гипертиреоза на течение и прогноз основного заболевания. Впервые рассчитаны относительные риски возникновения и риска смерти от ЗНО у пациентов с длительно протекающим гипертиреозом, обусловленным ДТЗ и УТЗ в

анамнезе, на основании эпидемиологического сравнения по типу «случай – контроль». **Предложена концепция влияния функциональной активности ЩЖ на канцерогенез гормонально-зависимых опухолей**, в рамках которой тиреоидный статус является независимым прогностическим фактором течения гормонально-зависимых ЗНО и независимым фактором риска возникновения гормонально-зависимых ЗНО у женщин.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные, свидетельствующие об эффектах измененного тиреоидного статуса, вызванного введением химических аналогов Т4 и Т3 и/или тиреостатиков, на частоту возникновения, рост и развитие экспериментальных опухолей, дополняют представления о влиянии йодотиронинов на течение опухолевого процесса. Установлены дозозависимые эффекты йодотиронинов: увеличение дозы Т4 приводит к увеличению частоты развития опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А, при этом выраженность гипотиреоза путем увеличения дозы тиреостатика не приводит к достоверному снижению частоты развития опухолей. На модели перевиваемых асцитных и химически-индуцированных опухолей было установлено, что проканцерогенные эффекты Т4, заключающиеся в уменьшении продолжительности жизни лабораторных животных и увеличении частоты развития новообразований, превышают данные эффекты Т3. По данным ИГХ исследования установлено, что тиреоидный статус влияет на экспрессию маркеров биологической агрессивности опухоли: при гипертиреоидном состоянии имело место увеличение экспрессии маркера ангиогенеза VEGF и хемокинового рецептора CXCR4, при гипотиреоидном состоянии имело место снижение экспрессии маркера клеточной пролиферации ki-67. Клинические данные по выживаемости пациентов с диссеминированными гормонально-зависимыми ЗНО свидетельствуют о том, что гипо- и субклинический гипертиреоз до начала лечения опухоли обладают прогностической ценностью: гипотиреоз является благоприятным прогностическим маркером течения РЯ и РМЖ, а субклинический гипертиреоз является фактором, увеличивающим относительный риск возникновения тромбоэмболического события. Полученные эпидемиологические данные, свидетельствующие об увеличении частоты развития гормонально-зависимых ЗНО у пациентов с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе, являются основой для мероприятий по первичной и вторичной профилактике новообразований в данной когорте больных.

Методология и методы исследования. Работа выполнена с последовательным использованием экспериментального (на нескольких моделях ЗНО), морфологического и иммуногистохимического, клинического (с определением БРВ и ОВ), эпидемиологического и статистического методов. В экспериментальной части работы объектом исследований явились инбредные мыши линии СЗН-А (модель РМЖ), модели диссеминированных асцитных опухолей (модель РЯ и РМЖ), модели химически-индуцированных опухолей толстой кишки и молочной железы. В клинической части диссертационной работы объектом исследований явилась выживаемость пациентов с диссеминированными формами РЯ и РМЖ. В эпидемиологической части исследования объектом исследований явилась онкологическая заболеваемость и смертность от ЗНО у пациентов с гипертиреозом в анамнезе.

В целом, предметом исследования и анализа явился механизм отдельного проканцерогенного действия Т4 и Т3, а также противоопухолевого действия тиреостатиков (пропилтиоурацила и мерказолила) в отношении гормонально-зависимых ЗНО. Структура и логическая организация работы определены целью и задачами исследования и включают ряд этапов: определение дозозависимых эффектов тироксина и тиреостатиков в отношении частоты возникновения РМЖ у инбредных лабораторных животных, определение различий в проканцерогенных эффектах Т4 и Т3 и противоопухолевых свойств тиреостатиков пропилтиоурацила в отношении перевиваемых и химически индуцированных экспериментальных опухолей; определение иммуногистохимических маркеров атипичной клеточной пролиферации, ангиогенеза и иммунотолерантности в ткани опухолей у пациентов с гормонально-зависимыми ЗНО на фоне гипо- и гипертиреоза; изучение инцидентности и превалентности ЗНО у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе. Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с использованием пакета программ статистической обработки результатов PAST3 и SPSS Statistics 17.0 для операционной системы Windows. В работе использовали методы описательной статистики с дифференцированной оценкой значимости различий показателей в зависимости от типа распределения в исследуемой выборке (нормального или ненормального), проведения межгруппового сравнения различий признака, сравнения парных (сопряженных) выборок.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У самок инбредных мышей линии СЗН-А увеличение степени индукции длительно протекающего гипертиреоза, вызванного увеличением дозы L-тироксина, приводит к увеличению частоты и изменению сроков начала возникновения опухолей молочной железы.

2. У самок инбредных мышей линии СЗН-А длительное введение Т4 и Т3 на фоне индуцированного гипотиреоза приводит к увеличению частоты возникновения опухолей в группе лабораторных животных с Т4-индуцированным гипертиреозом.

3. В эксперименте на модели перевиваемых опухолей (перевиваемый РЯ и внутрибрюшинно перевиваемая опухоль Эрлиха) торможение опухолевого роста при индукции гипотиреоза различными тиреостатиками проявляется в виде увеличения продолжительности жизни лабораторных животных.

4. В эксперименте на модели перевиваемой асцитной опухоли яичника в группе Т4-индуцированного гипертиреоза отмечается больший удельный вес кахексичной формы клинического течения опухоли.

5. В эксперименте на модели НММ-индуцированных опухолей изменение тиреоидного статуса приводило к изменению частоты возникновения опухолей молочной железы и толстой кишки.

6. Гипо- и гипертиреоз влияет на экспрессию маркеров биологической агрессивности опухоли, что проявляется в снижении экспрессии маркера клеточной пролиферации ki-67 при гипотиреозе и увеличении экспрессии маркера ангиогенеза (VEGF) и воспаления (CXCR4) при гипертиреозе.

7. Гипо- и гипертиреоз, диагностированный до начала специального лечения опухоли, влияет на показатели выживаемости у пациентов с диссеминированными формами гормонально-зависимых ЗНО (РЯ и РМЖ).

8. У женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе, обусловленным ДТЗ или УТЗ, увеличивается онкозаболеваемость и риск смерти от ЗНО различных топических локализаций в сравнении с пациентками с нормо- и гипотиреозом, при этом риск возникновения гормонально-зависимых опухолей регистрируется выше, чем ЗНО других топических локализаций.

Степень достоверности и апробация результатов. Проведена серия экспериментальных работ на различных моделях канцерогенеза с включением 418 мышей линии СЗН-А, 135 беспородных белых мышей, 264 беспородных крыс, проведен ретроспективный анализ и проспективное обследование больных диссеминированным РЯ и метастатическим РМЖ, находившихся на консультативном приеме и лечении в медицинских учреждениях и организациях, оказывающих медицинскую помощь по профилю «онкология» в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. О достоверности полученных результатов свидетельствует значительное количество экспериментальных, клинических наблюдений ($n = 432$); эпидемиологический анализ, выполненный с включением значительного количества пациентов ($n_o/n_k = 1135/937$); данные иммуногистохимического исследования опухоли. Научные положения документированы таблицами, графиками, рисунками. На основании результатов проведенных исследований обоснованы эффекты различных йодотиронинов и тиреостатиков, изучено влияние тиреоидного статуса на течение диссеминированных гормонально-зависимых опухолей (на примере РЯ и РМЖ) и частоту возникновения ЗНО.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены на секции трансляционной и клинической медицины в Доме Ученых имени М. Горького РАН (2020 г.), Российской научной конференции «Фармакология гормональных систем» (Санкт-Петербург, 2020 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Безопасность фармакотерапии: Noli nocere!» (Казань, 2019 г.), XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII Российских онкологических конгрессах (Москва, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 гг.), V Петербургском Международном онкологическом форуме «Белые ночи 2019» (Санкт-Петербург, 2019 г.), Российской научной конференции «Фармакология регуляторных нейропептидов» (Санкт-Петербург, 2017 г.), IV Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 2017 г.), III Петербургском Международном онкологическом форуме «Белые ночи 2017» (Санкт-Петербург, 2017 г.), VI Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2016 г.), VIII региональном научном форуме «Мать и дитя» (Сочи, 2015 г.), XXI Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (Москва, 2015 г.), Российской научной конференции «Фармакология экстремальных состояний» (Санкт-Петербург, 2015 г.), Всероссийском студенческом научном форуме «Студенческая наука – 2015» (Санкт-Петербург, 2015 г.), 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения – 2014» (Санкт-Петербург, 2014 г.), Всероссийской конферен-

ции с международным участием «Инновации в фармакологии: от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2014 г.), XII и XIV Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2011 и 2013 гг.), 1-м Национальном Конгрессе по регенеративной медицине (Москва, 2013 г.), Научном обществе иммунологов Санкт-Петербурга (2014 г), Санкт-Петербургском научном обществе фармакологов (2016 г.).

Апробация диссертации прошла на межкафедральном заседании кафедр теоретического, клинического и медико-профилактического профилей ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ и отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол №4 от 16.04.2020), отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (протокол № 3 от 25.01.2021). Работа рассмотрена и одобрена независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (протокол № 202 от 20.02.2018).

Реализация результатов работы. Результаты диссертационной работы внедрены и реализованы в системе подготовки научно-педагогических кадров ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны РФ, ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» и в практической деятельности ФГБНУ «Институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», СПб ГБУЗ «Информационно-аналитический центр», СПб ГБУЗ «Онкологический диспансер Московского района», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 4», СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 17», СПб ГБУЗ «Женская консультация № 18», СПб ГБУЗ «Женская консультация № 44», Военного инновационного технополиса «Эра» (г. Анапа), Департамента здравоохранения Курганской области.

Связь темы диссертации с плановой тематикой научно-исследовательской работы учреждения. Экспериментальная часть работы обсуждена и одобрена на заседании научно-координационного совета ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ как плановая научная тема для кафедры фармакологии (протокол № 3 от 07.10.2014). Диссертационная работа выполнена в рамках плановой темы НИР 3-й категории (шифр «Гермополь») и продолжена в очной докторантуре ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны РФ. **Эпидемиологическая часть работы в 2014 году поддержана грантом Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга (субсидия № 216-14 от 15.10.2014).**

Личный вклад автора. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы: проведён сбор и анализ литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, определены объем и методы исследований, выполнено планирование, организация и проведение эксперимента, большинство пациенток, включенных в исследование, находились на консультативном приеме и/или находились на лечении под курацией диссертанта. Также самостоятельно проведен анализ данных эпидемиологического исследования, проведено

обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в проведении экспериментального исследования составляет 100%, в получении и накоплении результатов клинического исследования – 80%, в выполнении иммуногистохимического исследования – 25% (пост-аналитический этап), в проведении эпидемиологического исследования – 90%, в статистической обработке – 90%.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 71 научная работа, в том числе 20 – в журналах, рекомендованных ВАК, 4 – в иностранных журналах, входящих в международные реферативные базы данных, получен 1 патент на полезную модель, опубликовано 4 статьи в научно-практических журналах, 42 тезиса, в которых достаточно полно изложены материалы диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 284 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 536 наименований, в том числе 112 отечественных и 424 англоязычных источника. Работа иллюстрирована 81 таблицей, 36 рисунками.

Во **введении** обосновывается актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, основные положения, выносимые на защиту, практическая значимость, методология исследования, степень достоверности и апробация материалов исследования, приводятся данные о личном вкладе автора и структуре диссертации (с. 1–16).

Глава 1 представляет собой обзор литературы, посвященный современным данным геномных и негеномных, начало которым дают расположенные на интегрине $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61) рецепторы, механизмах действия тиреоидных гормонов, влиянии тиреоидного статуса на риск возникновения и течения ЗНО (с. 17–48).

В **главе 2** отражены основные методы, экспериментальные модели исследования, которые были использованы при выполнении диссертационной работы, а также клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (с. 49–76).

Глава 3 содержит клиническую характеристику пациентов клинического наблюдения и эпидемиологического сравнения (с. 77–108).

Глава 4 объединяет результаты собственных экспериментальных, иммуногистохимических и клинических исследований (с. 109–168).

В **главе 5** представлено обсуждение полученных результатов, сопоставление с литературными данными (с. 169–213).

В **заключении** представлены **выводы** (с. 214–217), **научно-практические рекомендации** (с. 219–220) и **список использованной литературы** (с. 224–284).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методы экспериментального исследования

Методология исследования и этические нормы. Исследование проведено в соответствии с общепринятыми методиками оценки противоопухолевых препаратов (Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ»/ под ред. член-корр. РАМН проф. Фисенко В.П. М.: Ремедиум, 2000. – 398 с.). Все элементы исследования выполнены в соответствии с этическими

принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.).

Модели канцерогенеза и опухолевого роста. В исследовании тест-системой для изучения эффектов ТГ и тиреостатиков являлись животные с перевитой опухолью, химически индуцированными опухолями или генетически предрасположенные к возникновению ЗНО. Объектом исследования служили самки мышей линии СЗН-А ($n = 418$), беспородных крыс ($n = 264$), беспородных мышей ($n = 135$), полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Для изучения частоты возникновения спонтанных опухолей молочной железы использовались половозрелые самки инбредных мышей линии СЗН-А, генетически имеющие высокую частоту возникновения новообразований молочной железы и являющиеся экспериментальной моделью рака молочной железы человека.

Таблица 1 – Модели канцерогенеза, используемые в экспериментальном исследовании

<i>Наименование модели</i>	<i>Лабораторные животные</i>	<i>Особенность канцерогенеза</i>	<i>Топическая локализация опухолей</i>
Инбредные животные	мыши линии СЗН-А	генетическая предрасположенность возникновению рака молочной железы	рак молочной железы
Химически индуцированный канцерогенез	беспородные крысы	N- нитрозо-N-метилмочевина	рак молочной железы; рак толстой кишки
Перевиваемая культура клеток	беспородные крысы	перевиваемая опухоль РЯ	асцитная опухоль
	беспородные мыши	опухоль Эрлиха	асцитная опухоль

В исследовании с применением моделей перевиваемых опухолей использовались штамм РЯ, который перевивался внутрибрюшинно беспородным крысам, и асцитная опухоль Эрлиха, внутрибрюшинно перевиваемая беспородным мышам.

Таблица 2 – Отдельные показатели моделирования асцитной опухоли

<i>Показатель</i>	<i>Асцитная карцинома Эрлиха</i>	<i>Перевиваемая асцитная опухоль рака яичника</i>
Лабораторные животные	беспородные мыши	беспородные крысы
Разведение суспензии перед перевивкой, клеток/мл	15×10^6	2×10^7
Объем перевиваемой внутрибрюшинно суспензии опухолевых клеток, мл	0,2	0,5
Содержание опухолевых клеток в объеме перевиваемой суспензии, клеток	3×10^6	1×10^7

Для проведения химически индуцированного канцерогенеза толстой кишки выполнялись 4 интравектальные инстилляций 4,0 мг НММ с кратностью введения 1 раз в 7 суток. Для проведения химически индуцированного канцерогенеза молочной железы у беспородных крыс выполнялись двукратные интрамаммарные инъекции в 4 каудальные молочные железы в объеме 1,0 мг НММ в каждую молочную железу с интервалом между введением индуктора канцерогенеза 10 дней.

Фармакологические субстанции, используемые в исследовании. Фармакологические субстанции, используемые для индукции измененного тиреоидного статуса (гипер- и гипотиреоза) и стимуляции канцерогенеза представлены в табл. 3.

Таблица 3 – Фармакологические субстанции, используемые в экспериментальных исследованиях

Наименование субстанции	МНН	Фирма-производитель	Страна-производитель (провинция, город)
йодотиронины			
L-тироксин	2-амино-3-[4-(4-гидрокси-3,5-дйодфенокси)-3,5-дйодфенил] пропионовая кислота	РУП «Белмедпрепараты»	Республика Беларусь (г. Минск)
		Sigma-Aldrich Co	США (Миссури, г. Сент-Луис)
Трийодтиронин	2-амино-3-[4-(4-гидрокси-3-йодфенокси)-3,5-дйодфенил] пропионовая кислота	Wuhan Hezhong Bio-Chemical Manufacture Co., Ltd	КНР (Хубей, г. Ухань)
тиреостатики			
Пропилтиоурацил	2,3-дигидро-6-пропил-2-тиоксо-4(1H)-пиримидинон	РУП «Белмедпрепараты»	Республика Беларусь (г. Минск)
		Merck KGaA	Германия (Гессен, г. Дармштадт)
Мерказолил	1 - метил-2-меркаптоимидазол	Santa Cruz Biotechnology Inc.	США (Техас, Даллас)
		Wuhan Hezhong Bio-Chemical Manufacture Co., Ltd	КНР (Хубей, г. Ухань)
индукторы канцерогенеза			
Нитрозометил-мочевина	N- нитро -N- метилмочевина	ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА» РФ	Санкт-Петербург, РФ

Моделирование экспериментального гипо- и гипертиреоза. В каждом из экспериментов лабораторным животным гипотиреоидной группы была воспроизведена модель индуцированного гипотиреоза путем введения исследуемого вещества в следующих дозах в зависимости от степени гипотиреоза: пропилтиоурацил 0,1–2,0±0,15 мг на 100 г массы животного 1 раз в сутки или мерказолил в дозе 0,5–5,0±0,15 мг на 100 г массы животного 1 раз в сутки.

В каждом из экспериментов лабораторным животным гипертиреоидной группы была воспроизведена модель индуцированного лекарственного гипертиреоза путем перорального (замены воды в поилке или зондового введения) или внутривентрального введения исследуемого вещества: L-тироксин или трийодтиронин в дозе 50–300±20 мкг на 100 г массы тела животного 1 раз в сутки.

Прочие вопросы организации экспериментального исследования. Продолжительность карантина для всех животных перед началом эксперимента составляла не менее 14 дней. Для взвешивания животных использованы электронные весы AND NT-500 с пределом взвешивания 500 г и точностью взвешивания ± 0,1 г. Прирост массы тела оценивали не реже 1 раза в 2 дня. Результаты осмотра заносились в лабораторные карты, при этом на каждое лабораторное животное заполнялась индивидуальная карта наблюдения. При выполнении инвазивных процедур (например, инъекция канцерогена) в качестве средства для общей анестезии использовался эфир для

наркоза или препарат Золетил® (производитель «Virbac Sante Animale», Франция), содержащий тилетамина гидрохлорид и золазепам гидрохлорид. Эвтаназия животных, выживших, если это было предусмотрено планируемым дизайном исследования, после экспериментального наблюдения, производилась методом декапитации, при этом во время декапитации проводился забор крови из центральных сосудов для контроля уровня ТТГ и йодотиронинов.

Оценка возникновения и течения опухолевого процесса

Частота возникновения опухолей у мышей линии СЗН-А. Возникновение маммарных опухолей у инбредных мышей линии СЗН-А оценивалось прежде всего визуально и пальпаторно, а далее морфологически после вскрытия лабораторного животного и получения материала для патоморфологического исследования с его последующим анализом.

Частота возникновения химически индуцированных опухолей. Удельный вес возникновения химически индуцированных опухолей молочной железы оценивалась визуально и пальпаторно, опухолей толстой кишки – визуально при выполнении аутопсии. Морфологическое подтверждение опухолей выполнялось в каждом клиническом наблюдении.

Продолжительность жизни лабораторных животных с перевиваемой опухолью. Анализ течения опухолевого процесса на примере асцитной опухоли проводилась на основании следующих показателей: 1) оценка накопления асцита и/или изменения массы тела; 2) оценка продолжительности жизни животных; 3) удельный вес увеличения продолжительности жизни (УПД) лабораторных животных.

При оценке продолжительности жизни животных последним днем жизни считался предыдущий день перед днем гибели. Аутопсию животных проводили в течение 12 часов после гибели. Противоопухолевые эффекты препаратов оценивали по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) крыс, сравнивая средние продолжительности жизни (СПЖ) в случае нормального распределения признака (продолжительности жизни после перевивки асцитной опухоли) или медианы продолжительности жизни (МПЖ) при отсутствии нормального распределения признака. УПЖ в относительных величинах ($\pm\%$) рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{УПЖ} = \frac{(\text{СПЖ}_0 - \text{СПЖ}_c) \text{ или } (\text{МПЖ}_0 - \text{МПЖ}_c)}{\text{СПЖ}_c \text{ или МПЖ}_c \text{ соответственно}} \times 100\%,$$

где СПЖ₀ и СПЖ_с (МПЖ₀ и МПЖ_с) – соответственно средняя продолжительность жизни (медиана продолжительности жизни) лабораторных животных опытной группы и группы сравнения.

Методы иммуногистохимического исследования. Полученный для морфологического анализа операционный материал от больных РЯ и РМЖ, фиксировался в нейтральном формалине и после стандартной гистологической проводки заливался парафином. Из парафиновых блоков изготавливались срезы толщиной 5–7 мкм. Оценка морфологических особенностей ткани опухоли и зоны фона проводилась на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Экспрессия рецепторов к эстрогену, рецепторов к прогестерону, маркера пролиферации Ki-67, VEGF, хемокиновых рецепторов CXCR4 и CCR7 в ткани ЗНО яичника и молочной железы определялась с помощью соответствующих антител.

Таблица 4 – Разведение первых антител для выполнения иммуногистохимического исследования

Антитело	Видоспецифичность	Клон	Специфичность	Рабочее разведение	Фирма-производитель
VEGF	кроличьи	F-5	мембранная реакция	1 : 100	Santa Cruz Biotechnology Inc. (США)
c-erbB-2 (Her2/neu)	мышинные	Poly	c-erbB-2, мембранная реакция	готовые к употреблению	DACO, HercepTest™
Ki-67	мышинные	MIB-1	Ki-67, ядерная реакция	1 : 50	DACO
Рецепторы к эстрогену	мышинные	6F11	Эстрогеновые рецепторы, ядерная реакция	1 : 100	Novocastra
Рецепторы к прогестерону	мышинные	16	A-форма прогестероновых рецепторов, ядерная реакция	1 : 200	Novocastra
Хемокиновый рецептор CXCR4	кроличьи	UMB2	мембранная реакция	1 : 200	GenTex
Хемокиновый рецептор CCR7	кроличьи	Y59	мембранная реакция	1 : 100	Abcam

Результаты иммуногистохимической реакции оценивались количественным (по удельному весу (%) экспрессирующих данный антиген клеток) или полуколичественным (по методике McCarthy и соавт.) методом. Частота клеток, позитивных в иммуногистохимической реакции с моноклональными антителами на экспрессию искомым антигенам, выражалась в процентах (%) и/или в баллах.

Методы клинического исследования. В клиническом и эпидемиологическом исследованиях в качестве основного дискриминационного фактора разделения больных на группы был принят тиреоидный статус: эу (нормо)-, гипо - и субклинический гипертиреоз, – определяемый, прежде всего, по уровню ТТГ.

Таблица 5 – Распределение больных РЯ по стадиям заболевания (FIGO)*

Обследуемая группа	Всего пациенток, n	III стадия (n, %)				IV стадия (n, %)			
		III A	III B	III C	всего	IVA	IVB	всего	
Всего пациенток, n	231	2	7	90	99	75	57	132	
I групп (гипотиреоз)	58	1	2	23	26	19	13	32	
II группа (эутиреоз)	A	78	1	2	30	33	26	19	45
	B	44	–	2	19	21	12	11	23
	A + B	122	1	4	49	54	38	30	68
III группа (субклинический гипертиреоз)	51	–	1	18	19	18	14	32	

Примечание. * – стадирование (перестадирование) больных РЯ выполнялось в соответствии с 8-м изданием TNM и FIGO (2016 г.)

В исследование включено 99 пациенток с III стадией и 132 пациентки с IV стадией РЯ, получивших комплексное лечение и имеющие данные о тиреоидном статусе до начала специального лечения ЗНО, при этом эутиреоидная группа была разделена на 2 подгруппы: IIА – эутиреоз, IIВ – медикаментозно компенсированный L-тироксинотерапией эутиреоз. В исследование включена 201 пациентка с метаста-

тическим РМЖ: 105 пациенток с люминальным фенотипом и 96 с трижды-негативным фенотипом опухоли, которые были разделены на 3 подгруппы: I – гипотиреоз, II – эутиреоз (А) и медикаментозно компенсированный гипотиреоз (В), III – субклинический гипертиреоз.

Таблица 6 – Клиническая характеристика больных с метастатическим РМЖ, различающихся по тиреоидному статусу

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			A+B	A	B	
Количество пациентов						
всего пациентов, n	201	55	106	63	43	40
люминальный фенотип, n	105	29	55	34	21	21
тройной негативный фенотип, n	96	26	51	29	22	19
Локализация отдаленных метастазов						
легкие	72	19	40	24	16	13
кости	71	21	33	19	14	17
печень	51	13	31	17	14	7
мягкие ткани	3	–	1	1	–	2
лимфоузлы	7	1	3	2	1	4
головной мозг*	7	–	–	–	–	7**
<i>Примечание.</i> * – исключены из исследования выживаемости пациентов как несоответствующие критериям включения; ** – из них все пациенты с люминальным фенотипом						

Методы эпидемиологического исследования. Проведенное эпидемиологическое исследование представляло ретроспективно-проспективное клиническое аналитическое исследование по типу «случай – контроль» среди контингента, отобранного для изучения одномоментной инцидентности и общей превалентности ЗНО. В основную группу вошли 1362 пациенток в возрасте от 40 до 65 лет включительно. Пациентки находились на лечении в специализированных стационарах г. Санкт-Петербурга с 1996 по 2009 гг. по поводу тиреотоксикоза, обусловленного диффузным токсическим зобом (n = 1015) и узловым токсическим зобом (n = 347) в период лечения заболевания ЩЖ. Группу сравнения составили 1144 женщины той же возрастной группы не имеющих заболеваний ЩЖ или имеющие гипотиреоз, в том числе медикаментозно компенсированный. После проведения рандомизации с исключением части пациенток в основную группу было включено 1135 пациенток с длительно протекающим гипертиреозом и 953 пациентки с эу- и гипотиреозом. Онкозаболеваемость и смертность от ЗНО в исследуемых группах оценивалось с помощью баз данных статистического учета по факту обращаемости в специализированные лечебно-профилактические учреждения и/или факту смерти. Также проводился активный

скрининг части пациентов: всего было обследовано 186 пациентов из основной группы и 127 пациентки из группы сравнения.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов экспериментального исследования. Статистическая обработка результатов выполнялась в соответствии с Методическими рекомендациями по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств. В экспериментальном исследовании влияние тиреоидного статуса на канцерогенез оценивалось прежде всего по анализу следующих признаков в сравниваемых группах: 1) частота возникновения новообразований (при использовании инбредных мышей линии СЗН-А и химически индуцированных опухолей); 2) продолжительность жизни лабораторных животных с перевиваемой асцитной опухолью.

Разница в частоте развития опухолей определялась путем сравнения удельного веса появившихся в одинаковый временной период новообразований в группах лабораторных животных. Применялся способ проверки равенства долей, основанный на j -преобразовании Фишера. Для оценки значимости расхождения частот между двумя параллельными группами лабораторных животных использовалось построение таблицы сопряженности по типу «2×2» с последующей оценкой в зависимости от размера выборки по критерию χ^2 и/или точному критерию Фишера. В некоторых случаях применялась поправка Ф. Йейтса.

Для сравнения продолжительности жизни лабораторных животных использовали метод построения кривых (таблиц) выживаемости, отражающих вероятность пережить любой из моментов времени t после некоторого начального события, по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера, при этом при построении кривой выживаемости в логарифмической системе координат ($t - \ln S(t)$) наклон кривой в каждой конкретной временной точке демонстрировал уровень летальности среди выживших животных в данный период времени. Проверку гипотезы распределение признака в выборке проводили с использованием критерия Х. Лиллиефорса. Стандартная ошибка выживаемости определялась по формуле М. Гринвуда:

$$\sigma s(t) = S(t) \times \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{dt_i}{nt_i(nt_i - dt_i)'}}$$

с последующим определением границ доверительного интервала, где $S(t)$ – оценка функции выживаемости, n – число наблюдений.

После графического построения кривых выживаемости в случае их условной параллельности дальнейший анализ выживаемости выполнялся по тесту Н. Мантела – Д. Кокса (логранговый критерий), при котором проверяется степень близости реальных значений в таблицах (кривых) выживаемости к ожидаемым, оцененным при условии соблюдения нулевой гипотезы, в случае пересечения кривых выживаемости – по критерию Гехана (тест Э.А. Гехана – Н.Э. Бреслоу – Ф. Вилкоксона), при котором анализируется продолжительность жизни каждого лабораторного животного из одной группы сравнивают с каждым из другой группы.

Статистическая обработка результатов клинического исследования.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ статистической обработки результатов SSPS Statistics 17.0 для операционной системы Windows. Методы описательной статистики включали в себя оценку средней (\bar{x}) и среднеквадратичной ошибки (m). Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли ранговый U-критерий Манна – Уитни, при сравнении частотных величин – χ^2 – критерий Пирсона и/или для проверки первого метода точный метод Фишера. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием критерия Лиллиефорса, построение кривых выживаемости с определением МПЖ в каждой группе проводили по методу Е. Л. Каплана – П. Мейера, стандартную ошибку выживаемости – по формуле Гринвуда, анализ кривых выживаемости в зависимости от распределения признака – по тесту Н. Мантла – Д. Кокса (log-rank test) или тесту Гехана – Бреслоу – Вилкоксона. Критический уровень значимости также принимали равным 0,05.

Статистическая обработка результатов эпидемиологического исследования. Для статистической обработки результатов эпидемиологического исследования выполнялось построение таблицы сопряженности по типу «2×2» с последующей оценкой в зависимости от размера выборки по критерию χ^2 и/или точному критерию Фишера. Абсолютный риск (R) возникновения ЗНО у подверженных исследуемому фактору (наличие гипертиреоза в анамнезе), вычислялся по формуле: $R_e = a/(a+b)$. Абсолютный риск (R) возникновения ЗНО у неподверженных исследуемому фактору (отсутствие гипертиреоза в анамнезе), вычислялся по формуле: $R_{ne} = c/(c+d)$. После вычисления абсолютного риска ($R_e + R_{ne}$) в сравниваемых группах вычислялось отношение шансов (OR) по следующей формуле: $OR = (a/b)/(c/d)$. Относительный риск (RR) возникновения ЗНО у пациентов с гипертиреозом в анамнезе вычислялся по формуле: $RR = OR/(1 - R_{ne} + (R_{ne} \times OR))$, где RR – относительный риск, OR – отношение шансов, R_{ne} – риск заболевания у лиц, не подвергавшихся воздействию.

Таблица 7 – Алгоритм сравнения основной группы и группы сравнения в эпидемиологическом аналитическом исследовании по типу «случай – контроль»

<i>Сравниваемые группы</i>	<i>Диагностированное ЗНО</i>	<i>Отсутствие данных за ЗНО</i>	<i>Всего</i>
Подверженные фактору риска (гипертиреоз в анамнезе)	a	b	a+b
Неподверженные фактору риска (эу- или гипотиреоз)	c	d	c+d
Всего	a + c	b + d	a + b + c + d

Определение границ доверительного интервала производилось путем вычисления стандартной ошибки по формуле:

$$SE\{\ln(OR)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}},$$

где SE – стандартная ошибка, $\ln(OR)$ – логарифм отношения шансов.

После чего выполнялось определение нижней и верхней границ доверительного интервала (ДИ): $\ln(RR) \pm 1,96 \times SE\{\ln(OR)\}$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты влияния измененного тиреоидного статуса на частоту возникновения РМЖ у мышей линии СЗН-А. При длительно протекающем измененном тиреоидном статусе частота регистрации опухолей достигла 25% на 41-й, 33-й и 27-й неделях эксперимента (рис. 1) для гипотиреоидной, эутиреоидной, и гипертиреоидной группы, соответственно.

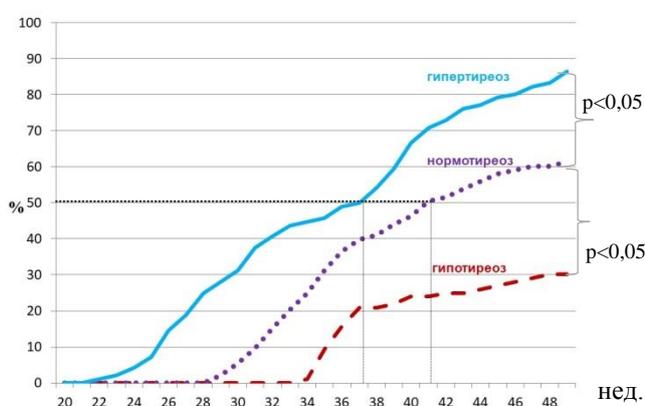


Рисунок 1 – Частота и время возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А на фоне гипо- и гипертиреоза

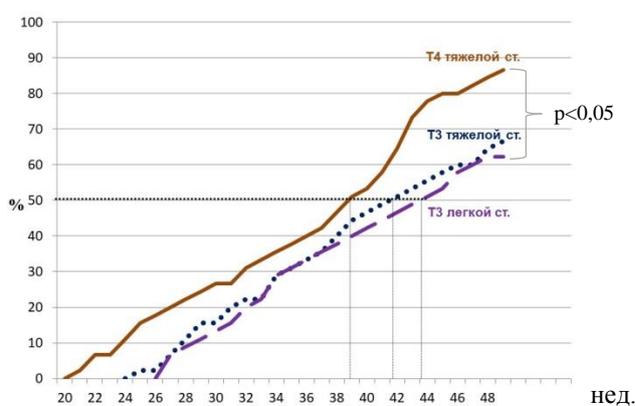


Рисунок 2 – Частота и время возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А при воздействии различных йодотиронинов (Т3 и Т4)

Достоверные различия между эу- и гипертиреоидной группами были достигнуты на 39-й неделе, когда удельный вес опухолей составил 46,23% ($n = 43$) и 66,67% ($n = 64$) соответственно, в то время как с момента регистрации первых новообразований на 33-й неделе эксперимента в гипотиреоидной группе отмечались достоверные отличия по частоте возникновения опухолей в сравнении с условно эутиреоидной группой. Гипер- и эутиреоидная группы достигли 50%-го удельного веса развития опухолей на 36-й и 40-й неделе эксперимента соответственно.

При индукции экспериментального гипертиреоза различной степени (легкой, средней и тяжелой степени тяжести) частота возникновения опухоли молочной железы в группах индуцированного тяжелого гипертиреоза и гипертиреоза легкой степени составила 91,43% и 71,43% (рис. 3) соответственно ($\chi^2 = 4,63$; F-критерий = 0,0371, $p < 0,05$; ϕ -критерий = 0,257).

При индукции экспериментального гипотиреоза различной степени (легкой, средней и тяжелой степени тяжести) частота возникновения опухоли молочной железы в группах индуцированного гипотиреоза различной степени составила в пределах 30–35% (рис. 4) и достоверно не отличалась между крайними группами ($\chi^2 = 0,228$; F-критерий = 0,643, $p > 0,05$; ϕ -критерий = 0,053).

Частота возникновения рака молочной железы у мышей линии СЗН-А при индуцированном L-тироксинами или лиотиронином гипертиреозе на фоне введения тиреостатиков. При индукции экспериментального гипертиреоза различными йодотиронинами путем внутрибрюшного введения Т4 и Т3 на фоне перорального введения ПТУ по окончании эксперимента частота возникновения опухоли молочной железы в группах лабораторных животных, получавших одинаковые дозы Т4 и Т3, была достоверно выше группы лабораторных с Т4-индуцированным гипертиреозом животных и составила от 86,67% до 66,67% соответственно (χ^2 с поправкой Йейтса = 3,975, $p = 0,047$; F-критерий = 0,0281, $p < 0,05$; φ -критерий = 0,236). В группах лабораторных животных с легким и среднетяжелым Т3-индуцированным гипертиреозе частота возникновения опухолей молочной железы составила 62,22% и 66,67% соответственно (рис. 2).

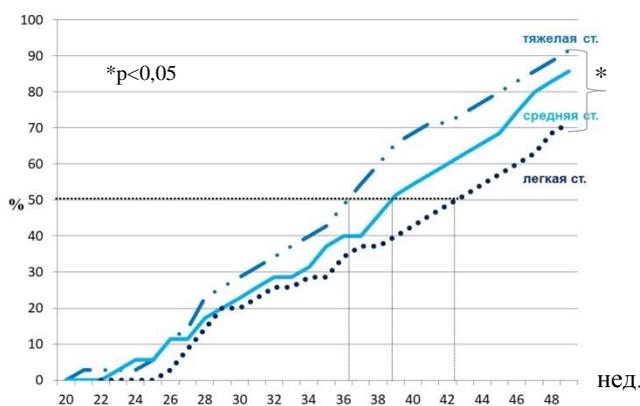


Рисунок 3 – Частота возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А при гипертиреозе различной интенсивности

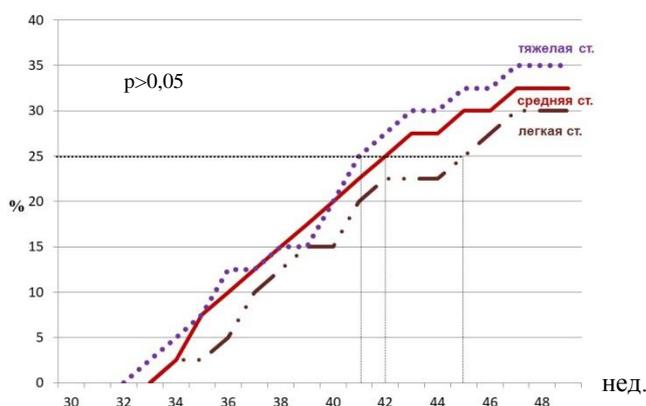


Рисунок 4 – Частота возникновения опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А с индуцированным гипотиреозом различной степени

Результаты влияния медикаментозно измененного тиреоидного статуса на прогрессию перевиваемой асцитной опухоли. Проведена оценка влияния введения различных тиреостатиков (ПТУ и тирозол) и йодотиронинов (Т4 и Т3) на продолжительность жизни лабораторных животных на модели опухолевого процесса, индуцированного внутрибрюшинным введением культур клеток РЯ у беспородных крыс и асцитной опухоли Эрлиха у беспородных мышей.

Асцитная опухоль РЯ у беспородных крыс. Максимальная продолжительность жизни зарегистрирована в группе лабораторных животных с гипотиреозом вне зависимости от вводимого тиреостатика, при этом при Т4-индуцированном гипертиреозе отмечалось достоверное уменьшение продолжительности жизни лабораторных животных с экспериментальной опухолью (рис. 5). В группе индуцированного Т4- и Т3-гипертиреоза медиана ОВ лабораторных животных составила 7,0 (5–8) и 9,0 (7,25–11) дней соответственно, в группе ПТУ- и тирозол-индуцированного гипотиреоза – 19 (16,25–20) и 20 (17–20) дней соответственно, в группе сравнения (условно контрольной) – 9 (8,25–11,0) дней (Табл. 8). Увеличение МПЖ в группе индуцированного гипотиреоза обеспечило увеличение продолжительности жизни на более, чем в два раза: от 108,7 до 122,22%, – по отношению к группе сравнения. В группе индуцированного гипертиреоза по отношению к группе сравнения, несмотря на уменьшение медианы продолжительности жизни на 25,8% по отношению к группе

сравнения, достоверные различия определялись только при использовании критерия Манна – Уитни.

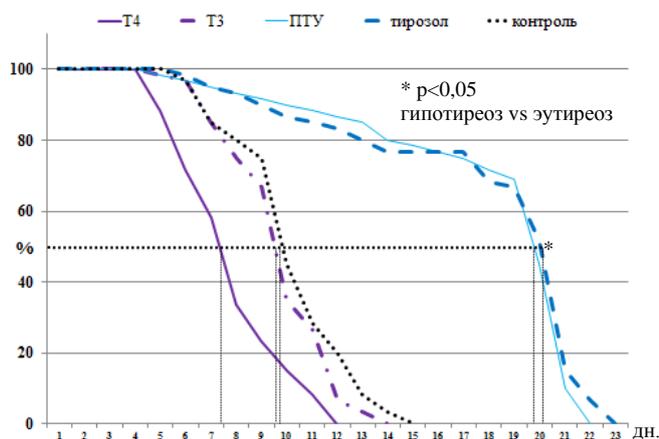


Рисунок 5 – Кривые выживаемости лабораторных животных (крыс) с перевиваемым РЯ, построенные по методу Е. Л. Каплана – П. Мейера

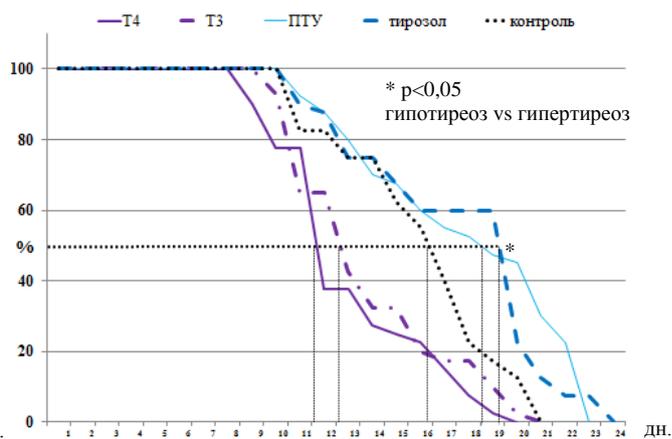


Рисунок 6 – Кривые выживаемости лабораторных животных (беспородных мышей) с асцитной опухолью Эрлиха, построенные по методу Е. Л. Каплана – П. Мейера

Таблица 8 – Результаты выживаемости крыс с перевитой опухолью яичника в зависимости от индуцированного тиреоидного статуса

Название группы		СПЖ	МПЖм	МПЖг	УПЖ по отношению к группе сравнения рассчитанная по		
					по СПЖ	по МПЖм	по МПЖг
		дни			%		
Группа сравнения		9,42	9	9,2	–	–	–
Гипертиреоз	Т4	7,02	7	6,9	-25,48	-22,22	-25,0
	Т3	8,93	9	9,0	-5,20	–	-2,2
Гипотиреоз	ПТУ	17,22	19	19,2	+82,8	+111,11*	+108,7*
	Тирозол	17,27	20	19,6	+83,33	+122,22*	+113,0*

Примечание. МПЖ (СПЖ) – медиана (средняя) продолжительности жизни, МПЖм – математический расчет медианы продолжительности жизни, МПЖг – графический расчет медианы продолжительности жизни, УПЖ – увеличение продолжительности жизни, р – критерий статистической достоверности по отношению к группе сравнения, * – $p < 0,05$

В группе индуцированного тироксином гипертиреоза имело место достоверное увеличение удельного веса лабораторных животных с условно «кахексичной» формой заболевания (табл. 9). Несмотря на тенденцию в снижении продолжительности жизни при кахексичной форме течения экспериментальной опухоли: СПЖ 10,28 (8,92 – 11,64) vs 12,62 (11,54 – 13,7) дней, МПЖ 10 (8,25 – 11,0) vs 12,0 (10,25 – 14,00) дней по всем группам для условно кахексичной и асцитической формы течения экспериментальной опухоли соответственно), достоверных различий между клиническими вариантами течения опухолевого процесса не получено.

Асцитная опухоль Эрлиха у беспородных мышей. Индукция гипертиреоза вне зависимости от используемого йодотиронина привела к достоверному снижению МПЖ и обеспечила снижение продолжительности жизни на 30,0% (в диапазоне 29,75–37,5%) по отношению к группе сравнения (рис. 6). В группе индуцированного гипотиреоза по отношению к группе сравнения при сравнении

МПЖм отмечалось увеличение продолжительности жизни до 25,0%. При сравнении значений в «противоположных» группах (гипо- и гипотиреоза) отмечались достоверные различия в показателях МПЖ (табл. 10).

Таблица 9 – Клинические варианты течения экспериментальной опухоли у лабораторных животных с перевиваемым раком яичника

Название группы		Асцит		Кахексия		χ^2	F	p
		кол-во		кол-во				
		абс.	%	абс.	%			
Группа сравнения		49	81,67	11	18,33	–	–	–
Гипертиреоз	T4	38	63,33	22	36,67	5,057	0,041	0,025
	T3	43	71,67	17	28,33	1,677	1,687	0,196
Гипотиреоз	ПТУ	51	85,00	9	15,0	0,240	0,240	0,625
	Тирозол	50	83,33	10	16,67	0,058	0,058	0,811

Примечание. χ^2 – критерий хи-квадрат, F – точный критерий Фишера, p – значения критерия статистической значимости

Таблица 10 – Результаты выживаемости беспородных мышей с асцитной опухолью Эрлиха в зависимости от медикаментозно измененного тиреоидного статуса

Название группы		СПЖ	МПЖм	МПЖг	УПЖ по отношению к группе сравнения рассчитанная		
					по СПЖ	по МПЖм	по МПЖг
		дни				%	
Группа сравнения		15,125	16	15,8	–	–	–
Гипертиреоз	T4	11,5	10	11,1	-23,97	-37,5*	-29,75*
	T3	12,625	11	12,2	-16,53	-31,25*	-22,78
Гипотиреоз	ПТУ	17,1	18	18,1	+13,1	+12,5	+14,56
	Тирозол	17,7	20	18,9	+17,02	+25,0*	+19,6

Примечание. МПЖ (СПЖ) – медиана (средняя) продолжительности жизни, МПЖм – математический расчет медианы продолжительности жизни, МПЖг – графический расчет медианы продолжительности жизни, УПЖ – увеличение продолжительности жизни, * – значение критерия статистической значимости $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

Влияние тиреостатиков и йодотиронинов на частоту возникновения рака молочной железы у беспородных крыс, вызванных введением НММ. Частота возникновения химически индуцированных опухолей молочной железы была максимальной в группе индуцированного L-тироксидом гипертиреоза и минимальной в группе индуцированного гипотиреоза, вне зависимости от используемого тиреостатика, и составила 76,67 и 43,33% соответственно (различие между указанными группами $p < 0,05$). При индукции гипотиреоза различными тиреостатиками (ПТУ и тирозол) в аналогичных режимах введения частота возникновения опухолей практически не отличалась (43,33 и 46,67%). В группе лабораторных животных, получавших T3, частота возникновения опухолей толстой кишки была меньше, чем при индукции T4-гипертиреоза: 66,67 и 76,67% соответственно. Однако при проведении межгруппового анализа достоверные различия были у групп с индуцированным гипотиреозом по отношению к группе T4-индуцированного гипертиреоза (табл. 11).

Таблица 11 – Удельный вес опухолей молочной железы в группах лабораторных животных с НММ-индуцированным канцерогенезом и медикаментозно измененным тиреоидным статусом

№ группы	Название группы		n	Частота, % (число крыс с опухолями*)	Кол-во опухолей (кол-во аденокарцином)	Коэффициент множественности	
I	НММ	группа сравнения	20	55,0% (11)	13 (10)	0,65±0,11	
II	НММ	гипертиреоидная	T ₄	30	76,67% (23) [#]	28 (16)	0,93±0,12
III	НММ	гипертиреоидная	T ₃	30	66,67% (20) [#]	23 (11)	0,77±0,11
IV	НММ	гипотиреоидная	ПТУ	30	43,33% (13)	14 (9)	0,47±0,09
V	НММ	гипотиреоидная	тирозол	30	46,67% (14)	16 (10)	0,53±0,09
VI	контроль		10	0	–	–	

Примечание. * – понимается количество лабораторных животных, имеющих не менее одной опухоли молочной железы по окончании эксперимента, # – значение критерия статистической значимости $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

Опухоли молочной железы были представлены комплексами аденомы (доброкачественные), высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномы (злокачественные). В молочной железе лабораторных животных (беспородные крысы) с длительно протекающим гипотиреозом имели место типичные изменения интактной молочной железы: отмечались выраженные атрофические изменения эпителия млечных ацинусов и млечных протоков при отсутствии существенных изменений со стороны соединительной ткани и отсутствия лимфоидной инфильтрации.

Влияние тиреостатиков и йодотиронинов на частоту возникновения рака толстой кишки у беспородных крыс, вызванных введением НММ. Частота возникновения химически индуцированных опухолей была максимальной в группе индуцированного L-тироксинем гипертиреоза и минимальной в группе индуцированного ПТУ гипотиреоза (табл. 12) и составила 70,0 и 27,3% соответственно ($p < 0,05$).

Рак толстой кишки во всех группах был представлен комплексами высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномы, доброкачественные новообразования – тубулярной аденомой толстой кишки.

При гипертиреозе в слизистой оболочке толстой кишки выявлена её гипертрофия, увеличение числа митозов с наличием апоптотических телец среди эпителия желез слизистой оболочки кишки, при этом в подслизистой основе преобладали явления склероза. Во всех отделах кишки отмечалась увеличение выраженности лимфоидной инфильтрации относительно нормы от умеренной до выраженной. При гипотиреозе, напротив, отмечалась гипотрофия слизистой оболочки толстой кишки, наряду с этим определяется увеличение числа фибробластов и фиброцитов непосредственно в толще слизистой оболочки. В подслизистой основе при длительно протекающем гипотиреозе преобладали явления склероза.

Таблица 12 – Удельный вес опухолей толстой кишки в группах лабораторных животных с НММ-индуцированным канцерогенезом и медикаментозно измененным тиреоидным статусом

№ группы	Название группы		n (n ₁)*	Частота, % (число крыс с опухолями)**	Кол-во опухолей (кол-во аденокарцином)	Кэф-т множественности
I	НММ	группа сравнения	22 (21)	47,6% (10)	13 (10)	0,62±0,10
II	НММ	гипертиреоидная T ₃	22 (21)	53,4% (11)	15 (11)	0,71±0,11
III	НММ	гипертиреоидная T ₄	22 (20)	70,0% (14) [#]	23 (16)	1,15±0,12
IV	НММ	гипотиреоидная	22 (22)	27,3% (6)	10 (6)	0,45±0,08
V	контроль		11 (11)	0		

Примечание. n (n₁) – количество лабораторных животных на начало (конец) эксперимента, * – расчет инцидентности производился на количество лабораторных животных на конец (день предшествующий выводу из эксперимента) исследования, ** – понимается количество лабораторных животных, имеющих не менее одной аденокарциномы толстой кишки, [#] – значение критерия статистической значимости p < 0,05 по отношению к группе сравнения

Результаты иммуногистохимического исследования

Экспрессия VEGF в опухолевой ткани. Средний уровень экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, выраженный в удельном весе позитивных по искомому антигену клеток, в гипертиреоидной группе составил 9,74±2,27% и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреоидных группах, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии между эу- и гипотиреоидными группами отмечалось в случае использования F-теста. Средний уровень экспрессии маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани больных РМЖ (все фенотипы) с гипертиреозом составил 15,29±2,05% (95%-й ДИ 11,13–19,44) и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреоидных группах, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии между эу- и гипотиреоидными группами отмечено не было (рис. 7 и 8).

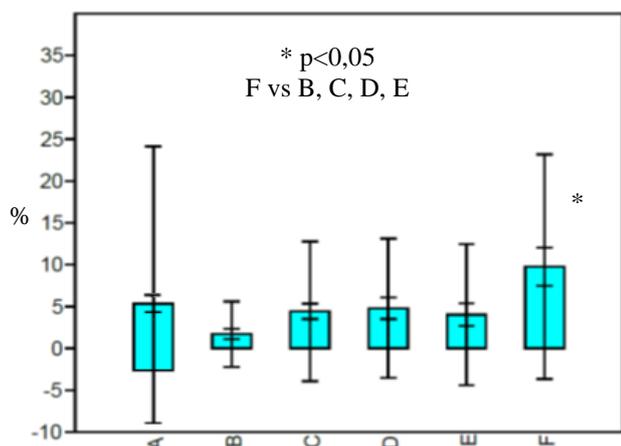


Рисунок 7 – Экспрессия маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани РЯ

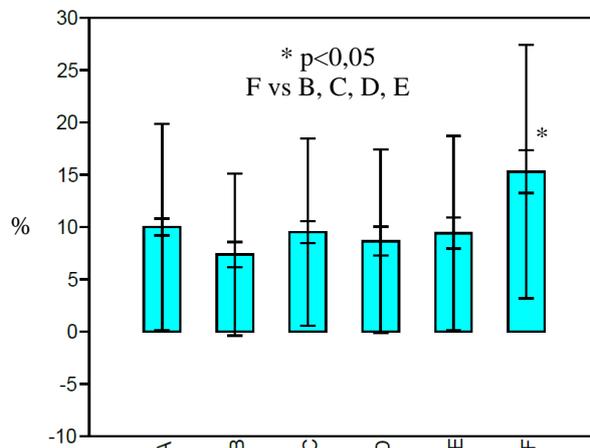


Рисунок 8 – Экспрессия маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани РМЖ (все фенотипы)

Примечание. А – все группы, В – гипотиреоидная группа, С – эутиреоидные группы (нормотиреоз + медикаментозно компенсированный гипотиреоз), D – нормотиреоз, E – медикаментозно компенсированный гипотиреоз, F – субклинический гипертиреоз; представлены границы ошибки среднего значения и средноквадратичного отклонения

У пациентов с люминальным типом РМЖ не было достоверных различий в уровнях экспрессии маркера ангиогенеза в зависимости от тиреоидного статуса в момент начала лечения ЗНО. Средний уровень экспрессии маркера ангиогенеза

VEGF в опухолевой ткани больных трижды-негативным РМЖ с гипертиреозом составил $19,11 \pm 3,49\%$ (95%-й ДИ 11,72–26,52) и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреозидных группах, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии между эу- и гипотиреозидными группами отмечено не было (табл. 13).

Таблица 13 – Экспрессия маркера ангиогенеза VEGF в опухолевой ткани

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			a + b	a	b	
	A	B	C	D	E	F
Рак яичников						
Количество образцов	156	41	80	42	38	35
Среднее значение	$4,90 \pm 0,75$	$1,71 \pm 0,61$	$4,43 \pm 0,93$	$4,79 \pm 1,28$	$4,03 \pm 1,37$	$9,74 \pm 2,27^*$
Медиана	0	0	0	0	0	3
РМЖ (люминальный фенотип)						
Количество образцов	79	21	40	21	18	18
Среднее значение	$9,12 \pm 0,88$	$8,05 \pm 1,17$	$8,57 \pm 1,19$	$8,57 \pm 1,70$	$8,57 \pm 1,7$	$11,67 \pm 1,97^*$
Медиана	8	7	7	7	7	12
РМЖ (трижды негативный фенотип)						
Количество образцов	73	20	36	19	18	17
Среднее значение	$10,96 \pm 1,35$	$6,65 \pm 1,71$	$9,54 \pm 1,70$	$8,74 \pm 2,28$	$10,38 \pm 2,58$	$19,11 \pm 3,49^*$
Медиана	7,5	4	5	5	6	18
РМЖ (все фенотипы)						
Количество образцов	152	41	76	40	36	35
Среднее значение	$10,0 \pm 0,79$	$7,37 \pm 1,21$	$9,51 \pm 1,03$	$8,65 \pm 1,38$	$9,41 \pm 1,49$	$15,29 \pm 2,05^*$
Медиана	8	5	7	6	7	15

Примечание. А – все группы, В – гипотиреозидная группа, С (a+b) – эутиреозидные группы (нормотиреоз + медикаментозно компенсированный гипотиреоз), D (a) – нормотиреоз, E (b) – медикаментозно компенсированный гипотиреоз, F – субклинический гипертиреоз, * – критический уровень значимости $p < 0,05$ по отношению к группе больных с эутиреозом (в каждой подгруппе)

Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани. Средний уровень экспрессии маркера пролиферации ki-67, выраженный в удельном весе позитивных по искомому антигену клеток, в гипотиреозидной группе составил $25,68 \pm 3,84\%$ (95%-й ДИ 17,9–33,45) и был достоверно ниже, чем в эу- и гипертиреозидных группах, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии между эу- и гипертиреозидными группами отмечено не было (рис. 9 и 10). Средний уровень экспрессии маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани больных РМЖ (люминальный фенотип) с гипертиреозом составил $55,45 \pm 4,41\%$ (95%-й ДИ 46,29–64,72) и был достоверно выше, чем в эу- и гипотиреозидных группах, при этом достоверных различий в уровнях экспрессии между эу- и гипотиреозидными группами отмечено не было.

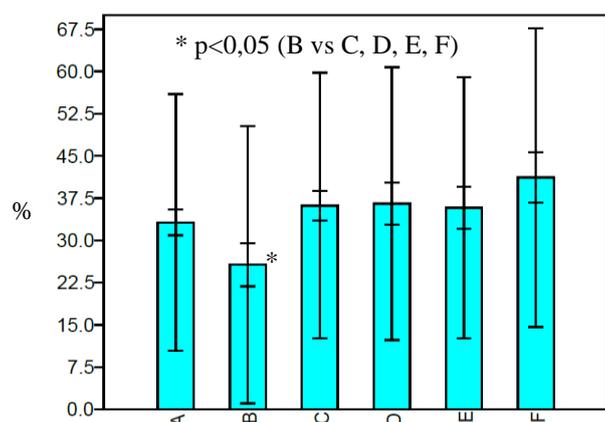


Рисунок 9 – Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани РЯ

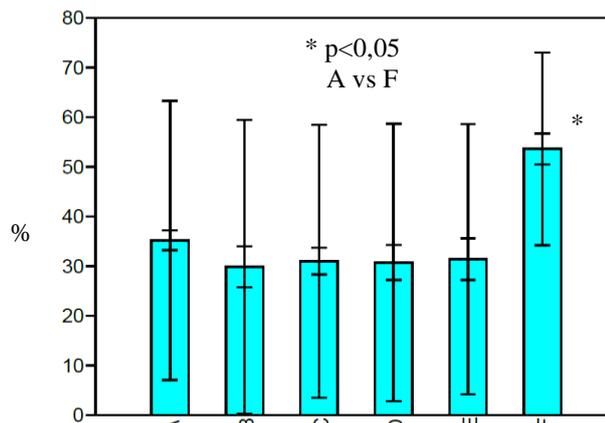


Рисунок 10 – Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани РМЖ

Примечание. А – все группы, В – гипотиреодная группа, С– эутиреоидные группы (нормотиреоз + медикаментозно компенсированный гипотиреоз), D – нормотиреоз, E – медикаментозно компенсированный гипотиреоз, F – субклинический гипертиреоз; представлены границы ошибки среднего значения и среднеквадратичного отклонения

Таблица 14 – Экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			a + b	a	b	
	A	B	C	D	E	F
Рак яичников						
Количество образцов*	156	41	80	42	38	35
Среднее значение	34,54±2,03	25,68±3,84*	36,18±2,64	36,52±3,74	35,79±3,76	41,17±4,48
Медиана	32,5	20	40	40	40	40
РМЖ (люминальный фенотип)						
Количество образцов*	102	27	55	32	23	20
Среднее значение	29,90±2,66	21,07±4,40	27,09±3,52	28,84±4,90	24,65±5,04	55,45±4,41 [#]
Медиана	25	12	22	23,5	18	51
РМЖ (трижды негативный фенотип)						
Количество образцов*	94	25	50	31	19	19
Среднее значение	39,69±2,97	39,36±6,66	35,3±4,04	32,67±5,11	39,58±6,65	51,68±4,45 [†]
Медиана	42,5	52	23	15	51	55
РМЖ (все фенотипы)						
Количество образцов*	196	52	105	60	42	39
Среднее значение	35,2±2,01	29,87±4,10	31,0±2,68	30,73±3,52	31,4±4,19	53,61±3,11 [#]
Медиана	29	18	23	21	23	51

Примечание. А – все группы, В – гипотиреодная группа, С (a + b) – эутиреоидные группы (нормотиреоз + медикаментозно компенсированный гипотиреоз), D (a) – нормотиреоз, E (b) – медикаментозно компенсированный гипотиреоз, F – субклинический гипертиреоз, * – критический уровень значимости $p < 0,05$ по отношению к группе больных с эутиреозом (в группе больных РЯ), [#] – критический уровень значимости $p < 0,05$ по отношению к группе больных с эутиреозом (в подгруппах больных РМЖ), [†] – критический уровень значимости $p < 0,05$ по отношению к подгруппе больных с гипотиреозом (в подгруппе больных трижды-негативным РМЖ)

Достоверные различия в уровнях экспрессии маркера пролиферации ki-67 в опухолевой ткани больных РМЖ (трижды негативный фенотип) отмечались между гипо- и гипертиреоидными группами при использовании F-теста (табл. 14).

Экспрессия хемокиновых рецепторов CXCR4 и CCR7 в опухолевой ткани.

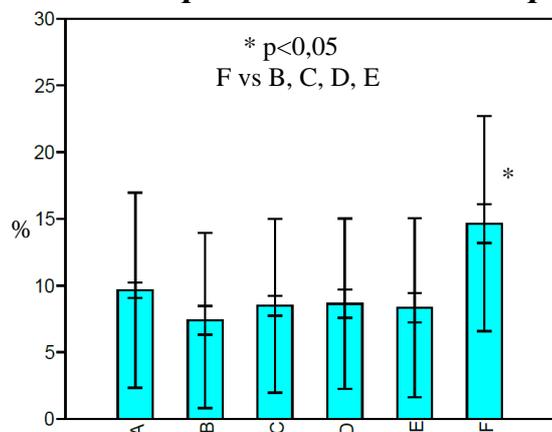


Рисунок 11 – Экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани РЯ

Примечание. А – все группы, В – гипотиреоидная группа, С – эутиреоидные группы (нормотиреоз+ медикаментозно компенсированный гипотиреоз), D – нормотиреоз, E – медикаментозно компенсированный гипотиреоз, F – субклинический гипертиреоз; представлены границы ошибки среднего значения и среднеквадратичного отклонения

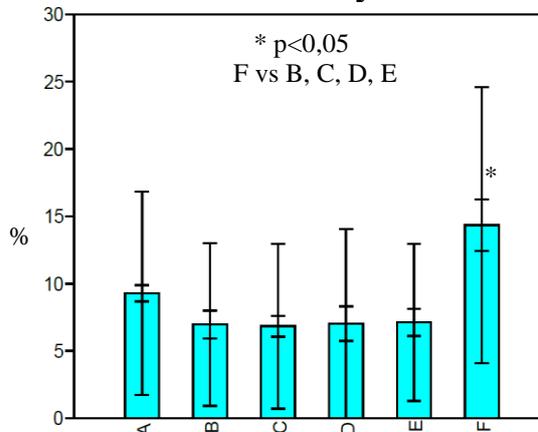


Рисунок 12 – Экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани РМЖ

Уровни экспрессии CXCR4 в опухолевой ткани больных РЯ (рис. 11) и РМЖ (рис. 12), выраженные в процентах позитивных по искомому антигену опухолевых клеток, в гипертиреоидной группе составили $14,65 \pm 1,45\%$ и $14,34 \pm 1,90\%$ соответственно и были достоверно выше уровней экспрессии CXCR4 в группе условного эу- и гипотиреоза у больных РЯ и РМЖ (табл. 15).

Таблица 15 – Экспрессия хемокинового рецептора CXCR4 в опухолевой ткани

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			a + b	a	b	
A	B	C	D	E	F	
Рак яичников						
Количество образцов	143	38	74	36	38	31
Среднее значение	$9,53 \pm 0,62$	$7,39 \pm 1,07$	$8,49 \pm 0,76$	$8,64 \pm 1,06$	$8,34 \pm 1,09$	$14,65 \pm 1,45^*$
Медиана	9	7	8	8	8	13
Рак молочной железы (все фенотипы)						
Количество образцов	127	34	64	30	34	29
Среднее значение	$8,62 \pm 0,70$	$6,97 \pm 1,04$	$6,84 \pm 0,78$	$6,52 \pm 1,21$	$7,12 \pm 1,02$	$14,34 \pm 1,90^*$
Медиана	8	7	5,5	5	7	12

Примечание. А – все группы, В – гипотиреоидная группа, С (a + b) – эутиреоидные группы (нормотиреоз+ медикаментозно компенсированный гипотиреоз), D (a) – нормотиреоз, E (b) – медикаментозно компенсированный гипотиреоз, F – субклинический гипертиреоз; * – критический уровень значимости $p < 0,05$ по отношению к группе больных с эутиреозом

При сравнении уровней экспрессии хемокинового рецептора CCR7 в опухолевой ткани больных РЯ гипо- и гипертиреодных групп с группой условного эутиреоза достоверных различий не получено, однако при сравнении гипо- и гипертиреодной групп между собой ($7,84 \pm 0,94$ vs $13,93 \pm 1,81$) были установлены достоверные различия в уровнях экспрессии данного маркера (табл. 16).

Таблица 16 – Экспрессия хемокинового рецептора CCR7 в опухолевой ткани

Наименование признака	Группы пациентов					
	ВСЕГО	I	II			III
			a + b	a	b	
	A	B	C	D	E	F
Рак яичников						
Количество образцов	143	38	74	36	38	31
Среднее значение	$10,22 \pm 0,64$	$7,84 \pm 0,94$	$9,88 \pm 0,80$	$9,94 \pm 1,17$	$9,82 \pm 1,10$	$13,93 \pm 1,81$
Медиана	9	7	9	9	9,5	15
Рак молочной железы (все фенотипы)						
Количество образцов	127	34	64	30	34	29
Среднее значение	$7,98 \pm 0,60$	$7,32 \pm 1,10$	$7,94 \pm 0,82$	$7,97 \pm 1,20$	$7,91 \pm 1,13$	$8,86 \pm 1,42$
Медиана	8	7	8	8,5	7	9

Примечание. А – все группы, В – гипотиреодная группа, С (a + b) – эутиреодные группы (нормотиреоз+ медикаментозно компенсированный гипотиреоз), D (a) – нормотиреоз, E (b) – медикаментозно компенсированный гипотиреоз, F – субклинический гипертиреоз

При анализе уровней экспрессии хемокинового рецептора CCR7 в опухолевой ткани больных РМЖ не было получено достоверных различий в средних уровнях экспрессии данного антигена между рассматриваемыми группами.

Анализ выживаемости пациентов с диссеминированными формами ЗНО яичника и метастатическим РМЖ

Анализ БРВ (БВП) и ОВ у больных диссеминированным РЯ. Данные БРВ (рис. 13) и ОВ (рис. 14) больных РЯ представлены в виде кривых Е.Л. Каплана – П. Мейера.

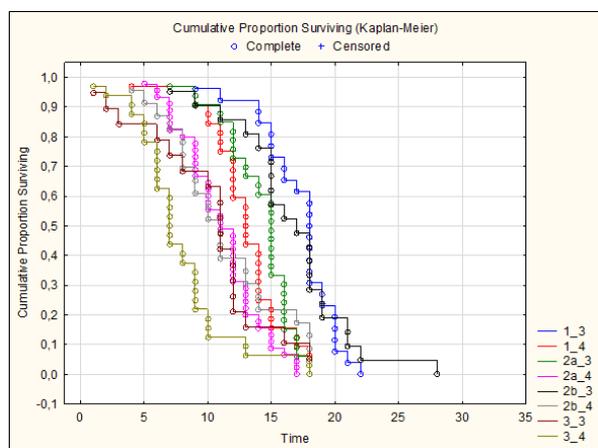


Рисунок 13 – Данные БРВ больных РЯ (все группы), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

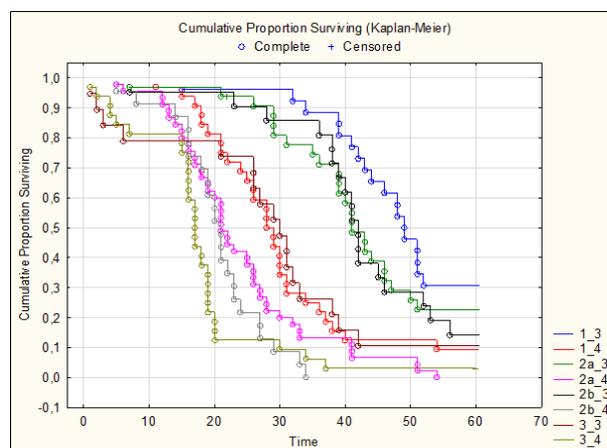


Рисунок 14 – Данные ОВ больных РЯ (все группы), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых



Рисунок 15 – Медианы безрецидивного периода больных РЯ (по всем группам)

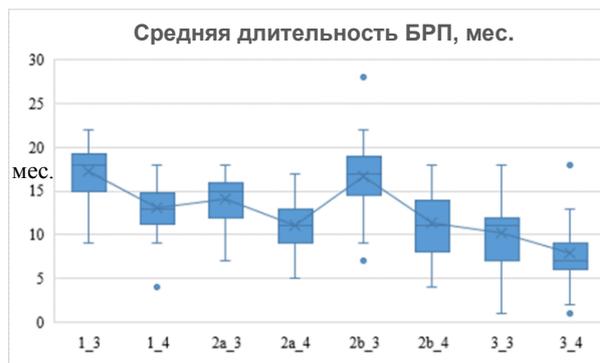


Рисунок 16 – Слительность безрецидивного периода больных РЯ (по всем группам)

Три группы с наиболее лучшими показателями БРВ ($\chi^2 = 94,09$, $df = 7$, $p = 0,0004$): 1) больные РЯ III ст. с гипотиреозом (1_3); 2) больные РЯ III ст. с эутиреозом (2a_3); 3) больные РЯ III ст. с медикаментозно компенсированным гипотиреозом (2b_3). Самые низкие показатели ВВП были зарегистрированы у больных РЯ III ст. и РЯ IV ст. с субклиническим гипертиреозом (рис. 15 и 16). Остальные группы между собой достоверно не отличались. Выборочные данные статистического сравнения безрецидивной выживаемости больных РЯ III ст. представлены в табл. 17.

Таблица 17 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели безрецидивной выживаемости у больных РЯ III ст.

Сравниваемые группы	Процедура сравнения	Критерий значимости
<i>гипотиреоз</i>		
I (гипотиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	П	0,00003
I (гипотиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,44125
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная)	НП	0,00001
<i>субклинический гипертиреоз</i>		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,00154
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,00026
<i>эутиреоз</i>		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,00149
<i>Примечание.</i> НП – непараметрическая, П – параметрическая		

Наличие гипотиреоза у больных РЯ III ст. приводит к увеличению показателей БРВ, а гипертиреоза у пациентов в данной подгруппе приводит к достоверному снижению показателей безрецидивной выживаемости (при сравнении со всеми группами), при этом при сравнении БРВ у больных с нормотиреозом и медикаментозным эутиреозом были установлены достоверные различия между данными кумулятивных

показателей выживаемости данных групп. Выборочные данные статистического сравнения БРВ больных РЯ IV ст. представлены в табл. 18.

Таблица 18 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели безрецидивной выживаемости у больных РЯ IV ст.

<i>Сравниваемые группы</i>	<i>Процедура сравнения</i>	<i>Критерий значимости</i>
<i>гипотиреоз</i>		
I (гипотиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,00534
I (гипотиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,06776
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная)	НП	0,00001
<i>субклинический гипертиреоз</i>		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,00005
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,00263
<i>эутиреоз</i>		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,10655
<i>Примечание.</i> НП – непараметрическая, П – параметрическая		

Наличие гипо- и гипертиреоза у больных РЯ IV ст. приводит к достоверному увеличению и снижению показателей БРВ соответственно, при этом при сравнении эутиреоидных групп между собой (IIА и IIВ) достоверных различий не установлено. Показатели ОВ больных с ранжированием на группы с лучшей и группы с минимальной выживаемостью представлены на рис. 17, 18.

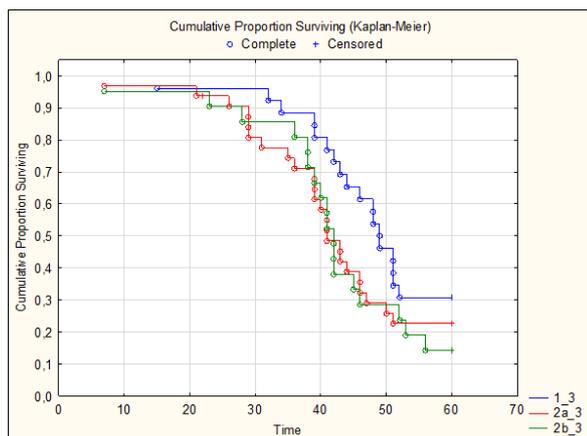


Рисунок 17 – Данные общей выживаемости больных РЯ (три группы с лучшей выживаемостью), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

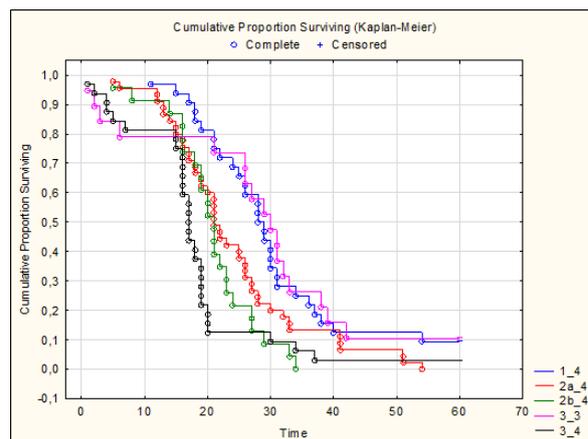


Рисунок 18 – Данные общей выживаемости больных РЯ (пять групп с худшей выживаемостью), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

Три группы с лучшими показателями ОВ ($\chi^2 = 4,82553$, $df = 2$, $p = 0,08958$): 1) больные РЯ III ст. с гипотиреозом (1_3); 2) больные РЯ III ст. с эутиреозом (2a_3); 3) больные РЯ III ст. с медикаментозно компенсированным гипотиреозом (2b_3).

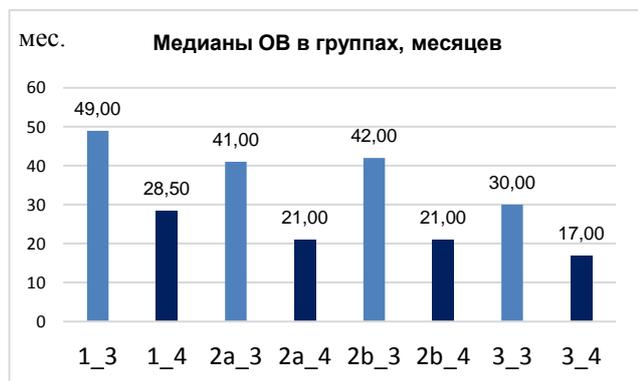


Рисунок 19 – Медианы общей выживаемости больных РЯ (по всем группам)



Рисунок 20 – Удельный вес умерших за период наблюдения (по всем группам)

Наличие гипертиреоза у больных РЯ III ст. приводит к достоверному снижению показателей общей выживаемости (при сравнении со всеми группами), при этом при сравнении ОВ больных с гипотиреозом установленное в исследовании уровня значимости не достигнуто (рис. 19 и 20). Выборочные данные статистического сравнения ОВ больных РЯ III ст., различающихся по тиреоидному статусу, представлены в табл. 19.

Таблица 19. – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели общей выживаемости у больных РЯ III ст.

<i>Сравниваемые группы</i>	<i>Процедура сравнения</i>	<i>Критерий значимости</i>
<i>гипотиреоз</i>		
I (гипотиреодная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,05093
I (гипотиреодная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,06940
I (гипотиреодная) vs III (гипертиреоидная)	НП	0,00004
<i>субклинический гипертиреоз</i>		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,00148
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,00238
<i>эутиреоз</i>		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,99626
<i>Примечание.</i> НП – непараметрическая		

Наличие гипо- и гипертиреоза у больных РЯ IV ст. до начала специального лечения приводит к достоверному увеличению и, наоборот, снижению показателей ОВ соответственно (табл. 20).

Таблица 20 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели общей выживаемости у больных РЯ IV ст., отличающихся по тиреоидному статусу

Сравниваемые группы	Процедура сравнения	Критерий значимости
<i>гипотиреоз</i>		
I (гипотиреодная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,01044
I (гипотиреодная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,00140
I (гипотиреодная) vs III (гипертиреоидная)	НП	0,00001
<i>субклинический гипертиреоз</i>		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,00486
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,02080
<i>эутиреоз</i>		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,09605
<i>Примечание.</i> НП – непараметрическая, П – параметрическая		

Анализ ВВП и ОВ у больных метастатическим РМЖ. Данные ВВП (рис. 21) и ОВ (рис. 22) больных РМЖ представлены в виде кривых Каплана – Мейера. Наиболее высокие показатели БРВ демонстрировали пациентки с люминальным фенотипом РМЖ и гипотиреозом.

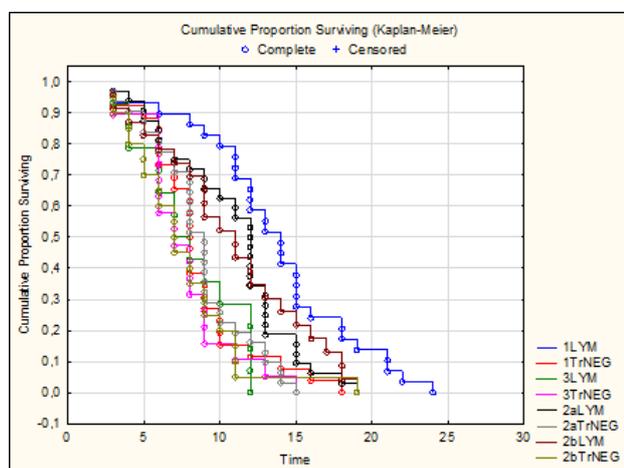


Рисунок 21 – Данные выживаемости без прогрессирования больных РМЖ (все группы), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

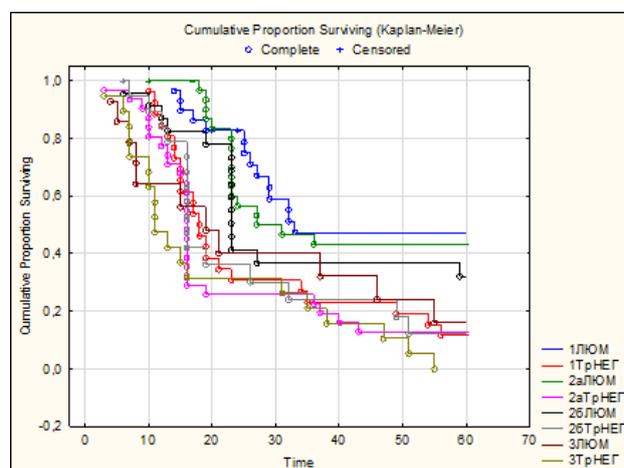


Рисунок 22 – Данные общей выживаемости больных метастатическим РМЖ (все группы), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

На рис. 23 и 24 представлены длительность и медианы ВВП больных метастатическим РМЖ, различающихся по фенотипу и тиреоидному статусу.

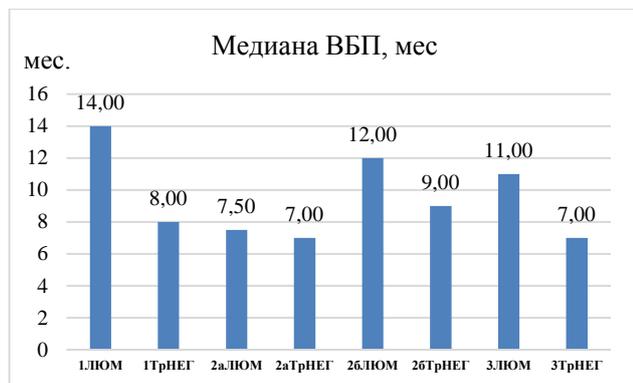


Рисунок 23 – Медианы времени без прогрессирования больных метастатическим РМЖ, различающихся по фенотипу и тиреоидному статусу (по всем группам)

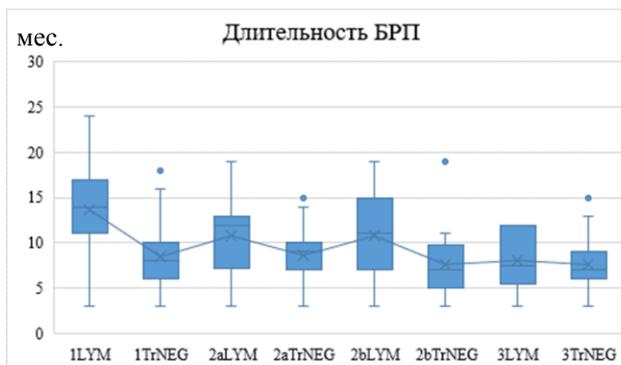


Рисунок 24 – Длительность времени без прогрессирования больных метастатическим РМЖ, различающихся по фенотипу и тиреоидному статусу (по всем группам)

Наличие гипотиреоза у больных люминальным фенотипом мРМЖ приводит к увеличению показателей ВВП, а гипертиреоза у пациентов в данной подгруппе приводит – к достоверному снижению показателей выживаемости (табл. 21).

Таблица 21 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим РМЖ (люминальный фенотип)

Сравниваемые группы	Процедура сравнения	Критерий значимости
гипотиреоз		
I (гипотиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	П	0,00791
I (гипотиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,03401
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная)	П	0,00031
гипертиреоз		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	П	0,0073
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,02418
эутиреоз		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,35047
<i>Примечание.</i> НП – непараметрическая, П – параметрическая		

При сравнении ВВП у больных с нормотиреозом и медикаментозным эутиреозом не было установлено достоверных различий между данными кумулятивными показателями данных групп. Наличие гипертиреоза у больных трижды негативным фенотипом мРМЖ приводит к достоверному снижению показателей ВВП (при сравнении с группами эутиреоза – IIА и IIВ), при этом при сравнении гипотиреоидных и эутиреоидных групп между собой (I, IIА и IIВ) достоверных различий не установлено (табл. 22).

Показатели ОВ больных с ранжированием на группы с лучшей и группы с минимальной выживаемостью больных РМЖ представлены на рис. 25, 26.

Таблица 22 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели выживаемости без прогрессирования у больных метастатическим РМЖ (трижды негативный фенотип)

Сравниваемые группы	Процедура сравнения	Критерий значимости
гипотиреоз		
I (гипотиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	П	0,49482
I (гипотиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,34566
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная)	П	0,18049
субклинический гипертиреоз		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	П	0,0046
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,00669
эутиреоз		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,21474
<i>Примечание. П – параметрическая</i>		

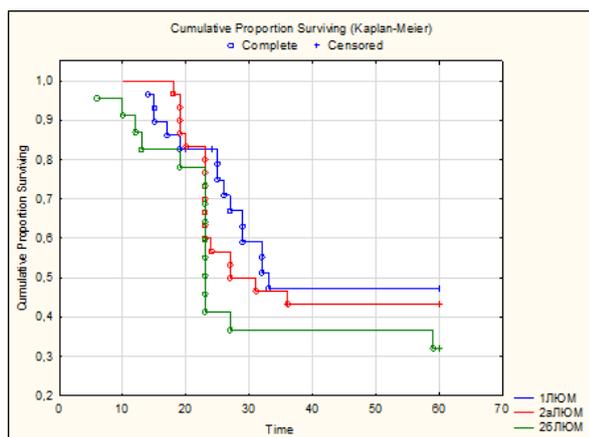


Рисунок 25 – Данные общей выживаемости больных метастатическим РМЖ (группы с лучшей выживаемостью), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

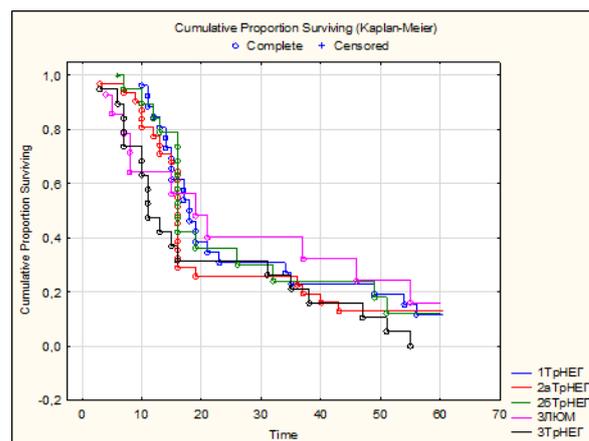


Рисунок 26 – Данные общей выживаемости больных метастатическим РМЖ (группы с худшей выживаемостью), представленные в виде построенных по методу Е. Л. Каплана и П. Мейера кривых

При анализе ОВ больных метастатическим РМЖ по всем группам и фенотипам определены 3 группы с наилучшими показателями выживаемости ($\chi^2 = 3,41154$, $df = 2$, $p = 0,18165$), куда вошли следующие пациенты:

- 1) больные люминальным РМЖ с гипотиреозом (I группа);
- 2) больные люминальным РМЖ с эутиреозом (II А группа);
- 3) больные люминальным РМЖ с медикаментозно компенсированным гипотиреозом (II В группа).



Рисунок 27 – Медианы общей выживаемости больных мРМЖ (по всем группам)



Рисунок 28 – Удельный вес умерших больных мРМЖ (по всем группам)

Таблица 23 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели общей выживаемости больных метастатическим РМЖ (люминальный фенотип)

Сравниваемые группы	Процедура сравнения	Критерий значимости
гипотиреоз		
I (гипотиреодная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,56476
I (гипотиреодная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,05616
I (гипотиреодная) vs III (гипертиреоидная)	П	0,01833
гипертиреоз		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,01374
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	П	0,12996
эутиреоз		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,20465
<i>Примечание. П – параметрическая, НП – непараметрическая</i>		

Остальные группы пациентов отличаются от вышеуказанных групп меньшими показателями выживаемости и не значительно отличаются между собой ($\chi^2 = 5,88147$, $df = 4$, $p = 0,2082$). Наличие гипертиреоза у больных люминальным фенотипом мРМЖ приводит к снижению показателей ОВ (в сравнении с эутиреоидной и гипотиреодной группами), при этом наличие гипотиреоза не приводило к достоверному увеличению показателей ОВ. Различий в ОВ между группами эутиреоза (IIА и IIВ) установлено не было (табл. 23).

У больных трижды негативным фенотипом мРМЖ (табл. 24) достоверные различия в показателях ОВ отмечались при сравнении между собой гипо- (I группа) и гипертиреоидных (III группа).

Результаты эпидемиологического исследования. В момент окончания исследования (31.03.2019 г.) зарегистрировано 101 (8,9%) и 36 (3,8%) больных и/или умерших от ЗНО в основной и группе сравнения соответственно (см. табл. 24).

Таблица 24 – Влияние гипо- и гипертиреоза на показатели общей выживаемости у больных метастатическим РМЖ (трижды негативный фенотип)

<i>Сравниваемые группы</i>	<i>Процедура сравнения</i>	<i>Критерий значимости</i>
<i>гипотиреоз</i>		
I (гипотиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,28013
I (гипотиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,84378
I (гипотиреоидная) vs III (гипертиреоидная)	НП	0,02714
<i>субклинический гипертиреоз</i>		
III (гипертиреоидная) vs IIА (условно эутиреоидная)	НП	0,12745
III (гипертиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,05225
<i>эутиреоз</i>		
IIА (условно эутиреоидная) vs IIВ (медикаментозный эутиреоз)	НП	0,35594
<i>Примечание. НП – непараметрическая</i>		

Таблица 25 – Анализ заболеваемости ЗНО пациентов с тиреотоксикозом в анамнезе (построение четырехпольной таблицы)

<i>Группы</i>	<i>Зарегистрированное ЗНО</i>	<i>Без выявленного ЗНО</i>	<i>Всего</i>
Группа пациенток с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе	101 (а)	1034 (b)	1135 (а + d)
Группа пациенток с эу- и гипотиреозом	36 (с)	917 (d)	953 (с + d)
Всего	137 (а + с)	1951 (b + d)	2088 (а + b + с + d)

Риск возникновения ЗНО у женщин с длительно протекающим гипертиреозом (см. табл. 25) в анамнезе выше более двух раз ($RR = 2,36$; 95%-й ДИ 1,63–3,42, $p < 0,01$; $C = 0,102$, $V_k = 0,103$), причем риск развития гормонально-зависимых опухолей составил ($OR = 2,65$; 95%-й ДИ 1,7–4,13, $p < 0,01$; $C = 0,114$, $V_k = 0,099$). При анализе топической локализации новообразований наиболее значимое повышение заболеваемости у женщин с гипертиреозом в анамнезе приходится на рак толстой кишки ($OR = 4,48$; 95%-й ДИ 1,31–15,32, $p < 0,01$) и рак яичника ($RR = 3,27$; 95%-й ДИ 1,58–6,76, $p < 0,01$).

По данным нашего эпидемиологического исследования женщины с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе имеют более высокий риск возникновения ЗНО по сравнению с женщинами с эу- и гипертиреозом, причем риск гормонально-зависимых опухолей выше общеонкологического риска (см. табл. 26).

Риск смерти от ЗНО у женщин с гипертиреозом в анамнезе увеличен почти в 2,5 раза ($OШ = 2,46$; 95%-й ДИ 1,21–3,61, $p < 0,05$), причем наиболее значимое повышение смертности от ЗНО у женщин с гипертиреозом в анамнезе отмечается у больных раком яичника ($OШ = 2,24$; 95%-й ДИ 1,31–3,79, $p < 0,05$) и раком толстой кишки ($OШ = 5,70$; 95%-й ДИ 2,98–6,95, $p < 0,01$).

Таблица 26 – Заболеваемости ЗНО пациентов с тиреотоксикозом в анамнезе (по нозологическим формам)

<i>Локализация ЗНО</i>	<i>Гипертиреоз в анамнезе (a/b)</i>	<i>Группа сравнения (c/d)</i>	<i>ОР</i>	<i>95%-й ДИ</i>	χ^2	<i>Уровень значимости</i>
РМЖ	24/1111	11/942	1,832	0,902–3,72	2,89	p > 0,05
РЯ	35/1100	9/944	3,24	1,56–6,70	11,49	p < 0,001
КРР	21/1114	5/948	3,53	1,34–9,32	7,4	p < 0,01
Рак толстой кишки	16/1119	3/950	4,48	1,31–15,32	6,89	p < 0,01
ЗНО правых отделов толстой кишки	14/1121	1/952	11,76	1,55–89,23	9,251	p < 0,001
РЭ	4/1131	2/951	1,68	0,31–9,15	0,37	p > 0,05
ЗНО других локализаций, из них: лимфопролиферативные заболевания и гемобластозы	18/1117 3/1132	9/944 8/945	1,68 0,68	0,76–3,72 0,08–1,18	1,67 3,27	p > 0,05 p > 0,05
Всего ЗНО	101/1034	36/917	2,36	1,63–3,42	22,16	p < 0,01
из них: гормонально-зависимые опухоли	79/1056	25/928	2,65	1,7–4,13	20,59	p < 0,01

Таблица 27 – Риск смерти от ЗНО женщин по нозологическим формам

<i>Топическая локализация ЗНО</i>	<i>Гипертиреоз в анамнезе</i>	<i>Группа сравнения</i>	<i>ОР</i>	<i>95%-й ДИ</i>	<i>Уровень значимости</i>
Молочная железа	5	2	1,79	0,91–2,54	p < 0,05
Яичник	22	7	2,24	1,47–3,79	p < 0,05
Толстая кишка	8	1	5,70	2,98–6,95	p < 0,01
ЗНО легкого	3	1	1,78	0,87–2,67	p > 0,05
ЗНО других локализаций	5	2	1,79	0,91–2,54	p > 0,05
Общий онкологический риск смерти от ЗНО	43/1000	13/734	2,46	1,21–3,16	p < 0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гормоны ЩЖ активируют экспрессию более 100 генов и имеют рецепторы во всех органах и тканях организма, однако для ядерных рецепторов основным лигандом является Т3, а Т4 является прогормоном, в то время как для мембранного рецептора ТГ – интегрин $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61), экспрессирующего на клетках эпителия, эндотелиоцитах, тромбоцитах и клетках иммунной системы, – Т4 является основным лигандом. Именно стимуляция мембранного рецептора обеспечивает негеномно-опосредованный каскад внутриклеточных реакций: активацию МАПК- и ФИ-3-К/Akt-сигнальных путей и серин/треониновой протеинкиназы, при этом результатом данного взаимодействия может быть даже экспрессия определенных генов (HIF-1 α , ZAKI-4). Различия в лиганд-рецепторных взаимодействиях йодотиронинов (Т3 и Т4) обуславливают отли-

чия в их конечных эффектах, в частности, в активации ангиогенеза, клеточной пролиферации и иммуномодулирующих эффектах. Большинство исследований, изучающих действие гормонов ЩЖ, включает экспериментальные работы, выполненные на культурах опухолевых клеток, и не связанные с ними эпидемиологические исследования, значительное количество которых объясняются развитой системой кумуляции медицинской информации в базы данных и соответствующие регистры, а также длительным периодом диспансеризации определенных групп населения. Различия в эффектах Т4 и Т3 были изучены на культурах клеток и были подтверждены в эпидемиологических исследованиях, однако на уровне целостного организма, где конечные (клинические) проявления являются результирующей геномных и негеномных эффектов, исследований недостаточно – именно это патогенетическое обоснование системных эффектов были выполнено в нашей работе.

Результаты экспериментальных исследований по влиянию медикаментозно измененного тиреоидного статуса на течение опухолевого процесса, доказали, что длительное введение йодотиронинов и лекарственных средств, действующих на синтез ТГ, влияет на течение опухолевого процесса у лабораторных животных. В серии исследований использованы все общепринятые модели экспериментальных ЗНО: генетически предрасположенные к возникновению ЗНО лабораторные животные, перевиваемые опухоли, индуцированные канцерогенами новообразования. Продемонстрированные эффекты изученных в эксперименте лекарственных средств, изменяющих периферические концентрации ТГ, представляются оригинальными и не имеют описанных аналогов в отечественной и зарубежной литературе. Установлены временные и дозозависимые эффекты измененного тиреоидного статуса на показатели частоты возникновения спонтанных и химически индуцированных НММ опухолей и/или выживаемость лабораторных животных с перевиваемой опухолью.

Для практического здравоохранения представляет интерес клинические исследования общей и безрецидивной выживаемости (выживаемости без прогрессирования) у больных РЯ и РМЖ, в которых продемонстрировано, что тиреоидный статус, определенный по уровню ТТГ и/или свободных фракций йодотиронинов в сыворотке крови, до начала специального лечения, является независимым прогностическим фактором течения гормонально-зависимых ЗНО: субклинический гипертиреоз является неблагоприятным фактором течения заболевания, а гипотиреоз, напротив, улучшает показатели выживаемости данной когорты больных. Имеет важное практическое значение вывод, что назначение ЗГТ L-тироксинном при гипотиреозе (медикаментозная компенсация до нормотиреоза), снижает благоприятный прогноз гипотиреоза в отношении выживаемости пациентов с ЗНО яичника и молочной железы. Экспрессия маркеров биологической агрессивности опухолей (VEGF, хемокинового рецептора CXCR4, маркера пролиферации Ki-67) у больных РЯ и РМЖ была увеличена при субклиническом гипертиреозе и, наоборот, снижена при гипотиреозе, что подтверждает влияние гормонов ЩЖ на механизмы канцерогенеза.

Уникальная гомогенность некоторых полиморфизмов и мутаций среди представителей титульной нации РФ (например, 5382insC в гене BRCA1) ставят под сомнение возможность экстраполяции эпидемиологических данных, полученных

в других странах на российскую популяцию, что определяло необходимость выполнения эпидемиологического исследования. В результате выполнения эпидемиологического сравнения по типу «случай – контроль» установлено, что длительно протекающий гипертиреоз, обусловленный УТЗ и ДТЗ, является фактором риска возникновения гормонально-зависимых ЗНО и риска смерти от прогрессирования гормонально-зависимых ЗНО.

В рамках теории дисгормонального канцерогенеза предложена концепция влияния функциональной активности ЩЖ на канцерогенез гормонально-зависимых опухолей, в рамках которой тиреоидный статус является независимым прогностическим фактором течения гормонально-зависимых ЗНО (РЯ, РМЖ, КРР) и независимым фактором риска возникновения гормонально-зависимых ЗНО у женщин, т. е., с другой стороны, концентрация йодотиронинов в периферических тканях является модулятором скорости роста, развития и метастазирования гормонально-зависимых ЗНО.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Представляет интерес в дальнейшем исследовать влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса на течение ЗНО других топических локализаций, а также влияние различных йодотиронинов, являющихся лигандами к интегринавому рецептору тиреоидных гормонов $\alpha_v\beta_3$ (CD51/CD61): тетраiodотироацетиловая кислота, 3,5-дийодопропионовая кислота, ресвератрол, – на процессы клеточной пролиферации и дифференцировки, ангиогенеза и иммунного ответа. В частности, активация ангиогенеза и иммуномодулирующие эффекты синтетических аналогов ТГ, возможно будет использовать в области регенеративной медицины, в частности, для ускорения динамики репаративных процессов. Иммуномодулирующие эффекты ТГ, одним из которых является усиление синтеза ИФН- γ эпителиальными клетками в ответ на повышение концентрации Т4, могут быть использованы для создания лекарственных средств, обладающих свойствами индукторов синтеза интерферонов. Способность тетраiodотироацетиловой кислоты и её производных, являющихся лигандами интегрин $\alpha_v\beta_3$, снижать экспрессию PD/PD-L1 в клетках ЗНО позволяет отнести данное соединение к классу «ингибиторов контрольных точек иммунного ответа» и определяет необходимость проведения доклинических исследований с целью уточнения эффективности и токсичности данных соединений.

Выводы

1. На модели инбредных мышей линии СЗН-А продемонстрированы дозозависимые эффекты тироксин-индуцированного гипертиреоза: частота возникновения опухолей молочной железы повышалась с увеличением степени тяжести гипертиреоза.

2. На модели инбредных мышей линии СЗН-А продемонстрированы различия в проканцерогенных эффектах Т4 и Т3, заключающиеся в изменении частоты возникновения опухолей молочной железы при индукции Т4- и Т3- индуцированного гипертиреоза на фоне введения тиреостатиков: 86,67% и 66,67% соответственно.

3. Индуцированный пероральным введением тиреостатиков гипотиреоз вне зависимости от используемого тиреостатика приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни лабораторных животных с перевиваемыми (асцитный рак яичника у крыс и асцитная опухоль Эрлиха у беспородных мышей) злокачественными опухолями.

4. На модели химически индуцированных N-нитрозо-N-метилмочевинной опухолей молочной железы и толстой кишки у беспородных крыс при экспериментальном гипо- и гипертиреозе, индуцированных с момента воздействия канцерогена, частота возникновения опухолей увеличивалась при гипертиреозе и уменьшалась при гипотиреозе, при этом частота возникновения опухолей толстой кишки в группе Т3-индуцированного гипертиреоза была достоверно меньше данного показателя в группе Т4-индуцированного гипертиреоза.

5. Маркеры биологической агрессивности опухолей у больных РЯ и РМЖ отличались в зависимости от тиреоидного статуса: уровни экспрессии маркера ангиогенеза VEGF и хемокинового рецептора CXCR4 были увеличены в гипертиреоидной группе, уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 был снижен в гипотиреоидной группе.

6. У больных диссеминированным РЯ III-IV ст. субклинический гипертиреоз приводит к снижению показателей безрецидивной выживаемости, в то время как гипотиреоз приводит к увеличению показателей безрецидивной и общей выживаемости.

7. У больных метастатическим РМЖ гипотиреоз, выявленный до начала специального лечения ЗНО, приводит к увеличению показателей выживаемости без прогрессирования (люминальный фенотип, трижды негативным фенотип) и общей выживаемости (люминальный фенотип).

8. У больных метастатическим РМЖ субклинический гипертиреоз, выявленный до начала специального лечения ЗНО, приводит к снижению показателей выживаемости без прогрессирования (люминальный фенотип, трижды негативным фенотип) и общей выживаемости (люминальный фенотип, трижды негативным фенотип).

9. Женщины с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе имеют повышенный риск возникновения ЗНО в сравнении с пациентками с эу- и гипотиреозом (ОР = 2,36; 95%-й ДИ 1,63–3,42; $p < 0,01$) и имеют повышенный риск смерти от ЗНО (ОР = 2,46; 95%-й ДИ 1,21–3,61; $p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. Тиреоидный статус у женщин с гормонально-зависимыми опухолями (раком молочной железы и/или раком яичника) является независимым прогностическим фактором течения злокачественного новообразованиями.

2. Различие в эффектах йодотиронинов (L-тироксина и трийодтиронина) следует принять во внимание при назначении заместительной гормональной терапии в случае функциональной недостаточности щитовидной железы пациенткам, получающим лечение по поводу злокачественного новообразования или с гормонально-зависимой опухолью в анамнезе.

3. Пациентки с диссеминированными гормонально-зависимыми злокачественными новообразованиями и субклиническим гипертиреозом имеют повышенный риск возникновения тромбоэмболических осложнений, что требует назначения и/или коррекции терапии антиагрегантами и/или антикоагулянтами.

4. Полученные экспериментальные и клинические данные рекомендуется принять за основу для проведения рандомизированного клинического исследования (II фазы клинических исследований) эффективности применения тиреостатиков в качестве паллиативной терапии гормонально-зависимых опухолей.

5. Полученные экспериментальные и клинические данные рекомендуется принять за основу для проведения рандомизированного клинического исследования (III фазы клинических исследований) по влиянию заместительной гормональной терапии недостаточности функции щитовидной железы различными йодотиронинами (L-тироксин и трийодтиронином) на течение гормонально-зависимых злокачественных новообразований.

6. Женщины с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе, обусловленным диффузным токсическим зобом или узловым токсическим зобом, должны быть включены в группу повышенного риска возникновения гормонально-зависимых злокачественных новообразований, при этом основные диагностические мероприятия, включающие скрининг и раннее выявление онкологических заболеваний, должны быть направлены на выявление опухолей правых отделов толстой кишки.

7. С учетом накопленных данных о влиянии хронического дефицита йода на частоту возникновения узлового токсического зоба, сопровождающегося гипертироксинемией, йодную фортификацию в регионах умеренного и сильного йододефицита следует относить к мероприятиям первичной профилактики злокачественных новообразований.

8. С учетом накопленных данных о превентивных эффектах комбинированных оральных контрацептивов и/или препаратов фолиевой кислоты в отношении рисков возникновения злокачественных новообразований, женщинам с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе рекомендуется длительное назначение КОК, включая метафолин-содержащие комбинированные оральные контрацептивы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы в журналах из списка ВАК, международных баз данных, патенты

1. Прошин, С. Н. Содержание моноаминов в симметричных зонах переднего мозга при длительном изменении тиреоидного статуса / С. Н. Прошин, И. В. Карпова, Р. И. Глушаков [и др.] // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова**. – 2021. – Т. 107, № 1. – С. 98–118.
2. Prozorenko, E. V. Cerebral metastases as a cause of non-traumatic intracranial hemorrhage: long-term results of surgical / E. V. Prozorenko, M. M. Davydov, N. V. Sevyanyan [et al.] // **Sys. Rev. Pharm.** – 2020. – V. 11, № 7. – P. 156–161.
3. Bagaturiya, G. Pro-inflammatory effects of experimental hyperthyroidism in colon of mice (immunohistochemical study) / R. Kurbanov, A. Lebedev, N. Gadzhimagomedova N. [et al.] // **Georgian Med. News**. – 2019. – V. 292–293. – P. 81–87.
4. Глушаков, Р. И. Способ моделирования динамики опухолевого роста в эксперименте / Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская, Б. Н. Котив, П. Д. Симонян // **Патент на полезную модель RU 2715891** от 04.03.2020, заявка № 2019127002 от 26.08.2019.
5. Соболев, И. В. Влияние гипо- и гипертиреоза на выживаемость больных диссеминированным раком яичника / И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, А. Э. Протасова [и др.] // **Опухоли женской репродуктивной системы**. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 58–65.
6. Глушаков, Р. И. Влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса на частоту развития вызываемых метилнитрозомочевинной опухолей толстой кишки у крыс / Р. И. Глушаков, П. Г. Толкач, Р. А. Курбанов [и др.] // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии**. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 55–61.
7. Proshin, S. N. Difference in hormonal response of male and female mice upon L-thyroxine and propylthiouracil treatment / S. N. Proshin, M. G. Manatov, A. A. Kuzavleva [et al.] // **Вестник Смоленской государственной медицинской академии**. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 13–19.

8. Glushakov, R. The effect on the altered thyroid status for ovarian tumor xenografts in rats / R. Glushakov, K. Sulin, S. Semenov, B. Kotiv, N. Tapil'skaya // **Research J. Pharm. and Tech.** – 2018. – V. 11, N 6. – P. 2317–22.
9. Proshin, S. N. Unequal hormonal response of male and female C3H-A mice upon thyroid and antithyroid agent treatment / S. N. Proshin, G. O. Bagaturiya, I. V. Karpova [et al.] // **Georgian Med. News.** – 2018. – V. 284. – P. 122–127.
10. Прошин, С. Н. Багатурия. Фокусы aberrантных крипт и изменения микробиоты кишечника на фоне химического мутагенеза и экспериментального гипер- и гипотиреоза / С. Н. Прошин, Р. А. Курбанов, С. И. Лоскутов [и др.] // **Педиатр.** – 2018. – Т. 9, № 6. – С. 63–72.
11. Тапильская, Н. И. Фолат-содержащие гормональные контрацептивы в стратегии первичной профилактики злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста / Н. И. Тапильская, Р. И. Глушаков // **Проблемы репродукции.** – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 51–60.
12. Козырко, Е. В. Поведенческие, биохимические и морфологические характеристики экспериментально измененного тиреоидного статуса самок мышей линии СЗН-А / Е. В. Козырко, Р. И. Глушаков, П. Д. Шабанов // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2018. – Т. 16, № 1 – С. 43–53.
13. Тапильская, Н. И. Медикаментозное лечение миомы матки в период менопаузального перехода / Н. И. Тапильская, Р. И. Глушаков // **РМЖ. Мать и дитя.** – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 10–15.
14. Соболев, И. В. Лекарственное моделирование тиреоидного статуса и длительности жизни крыс с перевитой асцитной опухолью яичника / И. В. Соболев, А. Л. Семенов, Р. И. Глушаков [и др.] // **Экспериментальная и клиническая фармакология.** – 2017. – Т. 80, № 5. – С. 16–21.
15. Глушаков, Р. И. Заболевания щитовидной железы и риски возникновения нетиреоидной патологии / Р. И. Глушаков, Е. В. Козырко, И. В. Соболев [и др.] // **Казанский медицинский журнал.** – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 77–84.
16. Соболев, И. В. Быть или не быть тиреостатикам в комплексной терапии злокачественных новообразований? / И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская // **Медицинский алфавит. Диагностика и онкотерапия.** – 2016. – Т. 1, № 25. – С. 40–46.
17. Тапильская, Н. И. Пролонгированный режим комбинированного орального контрацептива: фокус на профилактику воспалительных заболеваний органов малого таза / Н. И. Тапильская, Р. И. Глушаков // **Гинекология.** – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 15–20.
18. Фадеева, Е. П. Ингибиторы ароматазы третьего поколения в эндокринотерапии рака молочной железы и рака эндометрия: успехи и неудачи комбинированной терапии / Е. П. Фадеева, А. С. Лисянская, Г. М. Манихас [и др.] // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2016. – Т. 14, № 2. – С. 47–57.
19. Раскин, Г. А. Иммуногистохимически определяемые предиктивные маркеры эффективности 5-фторпиримидинов при аденокарциноме толстой кишки / Г. А. Раскин, Р. В. Орлова, А. Э. Протасова [и др.] // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 50–53.
20. Глушаков, Р. И. Морфологические изменения молочной железы и яичников у мышей с экспериментально измененным тиреоидным статусом / Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, А. В. Дробленков, Н. И. Тапильская // **Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.** – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 81–87.
21. Прошин, С. Н. Динамика проявления экспериментально измененного тиреоидного статуса у самок мышей линии СЗН-А / С. Н. Прошин, Р. И. Глушаков, И. В. Карпова [и др.] // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.** – 2014. – Т. 100, № 4. – С. 473–486.
22. Глушаков, Р. И. Частота возникновения опухоли молочной железы при индуцированном гипертиреозе в эксперименте / Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2013. – Т. 156, № 8. – С. 212–214.

23. Глушаков, Р. И. Влияние экспериментально измененного тиреоидного статуса на исследовательскую активность и ангиогенез в головном мозге самок мышей линии СЗН-А / Р. И. Глушаков, Е. В. Козырко, Г. А. Раскин [и др.] // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 33–39.
24. Глушаков, Р. И. Экспрессия хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани рака яичника у пациенток с гипертиреозом / Р. И. Глушаков, А. К. Иванова, Г. А. Раскин, Н. И. Тапильская // **Вестник Российской военно-медицинской академии.** – 2012. – Т. 40, № 4. – С. 82–86.
25. Лисянская, А. С. Особенности течения рака яичника у пациенток с тиреотоксикозом / А. С. Лисянская, Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков, Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин // **Журнал акушерства и женских болезней.** – 2012. – Т. 61, № 2. – С. 27–32.
- Статьи в научно-практических журналах и тезисы в сборниках**
26. Глушаков, Р.И. Влияние тиреоидного статуса на выживаемость больных метастатическим раком молочной железы // Материалы V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2019». – СПб., 2019. – С. 385.
27. Глушаков, Р.И. Экспериментальная модель раковой кахексии // Материалы V Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи – 2019». – СПб., 2019. – С. 388.
28. Глушаков, Р. И. Влияние индуцированного гипотиреоза на частоту возникновения химически индуцированных опухолей молочной железы в эксперимент / Р. И. Глушаков, К. А. Сулин, Б. Н. Котив, Н. И. Тапильская // Злокачественные опухоли (Материалы XXII Российского онкологического конгресса). – М., 2018. – Т. 8, № 3-S1. – С. 120.
29. Сулин, К. А. Влияние медикаментозного гипо- и гипертиреоза на частоту возникновения химически индуцированных опухолей толстой кишки в эксперименте / К. А. Сулин, Р. И. Глушаков, Р. А. Курбанов [и др.] // Злокачественные опухоли (Материалы XXII Российского онкологического конгресса). – М., 2018. – Т. 8, № 3-S1. – С. 120.
30. Глушаков, Р. И. Влияние тиреоидного статуса на течение злокачественной меланомы у самок мышей линии СЗН-А в эксперименте / Р. И. Глушаков, К. А. Сулин, Б. Н. Котив, Н. И. Тапильская // Злокачественные опухоли (Материалы XXII Российского онкологического конгресса). – М., 2018. – Т. 8, № 3-S1. – С. 121.
31. Соболев, И. В. Полиморфизм D727E в рецепторе тиреотропного гормона как предиктивный фактор при раке яичника / И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, Б. Н. Котив, Н. И. Тапильская // Злокачественные опухоли (Материалы XXII Российского онкологического конгресса). – М., 2018. – Т. 8, № 3-S1. – С. 247–248.
32. Глушаков, Р. И. Антиинтегриновая антиангиогенная терапия рака яичника в эксперименте / Р. И. Глушаков, И. В. Соболев, Н. И. Тапильская [и др.] // Мультидисциплинарные аспекты молекулярной медицины: сборник материалов IV Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» / под науч. ред. И. А. Максимцева, В. И. Ларионовой. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2017. – С. 20–22.
33. Глушаков, Р. И. Распространенность полиморфизма D727E рецептора тиреотропного гормона у больных раком яичника / Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская, В. В. Русановский [и др.] // Мультидисциплинарные аспекты молекулярной медицины: сборник материалов IV Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» / под науч. ред. И. А. Максимцева, В. И. Ларионовой. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2017. – С. 22–24.
34. Курбанов, Р. А. Индуцированные нитрозометилмочевинной фокусы aberrантных крипт в слизистой прямой кишки на фоне измененного тиреоидного статуса / Р. А. Курбанов, Г. О. Багатуря, С. И. Лоскутов [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 16, спецвыпуск 1. – С. 85–86.
35. Глушаков, Р. И. Новые свойства тиреостатиков: замедление «естественной истории развития опухоли» (на модели рака яичника) / Р. И. Глушаков, И. В. Соболев, Б. Н. Котив, Н. И.

- Тапильская // Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017» – СПб.: Изд-во ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, 2017. – С. 135а–135.
36. Соболев, И. В. Влияние тетраодотироуксусной кислоты на течение рака яичника в эксперименте / И. В. Соболев, К. А. Сулин, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская. // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. № 3-S1. – С. 114.
37. Соболев, И. В. Экспрессия рецепторов тиреоидного гормона в опухолевой ткани колоректального рака / И. В. Соболев, А. К. Иванова, Р. И. Глушаков, Б. Н. Котив, Н. И. Тапильская // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3-S1. – С. 146–147.
38. Глушаков, Р. И. Экспрессия фермента дейодиназы в опухолевой ткани рака яичника / Р. И. Глушаков, И. В. Соболев, К. А. Сулин [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, № 3-S1. – С. 163–164.
39. Пивнев, А. В. Ультраструктурный анализ коры головного мозга при гипертиреозе / А. В. Пивнев, Н. М. Парамонова, Р. И. Глушаков, Е. В. Козырко // Морфология. – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 162.
40. Соболев, И. В. Влияние медикаментозно индуцированного гипотиреоза в сочетании с внутрибрюшинным введением цисплатина на течение диссеминированного рака яичника в эксперименте / И. В. Соболев, А. Л. Семенов, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская // Злокачественные опухоли (Материалы XX Российского онкологического конгресса). – М., 2016. – № 4 (21), спецвыпуск 2. – С. 328–329.
41. Власьева, О. В. Стратификация факторов риска возникновения рака яичника (на примере эпидемиологического сравнения) / О. В. Власьева, И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская // Злокачественные опухоли (Материалы XX Российского онкологического конгресса). – М., 2016. – № 4 (21), Спецвыпуск 1. – С. 142.
42. Соболев, И. В. Медикаментозно измененный тиреоидный статус и течение рака яичника в эксперименте // И. В. Соболев, А. Л. Семенов, Р. И. Глушаков [и др.] / Сборник тезисов VI Балтийского конгресса по детской неврологии / под ред. профессора В. И. Гузевой. – СПб.: «Человек и его здоровье», 2016. – С. 338–339.
43. Козырко, Е. В. Экспрессия белка s100 в периферической нервной системе при медикаментозно индуцированном гипо- и гипертиреозе в эксперименте / Е. В. Козырко, Н. М. Парамонова, Р. И. Глушаков [и др.] // Сборник тезисов VI Балтийского конгресса по детской неврологии / под ред. профессора В. И. Гузевой. – СПб.: «Человек и его здоровье», 2016. – С. 189–190.
44. Карпова, И. В. Половая асимметрия по концентрации моноаминов в головном мозге у мышей линии СЗН-А / И. В. Карпова, Е. Р. Бычков, В. В. Марышева [и др.] // Сборник тезисов VI Балтийского конгресса по детской неврологии / под ред. профессора В. И. Гузевой. – СПб.: «Человек и его здоровье», 2016. – С. 183–184.
45. Козырко, Е. В. Превалентность патологии щитовидной железы у пациентов с послеродовой депрессией / Е. В. Козырко, Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская // Сборник тезисов VI Балтийского конгресса по детской неврологии / под ред. профессора В. И. Гузевой. – СПб.: «Человек и его здоровье», 2016. – С. 187–188.
46. Козырко, Е. В. Ультраструктурные изменения коры головного мозга при медикаментозно индуцированном гипертиреозе в эксперименте / Е. В. Козырко, Н. М. Парамонова, Р. И. Глушаков [и др.] // Сборник тезисов VI Балтийского конгресса по детской неврологии / под ред. профессора В. И. Гузевой. – СПб.: «Человек и его здоровье», 2016. – С. 188–189.
47. Власьева, О. В. Заболевания щитовидной железы как фактор риска возникновения гормонально-зависимых новообразований / О. В. Власьева, Р. И. Глушаков, А. А. Кузин, Н. И. Тапильская // Материалы VII Всерос. научн.-практ. конф. молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии и гигиены» – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2015. – С. 216.

48. Глушаков, Р. И. Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии / Р. И. Глушаков, О. В. Власьева, И. В. Соболев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 2 (13). – С. 13–20.
49. Власьева, О. В. Риск возникновения злокачественных новообразований у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе: ретроспективное рандомизированное исследование / О. В. Власьева, Р. И. Глушаков, И. В. Соболев [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 2. – С. 21–25.
50. Глушаков, Р. И. Тиреоидный статус как прогностический маркер в онкологии (обзор литературы) / Р. И. Глушаков, О. В. Власьева, И. В. Соболев [и др.] // Педиатр. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 112–117.
51. Глушаков, Р. И. Гипертиреоз и риск возникновения новообразований женской репродуктивной системы / Р. И. Глушаков, О. В. Власьева, И. В. Соболев, Н. И. Тапильская / Материалы VIII регионального научного форума «Мать и дитя». – М.: Издание ФГБУ «НЦАГиП им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, 2015. – С. 91–92.
52. Власьева, О. В. Распространенность антитиреоидных антител у больных раком яичника / О. В. Власьева, И. В. Соболев, Р. И. Глушаков [и др.] // Злокачественные опухоли (Материалы XIX Российского онкологического конгресса). – 2015. – № 4 (16), спецвыпуск 2. – С. 131–132.
53. Соболев, И. В. Влияние индуцированного гипотиреоза на течение рака яичника в эксперименте / И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин [и др.] // Злокачественные опухоли (Материалы XIX Российского онкологического конгресса). – 2015. – № 4 (16), спецвыпуск 2. – С. 132.
54. Фадеева, Е. П. Влияние анастрозола на экспрессию маркеров пролиферации при раке эндометрия в эксперименте / Е. П. Фадеева, А. С. Лисянская, Р. И. Глушаков [и др.] // Злокачественные опухоли (Материалы XIX Российского онкологического конгресса). – М., 2015. – № 4 (16), спецвыпуск 2. – С. 132–133.
55. Лисянская, А. С. Влияние ингибиторов ароматазы на экспрессию маркеров пролиферации при рецидивирующем раке яичника / А. С. Лисянская, Е. П. Фадеева, Р. И. Глушаков [и др.] // Злокачественные опухоли (Материалы XIX Российского онкологического конгресса). – 2015. – № 4 (16), спецвыпуск 2. – С. 279.
56. Глушаков, Р. И. Стратегия фармакологической коррекции длительно протекающих негемонных эффектов тиреоидных гормонов / Р. И. Глушаков, О. В. Власьева, И. В. Соболев [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13, спецвыпуск. – С. 48–49.
57. Глушаков, Р. И. Тиреоидное состояние в онкологии как прогностический маркер / Р. И. Глушаков, В. В. Даниэлян, С. Н. Прошин // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13, спецвыпуск. – С. 49.
58. Даниэлян, В. В. Прогностическое значение тиреоидного состояния в онкологии / В. В. Даниэлян, Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин // Материалы Всероссийского студенческого научного форума в рамках юбилейных мероприятий, посвященных 110-летию со дня основания клиники и 90-летию основания Университета «Студенческая наука – 2015». – СПб.: СПбГПМУ, 2015. – С. 196–197.
59. Даниэлян, В. В. Ретроспективное рандомизированное исследования риска возникновения злокачественных новообразований у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе / В. В. Даниэлян, Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин // Материалы Всероссийского студенческого научного форума в рамках юбилейных мероприятий, посвященных 110-летию со дня основания клиники и 90-летию основания Университета «Студенческая наука – 2015». – СПб.: СПбГПМУ, 2015. – С. 197–198.
60. Козырко, Е. В. Распространенность патологии щитовидной железы у пациентов с послеродовой депрессией / Е. В. Козырко, Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, Н. И. Тапильская // Ма-

- териалы XXI Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы». – М.: Издание ФГБУ «НЦАГиП им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, 2015. – С. 72–73.
61. Карпова, И. В. Половые различия по содержанию моноаминов в симметричных структурах мозга мышей линии СЗН-А / И. В. Карпова, С. Н. Прошин, Р. И. Глушаков [и др.] // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 2. – С. 56–64.
62. Прошин, С. Н. Обмен моноаминов в мозге самок линии мышей СЗН-А при экспериментально изменённом тиреоидном статусе / С. Н. Прошин, Р. И. Глушаков, Е. В. Козырко, И. В. Карпова // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. Приложение (Тезисы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика АМН СССР Артура Викторовича Вальдмана «Инновации в фармакологии: от теории к практике»). – СПб., 2014. – С. 146–147.
63. Карпова, И. В. Влияние окситоцина на агрессивное поведение и уровень моноаминов в симметричных структурах мозга самцов мышей линии С57BL6 / И. В. Карпова, Е. Р. Бычков, В. В. Михеев [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева (Тезисы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика АМН СССР Артура Викторовича Вальдмана «Инновации в фармакологии: от теории к практике»). – СПб., 2014. – С. 88–89.
64. Глушаков, Р. И. Безрецидивная выживаемость больных раком яичника при гипотиреозе / Р. И. Глушаков, И. В. Соболев, О. В. Власьева, Н. И. Тапильская // Злокачественные опухоли (Материалы XVIII Российского онкологического конгресса). – СПб., 2014. – № 3. – С. 251–252.
65. Соболев, И. В. Влияние тиреоидного статуса на канцерогенез толстого кишечника крыс, вызванного введением 1,2-диметилгидразина / И. В. Соболев, О. В. Власьева, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская // Тезисы 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения–2014» – СПб.: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», 2014. – С. 90.
66. Власьева, О. В. Превалентность злокачественных новообразований среди женщин с тиреотоксикозом в анамнезе / О. В. Власьева, И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская // Тезисы 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения – 2014» – СПб.: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова», 2014. – С. 18.
67. Глушаков, Р. И. Перспективы использования тетраодотироацетиловой кислоты как антиангиогенного противоопухолевого агента / Р. И. Глушаков, Е. В. Козырко, Н. И. Тапильская, С. Н. Прошин // Материалы конференция молодых ученых «Перспективы развития медицинской науки и практики». – СПб.: Изд-во СПбПУ, 2014. – С. 23.
68. Глушаков, Р. И. Влияние тиреоидного статуса на продолжительность заживления химических ожогов в эксперименте / Р. И. Глушаков, И. В. Соболев, Е. В. Козырко [и др.] // Материалы 1-го Национального Конгресса по регенеративной медицине. – М., 2013 – С. 62.
69. Глушаков, Р. И. Связь неопухолевых заболеваний щитовидной железы и злокачественных новообразований у женщин / Р. И. Глушаков, И. В. Соболев, Е. В. Козырко [и др.] // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М.: Издание ФГБУ «НЦАГиП им. академика В. И. Кулакова» Минздрава РФ, 2013. – С. 283.
70. Козырко, Е. В. Уровень трийодтиронина в крови у мышей СЗН-А с экспериментально индуцированным гипертиреозом, различающиеся по окрасу шерсти / Е. В. Козырко, И. В. Соболев, Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11, спецвыпуск. – С. 71–72.
71. Глушаков, Р. И. Влияние тиреоидного статуса на безрецидивную выживаемость у больных раком яичника / Р. И. Глушаков, И. В. Соболев, Н. И. Тапильская // Злокачественные опухоли (Материалы XVII Российского онкологического конгресса). – М., 2013. – № 2. – С. 126.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРВ – безрецидивная выживаемость (интервал времени от начала лечения до прогрессирования болезни, развития второй опухоли или смерти пациента от любой причины)	ТТГ – тиреотропный гормон
БРП – безрецидивный период (время от момента радикального лечения до регистрации рецидива заболевания)	РЯ – рак яичника
ВВП – время без прогрессирования (период от начала терапии до даты первых признаков прогрессирования)	УПЖ – увеличение продолжительности жизни
ДИ – доверительный интервал	УТЗ – узловый токсический зоб
ДТЗ – диффузный токсический зоб	ЩЖ – щитовидная железа
ЗГТ – заместительная гормональная терапия	CCR7 – сигнатура рецептора к хемокинам CCL19 и CCL21
ЗНО – злокачественное новообразование	CXCR4 – сигнатура рецептора к SDF-1 фактору (CXCL12)
КОК – комбинированные оральные контрацептивы	ER – рецепторы к эстрогену
МНН – международное непатентованное название	DIO – дейодиназа
МПЖ – медиана продолжительности жизни	FGFR – рецептор фактора роста фибробластов
мРМЖ – метастатический рак молочной железы	Hscore – Histochemical score, H.S., гистосчет, – единица количественного подсчета оценки экспрессии маркера, разработанного McCarthy и соавторами
НММ – N-нитрозо-N-метилмочевина	Ki-67 – пролиферационный маркер
ОВ – общая выживаемость	PR – рецепторы к прогестерону
ПТУ – пропилтиоурацил	RR (OP) – относительный риск
РМЖ – рак молочной железы	rT3 – реверсивный (обратный) трийодтиронин
СПЖ – средняя продолжительность жизни	TR – ядерный рецептор тиреоидных гормонов
ТЗ – трийодтиронин	ser-118 – сигнатура порядкового номера аминокислоты серина в белковой молекуле ER
Т4 – тироксин	VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактора роста
ТГ – тиреоидные гормоны	

Обозначение клинических подгрупп при расчётах выживаемости: (1_3) – больные РЯ III ст. с гипотиреозом, (1_4) – больные РЯ IV ст. с гипотиреозом, (2a_3) – больные РЯ III ст. с эутиреозом, (2a_4) – больные РЯ IV ст. с эутиреозом, (2b_3) – больные РЯ III ст. с медикаментозно компенсированным гипотиреозом, (2b_4) – больные РЯ IV ст. с медикаментозно компенсированным гипотиреозом, (3_3) – больные РЯ III ст. с субклиническим гипотиреозом, (3_4) – больные РЯ III ст. с субклиническим гипотиреозом; (1ЛЮМ, 1LYM) – больные мРМЖ (люминальный фенотип) с гипотиреозом, (1TrNEG, 1TrNEG) – больные мРМЖ (тройной-негативный фенотип) с гипотиреозом, (2aЛЮМ, 2aLYM) – больные мРМЖ (люминальный фенотип) с эутиреозом, (2aTrNEG, 2aTrNEG) – больные мРМЖ (тройной-негативный фенотип) с эутиреозом, (2bЛЮМ, 2bLYM) – больные мРМЖ (люминальный фенотип) с медикаментозно компенсированным эутиреозом, (2bTrNEG, 2bTrNEG) – больные мРМЖ (тройной-негативный фенотип) с медикаментозно компенсированным эутиреозом, (3ЛЮМ, 3LYM) – больные мРМЖ (люминальный фенотип) с субклиническим гипертиреозом, (3TrNEG, 3TrNEG) – больные мРМЖ (тройной-негативный фенотип) с субклиническим гипертиреозом.